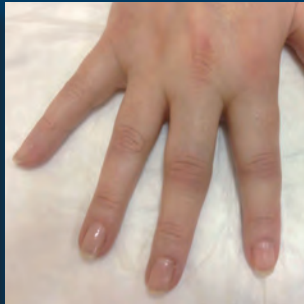


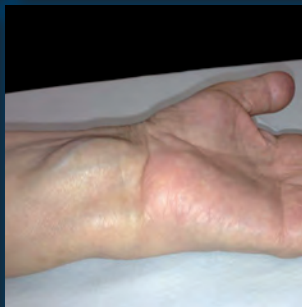
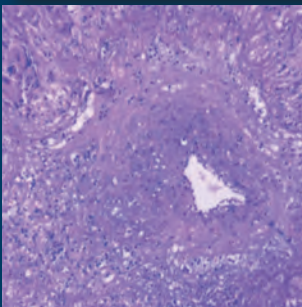
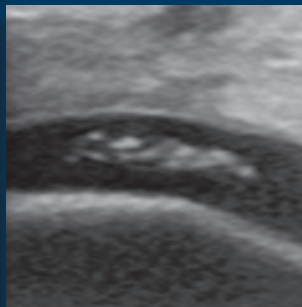
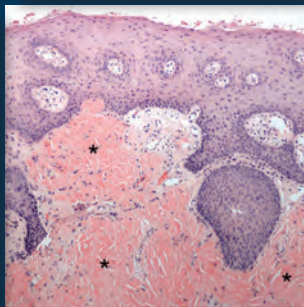
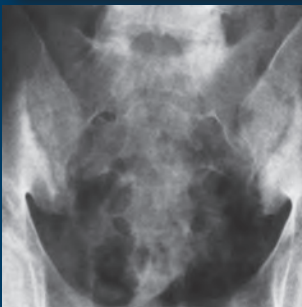
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

# Manual SER

## de enfermedades reumáticas



6<sup>a</sup> EDICIÓN



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA



6ª EDICIÓN

Manual  
**SER**  
de enfermedades reumáticas

**EDITORA JEFE**

**MERCEDES ALPERI LÓPEZ**

**EDITORES**

**ALEJANDRO Balsa Criado**

**RICARDO Blanco Alonso**

**Blanca Hernández Cruz**

**JULIO Medina Luezas**

**SANTIAGO Muñoz Fernández**

**JOAN Miquel Nolla Solé**

**JOSÉ Andrés Román Ivorra**



© 2014 Sociedad Española de Reumatología (SER).  
Marqués del Duero, 5 - 1ª. 28001 Madrid, España.

© Editado por Elsevier España, S.L.  
Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona, España.

#### **Fotocopiar es un delito (Art 270 C.P.)**

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujante, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la "no" existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición impresa: 978-84-9022-903-3

ISBN edición electrónica: 978-84-9022-905-7

Depósito legal edición impresa: B 22457-2014

Depósito legal edición electrónica: B 22456-2014

Composición y compaginación: Ricard Font

#### **Advertencia**

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico prescribir el tratamiento y las dosis más indicadas para cada paciente. Así mismo, la enfermera debe realizar una correcta administración a cada paciente. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

**El Editor**

## PRÓLOGO



La sexta edición del *Manual de Enfermedades Reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología (SER)* representa el compromiso adquirido con la continuidad y estabilidad de un proyecto que comenzó hace más de una década. Con la primera edición, la Junta Directiva de la SER entendió la necesidad de aportar a la bibliografía médica un texto de consulta manejable en el que se plasmara la actualidad del conocimiento reumatológico del momento. A lo largo de las distintas ediciones, el texto se ha ido transformando hacia un manual de consulta rápida para especialistas pero, sobre todo, dirigido a residentes de reumatología, estudiantes de medicina y otros colegas de la profesión médica, en especial a médicos de familia. En este sentido, su finalidad es la difusión de la reumatología entre otros colectivos diferentes al de nuestros socios, y en una especialidad como la nuestra, que se ha desarrollado de forma notable en la última década, la actualización del último Manual editado en 2008 era una tarea necesaria.

Las enfermedades reumáticas son muy frecuentes en la práctica médica. Se calcula que alrededor de un tercio de los pacientes que son atendidos por un médico de familia presenta una enfermedad reumática y más de la mitad de la población adulta padecerá alguna de ellas a lo largo de su vida. Este hecho contrasta con el escaso tiempo que pasan los residentes de medicina familiar y comunitaria en las unidades docentes de reumatología y con el escaso número de horas docentes de pregrado relacionadas con la reumatología que se ofrecen en las distintas facultades de medicina.

Consideramos que, además de ser un apoyo clínico para los profesionales que atienden en primera instancia a los pacientes reumáticos, esta obra puede indicarles cuándo remitir a esos pacientes al reumatólogo, único especialista médico de las enfermedades osteomusculares y autoinmunes.

Las enfermedades reumáticas están infravaloradas en las distintas estrategias de atención al enfermo crónico que se

han desarrollado en comunidades autónomas y ministerios de sanidad. Habitualmente, los esfuerzos se han focalizado en las patologías que más mortalidad causan, dejando de lado la discapacidad, fuente de gran coste sociosanitario. Las enfermedades reumáticas están a la cabeza en la aparición de discapacidad a cualquier edad. Creemos que es obligado que en el abordaje de la cronicidad se deba incluir este concepto y, por supuesto, la participación de los reumatólogos, colaborando de manera estrecha con los médicos de familia para hacer que los pacientes no solo vivan más, sino mejor y con mayor autonomía, a pesar de su enfermedad. Esto es lo que significa luchar contra la discapacidad y esperamos que este Manual contribuya a ello.

El índice temático de la obra ha sido revisado en profundidad por este Comité Editorial y ha sido renovado notablemente haciendo participar a más especialistas de nuestra sociedad científica. En el proyecto, el Comité Editorial ha puesto su mejor voluntad en que resulte ágil al lector y práctico para el día a día. Queremos expresar nuestro agradecimiento a los autores, que han hecho posible los capítulos con su esfuerzo, a la Junta Directiva de la SER, que ha decidido la actualización de la obra, a los patrocinadores de Pfizer, que han tenido el acierto de contribuir a la expansión del conocimiento de la reumatología entre otros colectivos médicos al patrocinarla, a los miembros del equipo de Gestión del Conocimiento de la SER, por su gran esfuerzo de coordinación de todo el material, al equipo editorial, que ha contribuido a que sea atractiva y, cómo no, a usted, que ahora tiene el Manual entre sus manos y que se interesa por el conocimiento de la reumatología en beneficio de sus pacientes. A ellos es a quienes, en definitiva, van dirigidos todos los esfuerzos de los profesionales sanitarios, sean de la especialidad que sean. Ojalá esta obra les ayude en el cuidado de los pacientes.

**COMITÉ EDITORIAL**



## ÍNDICE DE AUTORES

### **ALBERTO ALONSO RUIZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya.

### **MERCEDES ALPERI LÓPEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

### **JOSÉ MARÍA ÁLVARO-GRACIA ÁLVARO**

Unidad de Terapias Biológicas, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

### **JOSÉ LUIS ANDREU SÁNCHEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid.

### **LUIS ARBOLEYA RODRÍGUEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

### **ALEJANDRO BALSA CRIADO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

### **FRANCISCO JAVIER BALLINA GARCÍA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

### **ENRIQUE BATLLE GUALDA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, Alicante.

### **MIGUEL BELMONTE SERRANO**

Sección de Reumatología, Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana.

### **EMMA BELTRÁN-CATALÁN**

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario, Valencia.

### **JOAQUÍN BELZUNEGUI OTANO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Donostia, Donostia.

### **RICARDO BLANCO ALONSO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

### **FRANCISCO JAVIER BLANCO GARCÍA**

INIBIC, Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.  
Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña.

### **RAFAEL CÁLIZ CÁLIZ**

UGIC de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

### **JAIME CALVO ALÉN**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria.

### **INMACULADA CALVO PENADÉS**

Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

### **JUAN D. CAÑETE CRESPILO**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

### **LORETO CARMONA ORTELLS**

Dirección Científica, Instituto de Salud Musculoesquelética (InMusc), Madrid.

### **SANTOS CASTAÑEDA SANZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid.  
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid.

**MANUEL CASTAÑO SÁNCHEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**MARÍA CONCEPCIÓN CASTILLO GALLEGO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**TATIANA COBO IBÁÑEZ**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

**EDUARDO COLLANTES ESTÉVEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**HÈCTOR COROMINAS MACIAS**

Servicio de Reumatología, Hospital Mosiès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. Hospital General de l'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral (CSI).

**FEDERICO DÍAZ-GONZÁLEZ**

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife.  
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

**MANUEL FERIA RODRÍGUEZ**

Departamento de Farmacología y Medicina Física, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

**JORDI FITER ARESTÉ**

Unidad de Reumatología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Illes Balears.

**MARIANO TOMÁS FLÓREZ GARCÍA**

Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid.  
Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid.

**MIRIAM GARCÍA ARIAS**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

**PALOMA GARCÍA DE LA PEÑA LEFEBVRE**

Servicio de Reumatología, Hospitales del Grupo Madrid (Hospitales Universitarios Sanchinarro, Montepríncipe, Madrid y Torreldones), Madrid.  
Universidad CEU San Pablo, Madrid.

**ROSARIO GARCÍA DE VICUÑA PINEDO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IISP, Madrid. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

**JOSÉ FRANCISCO GARCÍA LLORENTE**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya.

**CARLOS GARCÍA PORRÚA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

**JESÚS ALBERTO GARCÍA VADILLO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.  
Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

**ANTONIO GÓMEZ CENTENO**

Servicio de Reumatología, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona.

**NORBERTO GÓMEZ RODRÍGUEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Vigo, Pontevedra.

**CARMEN GÓMEZ VAQUERO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

**JUAN JESÚS GÓMEZ-REINO CARNOTA**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña.  
Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña.

**M. ISABEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ**

Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

**MIGUEL A. GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**JENARO GRAÑA GIL**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario A Coruña (HUAC), Xerencia de Xestión Integrada A Coruña (XXIAC), A Coruña.

**JORDI GRATACÓS MASMITJÀ**

Servicio de Reumatología, Parc Taulí Sabadell, Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona.

**NÚRIA GUAÑABENS GAY**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

**BLANCA HERNÁNDEZ CRUZ**

Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla.

**GABRIEL HERRERO-BEAMONT CUENCA**

Servicio de Reumatología, Fundación Jiménez Díaz,  
Laboratorio de Patología Osteoarticular Madrid.  
Reumatología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

**JOSÉ IVORRA CORTÉS**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario  
y Politécnico La Fe, Valencia.

**XAVIER JUANOLA ROURA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

**RAQUEL LARGO CARAZO**

Servicio de Reumatología, Fundación Jiménez Díaz,  
Laboratorio de Patología Osteoarticular, Madrid.

**MARTA LARROSA PADRÓ**

Servicio de Reumatología, Parc Taulí Sabadell,  
Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona.

**FRANCISCO JAVIER LÓPEZ-LONGO**

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid.

**JOSÉ RAMÓN MANEIRO FERNÁNDEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario  
de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela,  
A Coruña.

**VÍCTOR M. MARTÍNEZ-TABOADA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla, Santander.  
Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria,  
Santander.

**LOURDES MATEO SORIA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

**JULIO A. MEDINA LUEZAS**

Sección de Reumatología, Hospital Clínico Universitario  
de Valladolid, Valladolid.  
Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid.

**CONSUELO MODESTO CABALLERO**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
Vall d'Hebron, Barcelona.

**ALONSO CARLOS MORENO GARCÍA**

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología,  
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**MIREIA MORENO MARTÍNEZ-LOSA**

Servicio de Reumatología, Parc Taulí Sabadell,  
Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona.

**SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario  
Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.  
Universidad Europea de Madrid, Madrid.

**ESPERANZA NAREDO SÁNCHEZ**

Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid.  
EULAR Standing Committee for Musculoskeletal Imaging /  
OMERACT Musculoskeletal Ultrasound Group.

**FRANCISCO JAVIER NARVÁEZ GARCÍA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**FEDERICO NAVARRO SARABIA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario  
Virgen Macarena, Sevilla.

**JOAN M. NOLLA SOLÉ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.  
Departamento de Ciencias Clínicas, Universitat  
de Barcelona, Barcelona.

**ALEJANDRO OLIVÉ MARQUÉS**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitari  
Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

**JOSÉ LUIS PABLOS ÁLVAREZ**

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación,  
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**ELISEO PASCUAL GÓMEZ**

Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández,  
Alicante.  
Sección de Reumatología, Hospital General Universitario  
de Alicante, Alicante.

**ESPERANZA PATO COUR**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario  
San Carlos, Madrid.

**JOSÉ MARÍA PEGO REIGOSA**

Reumatología, Hospital Meixoeiro (Xerencia de Xestión  
Integrada de Vigo), Instituto de Investigación Biomédica  
de Vigo (IBIV), Vigo, Pontevedra.

**FERNANDO PÉREZ RUIZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Cruces,  
San Vicente de Barakaldo, Vizcaya.

**JOSÉ JAVIER PÉREZ VENEGAS**

Sección de Reumatología, Hospital de Jerez de la Frontera,  
Jerez de la Frontera, Cádiz.



**PILAR PERIS BERNAL**

Servicio de Reumatología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**TRINITARIO PINA MURCIA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**JAVIER DEL PINO MONTES**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

**IOLANDA PRATS CAELLES**

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

**RUBÉN QUEIRO SILVA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias.

**JULIO RAMÍREZ GARCÍA**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

**DELIA REINA SANZ**

Servicio de Reumatología, Hospital Mosiès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona. Hospital General de l'Hospitalet, Consorci Sanitari Integral (CSI).

**JAVIER RIVERA REDONDO**

Reumatología IPR, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**ANA RODRÍGUEZ GARCÍA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

**JOSÉ A. ROMÁN IVORRA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia, Valencia.

**JOSÉ CARLOS ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR**

Sección de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

**IÑIGO RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

**JAVIER RUEDA GOTOR**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**RAIMON SANMARTÍ SALA**

Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

**LUCÍA SILVA FERNÁNDEZ**

Sección de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña.

**PATRICIA TEJÓN MENÉNDEZ**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Castellón, Castellón.

**EVA TOMERO MURIEL**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IISP, Madrid.

**JESÚS TORNERO MOLINA**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**JUAN CARLOS TORRE ALONSO**

Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo. Unidad de Reumatología, Hospital Monte Naranco, Oviedo.

**FRANCISCO JAVIER TOYOS SÁENZ DE MIERA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

**JACQUELINE USÓN JAEGER**

Servicio de Reumatología, Hospital de Móstoles, Móstoles, Madrid.

**PALOMA VELA CASASEMPERE**

Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

**ESTHER F. VICENTE RABANEDA**

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid.

**JAVIER VIDAL FUENTES**

Sección de Reumatología, Unidad de Dolor Reumático, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

**IGNACIO VILLA BLANCO**

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria.

**PEDRO ZARCO MONTEJO**

Unidad de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid.

# SUMARIO

## SECCIÓN 1

### ENFERMEDADES REUMÁTICAS. GENERALIDADES

- 1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 3  
E. BATLLE GUALDA
- 2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 7  
L. CARMONA ORTELLS
- 3 ETIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 13  
B. HERNÁNDEZ CRUZ
- 4 EVALUACIÓN DE DESENLACES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 21  
M. BELMONTE SERRANO
- 5 ESTADÍSTICA MÍNIMA PARA EL REUMATÓLOGO ..... 29  
L. SILVA FERNÁNDEZ
- 6 GENÉTICA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS..... 35  
R. CÁLIZ CÁLIZ

## SECCIÓN 2

### APROXIMACIÓN CLÍNICA AL PACIENTE REUMÁTICO

- 7 SEMIOLOGÍA, HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA..... 43  
M. LARROSA PADRÓ
- 8 PRUEBAS DE LABORATORIO EN REUMATOLOGÍA ..... 49  
F.J. LÓPEZ-LONGO
- 9 IMAGEN: RADIOLOGÍA CONVENCIONAL EN REUMATOLOGÍA ..... 55  
J. IVORRA CORTÉS
- 10.1 IMAGEN: ECOGRAFÍA EN REUMATOLOGÍA..... 67  
E. NAREDO SÁNCHEZ

- 10.2 IMAGEN: RESONANCIA MAGNÉTICA, TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y GAMMAGRAFÍA ..... 77  
J. USÓN JAEGER

## SECCIÓN 3

### EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON

- 11 MONOARTRITIS ..... 85  
P. VELA CASASEMPERE
- 12 POLIARTRITIS ..... 91  
A. GÓMEZ CENTENO
- 13 DOLOR RAQUÍDEO ..... 97  
M.C. CASTILLO GALLEGO
- 14 DOLOR ARTICULAR EN MIEMBROS SUPERIORES ..... 105  
A. RODRÍGUEZ GARCÍA
- 15 DOLOR EN MIEMBROS INFERIORES ..... 111  
J.F. GARCÍA LLORENTE
- 16 NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO ..... 117  
J.L. ANDREU SÁNCHEZ
- 17 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 123  
T. COBO IBÁÑEZ E I. PRATS CAELLES
- 18 MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS ..... 131  
E. PATO COUR

## SECCIÓN 4

### TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- 19 ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y COLCHICINA..... 141  
M. FERIA RODRÍGUEZ Y F. DÍAZ-GONZÁLEZ
- 20 OPIÁCEOS Y COADYUVANTES ..... 149  
J. TORNERO MOLINA

- 21 GLUCOCORTICOIDES ..... 157  
J.A. MEDINA LUEZAS
- 22 FÁRMACOS MODIFICADORES  
DE ENFERMEDAD. INMUNOSUPRESORES..... 163  
J.M. ÁLVARO-GRACIA ÁLVARO Y M. GARCÍA ARIAS
- 23 FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y OTRAS DIANAS  
TERAPÉUTICAS ..... 173  
R. SANMARTÍ SALA
- 24 INMUNOGLOBULINAS, PLASMAFÉRESIS  
Y TERAPIA CELULAR..... 183  
J.J. PÉREZ VENEGAS
- 25 FARMACOLOGÍA DE  
LAS ENFERMEDADES ÓSEAS ..... 187  
J.A. GARCÍA VADILLO
- 26 TERAPIA INTRAARTICULAR Y BLOQUEOS..... 195  
J. VIDAL FUENTES
- 27 REHABILITACIÓN DE LAS ENFERMEDADES  
REUMÁTICAS..... 201  
M.T. FLÓREZ GARCÍA
- 28 CIRUGÍA DE LAS ENFERMEDADES  
REUMÁTICAS..... 207  
A.C. MORENO GARCÍA
- 36 ARTRITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL  
Y OTRAS ARTRITIS ENTEROPÁTICAS..... 279  
J. GRATACÓS MASMITJÀ Y M. MORENO MARTÍNEZ-LOSA
- 37 ARTRITIS REACTIVA ..... 285  
S. MUÑOZ FERNÁNDEZ
- 38 ESPONDILOARTRITIS AXIAL.  
ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA E  
INDIFERENCIADA. SÍNDROME SAPHO ..... 289  
X. JUANOLA ROURA

## SECCIÓN 5

### ARTRITIS REUMATOIDE

- 29 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS  
REUMATOIDE..... 217  
J.L. PABLOS ÁLVAREZ
- 30 ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ Y ARTRITIS  
INDIFERENCIADA ..... 223  
M. ALPERI LÓPEZ
- 31 MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
Y COMPLICACIONES DE LA ARTRITIS  
REUMATOIDE ESTABLECIDA ..... 231  
F.J. BALLINA GARCÍA
- 32 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS  
REUMATOIDE..... 239  
A. BALSA CRIADO

## SECCIÓN 6

### ESPONDILOARTRITIS

- 33 CONCEPTO, CLASIFICACIÓN  
Y METROLOGÍA ..... 251  
J.C. TORRE ALONSO
- 34 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE ..... 261  
E. COLLANTES ESTÉVEZ
- 35 ARTRITIS PSORIÁSICA ..... 271  
R. QUEIRO SILVA

## SECCIÓN 7

### ENFERMEDADES REUMÁTICAS DE LA INFANCIA

- 39 ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL ..... 297  
C. MODESTO CABALLERO
- 40 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL,  
DERMATOMIOSITIS JUVENIL, ESCLERODERMIA  
Y VASCULITIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA..... 307  
I. CALVO PENADÉS Y M.I. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ
- 41 SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS..... 317  
J.D. CAÑETE CRESPILO Y J. RAMÍREZ GARCÍA

## SECCIÓN 8

### ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

- 42 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES ..... 327  
J.R. MANEIRO FERNÁNDEZ Y J.J. GÓMEZ-REINO CARNOTA
- 43 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ..... 335  
I. VILLA BLANCO Y J. CALVO ALÉN
- 44 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO ..... 349  
P. TEJÓN MENÉNDEZ Y J.M. PEGO REIGOSA
- 45 SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO ..... 355  
J.C. ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR
- 46 ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROMES  
ESCLERODERMIFORMES..... 363  
P. GARCÍA DE LA PEÑA LEFEBVRE
- 47 ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO.  
SÍNDROMES INDIFERENCIADOS..... 373  
E. BELTRÁN-CATALÁN
- 48 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS..... 383  
V.M. MARTÍNEZ-TABOADA

## SECCIÓN 9

### VASCULITIS

- 49 CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN  
DE LAS VASCULITIS..... 393  
C. GARCÍA PORRÚA

- 50 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. POLIMIALGIA REUMÁTICA. ARTERITIS DE TAKAYASU..... 397  
M.A. GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN Y J. RUEDA GOTOR
- 51 VASCULITIS DE VASO MEDIANO Y VASO PEQUEÑO POR INMUNOCOMPLEJOS..... 409  
R. BLANCO ALONSO Y T. PINA MURCIA
- 52 VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO ..... 417  
I. RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOA
- 53 SÍNDROME DE BEHÇET Y OTRAS VASCULITIS... 427  
J. GRAÑA GIL

## SECCIÓN 10

### OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- 54 SARCOIDOSIS..... 437  
F. NAVARRO SARABIA Y F.J. TOYOS SÁENZ DE MIERA
- 55 AMILOIDOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO..... 443  
R. GARCÍA DE VICUÑA PINEDO Y E. TOMERO MURIEL
- 56 MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES ASOCIADAS A ENFERMEDADES ENDOCRINAS O HEMATOLÓGICAS ..... 451  
H. COROMINAS MACIAS Y D. REINA SANZ
- 57 OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS: ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO Y POLICONDRIITIS RECIDIVANTE ..... 457  
A. OLIVÉ MARQUÉS

## SECCIÓN 11

### ARTROSIS

- 58 ETIOPATOGENIA, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN ..... 465  
R. LARGO CARAZO Y G. HERRERO-BEAUMONT CUENCA
- 59 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... 471  
S. CASTAÑEDA SANZ Y E.F. VICENTE RABANEDA
- 60 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ARTROSIS. TRATAMIENTO. PRONÓSTICO ..... 479  
F.J. BLANCO GARCÍA

## SECCIÓN 12

### ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS

- 61 GOTA..... 489  
F. PÉREZ RUIZ
- 62 ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO Y OTRAS ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS..... 497  
E. PASCUAL GÓMEZ

## SECCIÓN 13

### ENFERMEDADES REUMÁTICAS RELACIONADAS CON LOS AGENTES INFECCIOSOS

- 63 ARTRITIS INFECCIOSA (I). MICROORGANISMOS PIÓGENOS..... 507  
L. MATEO SORIA
- 64 ARTRITIS INFECCIOSA (II). MICROORGANISMOS NO PIÓGENOS ..... 515  
J. BELZUNEGUI OTANO
- 65 ESPONDILODISCITIS ..... 521  
J.M. NOLLA SOLÉ
- 66 OSTEOMIELITIS ..... 527  
F.J. NARVÁEZ GARCÍA
- 67 INFECCIONES DE PARTES BLANDAS..... 535  
N. GÓMEZ RODRÍGUEZ
- 68 ARTRITIS POSTESTREPTOCÓCICA. ENFERMEDAD DE LYME ..... 541  
J. FITER ARESTÉ

## SECCIÓN 14

### ENFERMEDADES ÓSEAS

- 69 OSTEOPOROSIS (I). ETIOPATOGENIA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO ..... 549  
C. GÓMEZ VAQUERO
- 70 OSTEOPOROSIS (II). TRATAMIENTO ..... 557  
N. GUAÑABENS GAY
- 71 OSTEOMALACIA. OSTEODISTROFIA RENAL..... 565  
P. PERIS BERNAL
- 72 ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET..... 575  
J. DEL PINO MONTES
- 73 OSTEONECROSIS. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA ..... 581  
L. ARBOLEYA RODRÍGUEZ

## SECCIÓN 15

### NEOPLASIAS Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- 74 TUMORES ÓSEOS..... 593  
A. ALONSO RUIZ
- 75 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ..... 599  
J.A. ROMÁN IVORRA
- 76 TUMORES ARTICULARES..... 603  
M. CASTAÑO SÁNCHEZ

**SECCIÓN 16****MISCELÁNEA**

- 77 FIBROMIALGIA, DOLOR MIOFASCIAL..... 611  
J. RIVERA REDONDO
- 78 HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE ..... 619  
P. ZARCO MONTEJO

**ANEXOS**

- ANEXO 1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y/O  
CLASIFICACIÓN DE USO FRECUENTE  
EN REUMATOLOGÍA ..... 625
- ANEXO 2. PUNTOS PARA EVALUAR LA VALIDEZ  
DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA SEGÚN  
LA INICIATIVA STARD..... 645

# Sección 1 **Enfermedades reumáticas. Generalidades**

EDITORA - BLANCA HERNÁNDEZ CRUZ

## S U M A R I O C A P Í T U L O S

---

- 1 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 3 ETIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 4 EVALUACIÓN DE DESENLACES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 5 ESTADÍSTICA MÍNIMA PARA EL REUMATÓLOGO
- 6 GENÉTICA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS



# CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

E. BATLLE GUALDA



## CONTENIDO

---

### INTRODUCCIÓN

### CARACTERÍSTICAS

### CLASIFICACIÓN

Aproximación pragmática

Aproximación nosológica

## INTRODUCCIÓN

---

Las enfermedades reumáticas incluyen al conjunto de dolencias médicas que afectan al aparato locomotor, básicamente las articulaciones, los tendones, los músculos y los ligamentos, las enfermedades del tejido conectivo, también conocidas como colagenosis o enfermedades sistémicas, y las enfermedades metabólicas del hueso. Las denominamos enfermedades médicas del aparato locomotor para distinguirlas de las enfermedades quirúrgicas, propias de la ortopedia y la traumatología.

El reumatólogo es el especialista que estudia y trata las enfermedades reumáticas. Se puede decir, por analogía, que es el especialista médico del aparato locomotor. La reumatología es una de las especialidades con un mayor desarrollo en el campo de la medicina en los últimos 30 años, con un nivel de investigación básica y clínica muy alto, y ha sido testigo de una auténtica revolución en el campo terapéutico con la aparición de las nuevas terapias biológicas que han puesto coto a enfermedades hasta hace bien poco responsables de un alto grado de discapacidad. Los avances en la inmunología y en las técnicas diagnósticas, en especial en el campo de la imagen, han aportado una capacidad de estudio y un dinamismo desconocidos con anterioridad. Actualmente, el reumatólogo maneja la ecografía de alta resolución, puede realizar infiltraciones guiadas, consigue la remisión en un alto porcentaje de pacientes con artritis reumatoide y controla la actividad del lupus eritematoso sistémico o de las vasculitis. La mejora en el tratamiento de la osteoporosis ha supuesto otro gran

avance, con muy buenas perspectivas de progreso en el futuro cercano.

Conviene tener presente que a nivel popular se ha agrupado bajo el nombre de “reuma” o “reumatismo” a todo el conjunto de dolencias o molestias relacionadas con el aparato locomotor, quizá como consecuencia del desconocimiento de su distinta naturaleza y la creencia en una causa común para todas ellas. Detrás de esta falsa idea se esconde la creencia de que “tener reuma” es algo relacionado con la edad, irreversible y sin posible “solución”. Curiosamente, una persona que se conforme con el falso diagnóstico de “reuma” no lo haría si alguien le dijera que padece “digestivo” o “cardio”. La sociedad conoce que esos diagnósticos no existen y se preocupa por una mejor definición de su problema de salud, situación distinta a la que afecta a las enfermedades reumáticas rodeadas de un mayor desconocimiento popular. Conviene aclarar, pues, que el concepto de “reuma” no existe en los libros de medicina, es decir, no hay ninguna enfermedad o dolencia del aparato locomotor que reciba el sobrenombre de “reuma”. Así, ante cualquier problema relacionado con el aparato locomotor convendrá establecer el diagnóstico de la dolencia o enfermedad reumática que padece el paciente, para poder elegir el mejor tratamiento y plantear un pronóstico lo más adecuado posible. Como anécdota, la revista de la sociedad americana de reumatología, *Arthritis and Rheumatism*, pasó a llamarse *Arthritis and Rheumatology* el 1 de enero de 2014, precisamente huyendo del término reumatismo, ya totalmente obsoleto, y que solo aporta confusión sobre las características de las enfermedades reumáticas y la reumatología a la sociedad en general.



## CARACTERÍSTICAS

Las enfermedades reumáticas son muy prevalentes. Así, en nuestro país, al menos 1 de cada 5 personas de la población general padece alguna dolencia reumática. Esta cifra aumenta a 1 de cada 3 entre los 45 y 64 años de edad, y a 1 de cada 2 a partir de los 65 años. A pesar de esta relación con la edad conviene tener presente que las enfermedades reumáticas inflamatorias pueden afectar a personas jóvenes, e incluso niños, con una gran morbilidad asociada. En este sentido, el diagnóstico precoz sigue siendo un punto clave del que depende el mejor pronóstico posible. Las enfermedades reumáticas son, en general, más frecuentes en las mujeres que en los varones, con una relación 2 a 1 para la artrosis y la artritis reumatoide, con valores aún más altos, de 9 a 1, para el lupus eritematoso sistémico, y valores equivalentes, de 1 a 1, para la lumbalgia, con variaciones para otros procesos.

El aparato locomotor, además de mantener una función de sostén para el organismo es necesario para la movilidad, el desplazamiento y la interacción social. Las principales características clínicas de las enfermedades reumáticas son el dolor y la discapacidad, a veces causados por procesos mecánicos o degenerativos, en relación con el uso repetido, la sobrecarga o el envejecimiento y, a veces, producidos por fenómenos inflamatorios en relación con procesos autoinmunes. En ambos casos, la progresión de la enfermedad suele acompañarse de un daño estructural irreversible, que junto al dolor y la discapacidad limitarán la capacidad funcional del paciente, que cuando es grave, además de reducir su movilidad, su capacidad de desplazamiento y su interrelación social, llegará a disminuir su capacidad para realizar sus actividades cotidianas más básicas. No es de extrañar que al comparar con otras enfermedades crónicas, las enfermedades reumáticas sean, además, la primera causa de morbilidad en la población general, por encima de problemas tan comunes como la hipertensión arterial, las alergias, las enfermedades cardiovasculares o la hipercolesterolemia.

## CLASIFICACIÓN

Antes de afrontar la complejidad de una clasificación tradicional al uso basada en las diferentes entidades nosológicas se ha preferido presentar un abordaje más sencillo basado en las principales características de las enfermedades reumáticas que aporta una visión más cercana a la realidad cotidiana y al punto de vista epidemiológico. Este enfoque puede ser particularmente útil para los médicos especialistas en atención primaria.

### Aproximación pragmática

De una forma muy simplista, las enfermedades reumáticas se pueden agrupar de acuerdo al órgano diana principalmente afectado. Con esa finalidad puede ser muy útil centrarse en los diferentes tejidos que intervienen en cualquier articulación del aparato locomotor. Una articulación se compone básicamente de 2 superficies óseas cuyas epífisis están cubiertas de cartílago

hialino, que facilita el suave deslizamiento de estas estructuras, todo ello incluido en una cavidad que está tapizada por una fina capa de tejido sinovial rodeada de una cápsula y ligamentos, que estabilizan y sostienen la estructura, junto a un sistema musculotendinoso responsable de los movimientos.

De acuerdo a esas estructuras tisulares y de una forma orientativa, las enfermedades reumáticas se pueden clasificar en 4 grandes grupos.

- La artrosis, cuyo órgano diana es el cartílago articular, se caracteriza por un proceso de degradación y envejecimiento que afecta fundamentalmente a las articulaciones de carga como rodillas, caderas, columna y manos. Es un proceso muy prevalente, lento y gradual en donde las prevenciones primaria y secundaria tienen una gran importancia. Su manejo fundamental será a cargo del especialista de atención primaria, con el apoyo por parte de otros especialistas como el reumatólogo, el rehabilitador o el traumatólogo cuando sea necesario.
- La artritis, cuyo órgano diana es la membrana sinovial. Tengamos presente que el tejido sinovial, además de en el interior de las articulaciones, forma parte de la vaina de muchos tendones y de las bursas sinoviales. Las artritis representan el núcleo básico de la especialidad de reumatología, con más de 100 tipos de entidades nosológicas distintas (cuadro 1.1). En este grupo se incluirían la artritis reumatoide, las espondiloartritis, la artritis psoriásica, las artritis por microcristales, la artritis séptica y las enfermedades sistémicas del colágeno y las vasculitis. Si bien en conjunto su prevalencia es mucho menor que en la artrosis, su complejidad es mucho mayor, de donde surge la necesidad del especialista en estos procesos inflamatorios: el reumatólogo.
- Los reumatismos de partes blandas, cuyo órgano diana son los tendones, las bursas y los músculos. En general, aquí se incluyen los procesos que afectan a estructuras del aparato locomotor peri o yuxtaarticulares y que hacen referencia a un grupo heterogéneo formado por los síndromes dolorosos locorregionales no propiamente articulares: hombro doloroso, dolor lumbar, dolor de cadera, dorsalgia, tendinitis, bursitis, síndromes de atrapamiento nervioso, etc. Este conjunto de procesos altamente prevalente obliga a un manejo basado en el especialista de atención primaria, con un apoyo más bien puntual por parte del reumatólogo u otros especialistas cuando la situación así lo aconseje.
- Las enfermedades metabólicas óseas, cuyo órgano diana es el hueso. Aquí se incluye también un grupo altamente prevalente formado por la osteoporosis primaria (postmenopáusica, senil y del varón), la osteoporosis secundaria (asociada a enfermedades endocrinas, inflamatorias, etc.), la osteomalacia y la enfermedad de Paget. Pero también procesos menos frecuentes de tipo infiltrativo como las metástasis o los tumores primarios, que si bien no son objeto de la reumatología forman parte del diagnóstico diferencial del dolor y la discapacidad asociadas al aparato locomotor. De nuevo, el manejo de la osteo-

## CUADRO 1-1

## Clasificación de las enfermedades reumáticas

1. Artritis reumatoide
2. Artritis idiopática juvenil
3. Espondiloartritis
  - Espondiloartritis indiferenciada
  - Espondilitis anquilosante
  - Artritis psoriásica
  - Artritis de enfermedad inflamatoria intestinal
  - Artritis reactiva
4. Enfermedades del tejido conectivo
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome antifosfolípido
  - Esclerodermia y trastornos afines
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de superposición
  - Dermatomiositis, polimiositis y otras miopatías inflamatorias
  - Síndrome de Sjögren
5. Vasculitis
  - Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática
  - Arteritis de Takayasu
  - Vasculitis de vaso mediano y pequeño por inmunocomplejos
  - Vasculitis ANCA positivas
  - Síndrome de Behçet y otras vasculitis
6. Otras enfermedades sistémicas
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Artropatías por depósito
  - Still del adulto
  - Policondritis recidivante
  - Manifestaciones osteoarticulares asociadas a otros órganos y sistemas
7. Artropatías microcristalinas
  - Gota
  - Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico
  - Otras artropatías microcristalinas
8. Artritis infecciosas
  - Artritis por gérmenes piógenos
  - Artritis por gérmenes no piógenos
- Espondilodiscitis
- Osteomielitis
- Artritis postestreptocócica
- Enfermedad de Lyme
9. Artrosis
  - Artrosis en sus diferentes localizaciones
  - Osteonecrosis
  - Hiperostosis anquilosante
10. Enfermedades óseas
  - Osteoporosis
  - Osteoporosis secundarias
  - Osteomalacia
  - Osteodistrofia renal
  - Enfermedad de Paget
  - Osteonecrosis, osteocondritis y osteocondrosis
  - Distrofia simpático refleja
11. Neoplasias y enfermedades reumáticas
  - Tumores óseos
  - Síndromes paraneoplásicos
  - Tumores articulares
12. Otras enfermedades reumáticas
  - Enfermedades congénitas del tejido conectivo
  - Sinovitis por cuerpo extraño
  - Fibromialgia y dolor miofascial
13. Trastornos extraarticulares
  - Lesiones yuxtaarticulares
    - Lesiones de los tendones
    - Bursitis
    - Entesopatías
    - Quistes, gangliones
  - Dolor lumbar
  - Síndromes de dolor regional
    - Dolor cervical
    - Dolor dorsal
    - Hombro doloroso

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

porosis no complicada deberá centrarse en el médico de atención primaria dejando los procesos más complejos, las dudas diagnósticas u otras consultas para el reumatólogo.

### Aproximación nosológica

La complejidad de las enfermedades reumáticas dificulta su clasificación desde un único punto de vista. Sin embargo, a la hora de alcanzar un equilibrio entre sencillez y complejidad parece razonable apostar por el abordaje clásico del American College of Rheumatology adaptado a nuestros días y que con pequeñas modificaciones suele ponerse de manifiesto en el contenido de los índices de la mayoría de los manuales de reumatología (cuadro 1.1). Esta clasificación agrupa a la mayoría de los procesos de acuerdo a criterios fundamentalmente etiopatogénicos que pueden cambiar a medida que avanza el conocimiento. Como todas las clasificaciones es incompleta y no puede contentar a todos, pero mantiene el

esquema que suelen seguir los tratados y los cursos que estudian el contenido de la reumatología y de las enfermedades reumáticas.

El lector debe conocer que, en la mayoría de las instituciones sanitarias y desde el punto de vista de la gestión, se usa la clasificación ICD-10-CM (International Classification of Diseases, Clinical Modification) acreditada por la OMS y base de la mayoría de las estadísticas sanitarias y de salud pública ([http://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/Publications/ICD10CM/2015/](http://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Publications/ICD10CM/2015/)). No confundirla con la ICD-10, que se usa para la clasificación de las causas de mortalidad de los certificados de defunción. La mayoría de las enfermedades reumáticas se incluyen en el capítulo 13, “Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo” (códigos 710-739). La ICD-10-CM es el sistema oficial de asignación de códigos a los diagnósticos y procesos asociados con la utilización de los servicios sanitarios. Su contenido está en continua revisión (consultar <http://www.icd10data.com/>). Si bien este sistema

incluye prácticamente todos los procesos y entidades nosológicas conocidas, su complejidad es tal que se aparta del contenido de este capítulo. Por otra parte, su enfoque no facilita la comprensión del conjunto de las enfermedades reumáticas desde el punto de vista clínico y de manera especial para el no familiarizado con esta especialidad.

Por último, desde el punto de vista clínico es particularmente útil contar con una clasificación sindromática de los procesos basada en la localización fundamental del dolor o del síntoma principal del paciente: el síntoma guía. La localización del dolor o de la artritis, su distribución, sus características, su evolución y sus manifestaciones acompañantes serán de gran orientación en el diagnóstico diferencial hacia el diagnóstico

definitivo. Así, disponer de una clasificación basada en el síndrome, desarrollada en la sección 3 de este manual, es de gran utilidad. A partir de este tipo de enfoque, como por ejemplo el estudio del dolor lumbar, el estudio del hombro doloroso o el diagnóstico diferencial de una poliartritis, el proceso de un diagnóstico definitivo se facilita en gran medida. Por otra parte, este tipo de enfoque basado en el síndrome ha sido el preferido en los últimos tiempos para la clasificación, el estudio y el abordaje de la mayoría de los procesos de partes blandas, en especial desde un punto de vista epidemiológico, por su simplicidad al resolver de una forma muy operativa las dificultades que plantea una clasificación nosológica sistemática mucho más compleja y difícil de usar en los estudios clínicos.

# EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

L. CARMONA ORTELLS

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTROSIS

Prevalencia

Artrosis de manos

Artrosis de rodilla

Artrosis de cadera

Espondiloartrosis

Incidencia de la artrosis

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LA GOTTA

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Prevalencia

Incidencia

Mortalidad

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS JUVENIL

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ESPONDILOARTRITIS

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

#### EPIDEMIOLOGÍA DE CONECTIVOPATÍAS

#### Y VASCULITIS

Epidemiología del lupus eritematoso sistémico

Epidemiología de la arteritis de células gigantes

y polimialgia reumática

Epidemiología del síndrome de Sjögren

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos permiten comprender mejor las enfermedades reumáticas al describir la forma en que la enfermedad aparece en una población, su frecuencia, su forma de aparición y evolución, junto a qué otras enfermedades aparece, su mortalidad y distribución geográfica, pero además también al cuantificar el papel de factores de riesgo putativos. Sin embargo, es importante leerlos con cautela, dado que suelen adolecer de 2 serios problemas: *a*) la generalización excesiva (sesgo inferencial), pues muchos parten de muestras muy seleccionadas o poco representativas y aun así extrapolan los resultados a la población general, y *b*) la definición de caso, ya que se basan casi siempre en criterios subjetivos que precisan de la intervención de un especialista para su diagnóstico. Por otro lado, muchos de los estudios que analizan la asociación con factores de riesgo suelen tener serios problemas de confusión estadística.

La epidemiología de las enfermedades reumáticas está muy bien estudiada en nuestro país. De forma general se confirma que se trata de un grupo de enfermedades muy frecuentes—según el estudio EPISER (Sociedad Española de Reumato-

logía, 1998-1999), hasta un 23% de los mayores de 20 años refieren tener alguna dolencia reumática— que son causa frecuente de incapacidad y se asocian a un elevado consumo de recursos sanitarios.

A continuación se presenta la epidemiología de enfermedades concretas, con datos españoles en la medida de lo posible.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTROSIS

La artrosis es la artropatía más frecuente en la población, hasta el punto de que más del 70% de los mayores de 50 años tienen signos radiológicos de artrosis en alguna localización: un dato que hay que considerar en poblaciones que envejecen, como la nuestra. Es, además, la causa más común de incapacidad en personas de edad avanzada. Sin embargo, solo desde hace unos pocos años la artrosis empieza a reconocerse como un problema serio de salud pública.

Al interpretar los estudios epidemiológicos de artrosis hay que tener en cuenta:

- La definición de caso utilizada, sabiendo que: *a*) la definición radiográfica de artrosis identifica a una propor-

ción considerable de sujetos sin síntomas, y *b*) la definición clínica puede identificar casos con dolor por otras causas.

- El estudio epidemiológico de la coxartrosis y espondiloartrosis solo puede hacerse por radiología.
- De todas las definiciones, tanto el diagnóstico previo de artrosis por un médico como el juicio del propio encuestado son las que más limitaciones presentan.

### Prevalencia

Se estima que entre el 10% de los varones y el 18% de las mujeres de más de 60 años presentan algún tipo de artrosis sintomática. La prevalencia aumenta con la edad, siendo rara en menores de 45 años, y afecta sobre todo a mujeres, aunque la diferencia entre sexos depende de la localización de la artrosis y del grupo de edad. La artrosis aparece en todas las poblaciones estudiadas, aunque es posible que la gravedad o las articulaciones más frecuentemente implicadas varíen de una a otra población como consecuencia de una distribución distinta de factores desencadenantes y de progresión, especialmente los factores ocupacionales, los genéticos, los biomecánicos y la obesidad.

### Artrosis de manos

Alrededor del 50% de los mayores de 65 años tiene signos radiológicos de artrosis en las manos, mientras que la prevalencia de artrosis sintomática es de alrededor del 10% en este mismo grupo de edad y quizás ronde el 5% en la población general adulta. En España se ha estimado una prevalencia de artrosis sintomática de manos del 6,2% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 5,9-6,5). Salvo en las poblaciones africanas, la artrosis de manos es más frecuente en mujeres que en varones, con una relación 2:1 o mayor, y en ambos sexos. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las interfalángicas distales y la base del pulgar.

### Artrosis de rodilla

En España se ha estimado una prevalencia de artrosis sintomática de rodilla del 10,2% (IC del 95%, 8,5-11,9), una cifra algo por encima de la estimada en otros estudios. En general, la artrosis de rodilla afecta por igual a ambos sexos, si bien en mujeres es más frecuente la gonalgia y menos la artrosis radiológica, sobre todo en los más jóvenes. Los signos radiológicos aumentan progresivamente con la edad, sobre todo en mayores, en mujeres y en personas obesas. Parece existir, además, un patrón de afectación radiológica dependiente del sexo, siendo la artrosis femoropatelar aislada más frecuente en mujeres y la tibiofemoral en varones.

### Artrosis de cadera

Es difícil establecer una cifra global de prevalencia de artrosis de cadera en mayores de 40 años, pero probablemente esté por debajo del 5%. No hay claras diferencias en cuanto a prevalencia o gravedad entre sexos, aunque hay una tendencia a ser más frecuente en varones. Se ha visto que la artrosis de cadera es más frecuente en poblaciones occidentales que en asiáticas y africanas.

### Espondiloartrosis

Apenas se han llevado a cabo estudios poblacionales de la epidemiología descriptiva de la espondiloartrosis ni de la relación entre la presencia de signos radiográficos y síntomas. Tampoco hay una definición universal de espondiloartrosis que pueda utilizarse en estudios epidemiológicos. En autopsias, la degeneración discal está presente (en al menos un disco) en todas las personas mayores de 50 años y en cerca del 80% de los varones, y el 75% de las mujeres mayores de 50 años tienen al menos un nivel vertebral con un osteofito de grado  $\geq 1$ , siendo la gravedad de los signos radiológicos de artrosis mayor en varones que en mujeres. Salvo en los varones, en columna lumbar, no se encontró ninguna asociación entre la presencia de osteofitos en un grado  $\geq 2$  y raquialgias.

### Incidencia de la artrosis

Hay muy pocos datos de la incidencia de artrosis por la dificultad para definirla e identificar el momento en que comienza. Solo puede estimarse a partir de estudios longitudinales prospectivos y la información disponible es escasa. En 1995 se llevó a cabo un estudio entre los miembros de una sociedad médica de Massachussets (Estados Unidos) para conocer la incidencia de artrosis, definida como la primera evidencia de artrosis por radiografía (K-L  $\geq 2$ ) más síntomas articulares en el momento o hasta 1 año antes de la radiografía. La incidencia, estandarizada por edad y sexo, era de artrosis de rodilla 2,4/1.000 personas-año (IC del 95%, 2,2-2,6), de manos 1/1.000 personas-año (IC del 95%, 0,9-1,2) y de cadera 0,9/1.000 personas-año (IC del 95%, 0,8-1,0). En la cohorte de Framingham, la incidencia anual en mayores de 50 años se estimó en el 2% para signos radiográficos en rodilla y el 2,8% para manos; el 1% para artrosis sintomática de rodilla y el 4% de progresión radiológica. En un estudio británico a 5 años en personas  $\geq 55$  años, las tasas anuales de incidencia y progresión de artrosis de rodilla fueron del 2,5 y el 3,6% respectivamente, y en la cohorte de Chingford, la incidencia anual de pinzamiento fue del 3,1% y la de osteofitos del 3,3%. En general, la incidencia de cualquier tipo de artrosis aumenta con la edad, siendo la tasa mayor para mujeres que para varones en rodilla y manos, y mayor en varones en el caso de cadera y columna.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA GOTA

La prevalencia de la gota oscila entre el 0,03% (Nigeria, varones) y el 15% (Taiwán, aborígenes), con un valor promedio del 1-2% en los países occidentales. Su incidencia anual se estima en aproximadamente un 1 o 2 por 1.000. Es importante tener en cuenta que en los estudios sobre epidemiología de la gota no se aplican los criterios diagnósticos, sino que en la mayoría de los casos las estimaciones se realizan sobre la base de un diagnóstico autorreferido por los sujetos o a partir de datos existentes en bases de datos administrativas —y que pueden variar desde un diagnóstico a una prescripción de alopurinol o a un valor elevado de ácido úrico según distintos puntos de

corte—, lo que en general muestra baja concordancia con los criterios diagnósticos. La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia se encuentra en torno al 10%; aproximadamente un 10% de los individuos con hiperuricemia desarrolla gota y entre el 80 y el 90% de los pacientes con gota tienen hiperuricemia. Algunos autores afirman que se está produciendo un incremento en la incidencia de gota, aunque la validez de los estudios en los que se basan es baja. De todas formas, dada la fuerte asociación de esta enfermedad con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y con la edad, es lógico pensar que la prevalencia sí puede estar en aumento.

La gota es 4-6 veces más frecuente en varones que en mujeres. La enfermedad se presenta típicamente durante la edad media de la vida (es infrecuente antes de los 30 años) y muestra una relación creciente con la edad. Las mujeres raramente presentan ataques de artritis gotosa antes de la menopausia.

Los resultados de un estudio sobre la relación temporal entre gota y síndrome metabólico demostraron que el primer ataque puede preceder al diagnóstico de las alteraciones metabólicas y sus enfermedades asociadas hasta en el 90% de los casos. La gota es más frecuente en pacientes obesos, y hasta el 54% de los pacientes con gota presentan obesidad. Diversos estudios han evaluado la asociación entre hipertensión arterial e hiperuricemia, lo que ha permitido observar que la mitad de los pacientes hipertensos no tratados tienen hiperuricemia. Del mismo modo, hay numerosos estudios que también apoyan la asociación entre enfermedad cardiovascular y gota, incluso con la mortalidad.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Prevalencia

La distribución de la artritis reumatoide es universal, pese a que existen poblaciones específicas y determinantes —como el sexo o la etnia— que se asocian con una prevalencia menor o mayor sin conocer exactamente el motivo. Las estimaciones de la prevalencia de la artritis reumatoide la sitúan en un rango entre el 0,2 y el 1,0%. Las prevalencias más bajas corresponden a las encontradas en países africanos y asiáticos, y las más altas se han estimado en algunas tribus de indígenas americanos. La prevalencia de artritis reumatoide entre las mujeres es mayor que entre los varones (del orden de 3:1) de forma consistente. Algunos autores opinan que hay una menor prevalencia en los estudios más modernos, confirmando una tendencia de progresiva disminución en la incidencia de la artritis reumatoide, si bien es cierto que los criterios de definición de la enfermedad han ido cambiando a lo largo de estos años. En España, la prevalencia estimada en el estudio EPISER fue del 0,5% (IC del 95%, 0,2-0,8), siendo en las mujeres del 0,6% (IC del 95%, 0,2-1,2) y en los varones del 0,2%. En este estudio se constató, además, una menor prevalencia de la artritis reumatoide en áreas rurales (0,25%) que en las urbanas (0,6%).

### Incidencia

La mayoría de registros de artritis existentes se han creado en zonas altamente desarrolladas y con infraestructura socio-sanitaria de alto nivel o, como en el caso de Estados Unidos, aprovechando cohortes en áreas geográficas con acceso limitado a servicios públicos, esto es, un solo hospital para todo un condado. El ejemplo de registro más importante es el Norfolk Arthritis Register, que cubre un sector predominantemente rural de más de 400.000 personas en el Reino Unido. La incidencia anual en este registro es de 36/100.000 mujeres y de 14/100.000 varones, por debajo de 0,5 nuevos casos por 1.000 personas-año. Entre 1987 y 1989, Dugowson et al analizaron en un área de Seattle la incidencia anual de artritis reumatoide en mujeres, estimándola en 27,9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Es rara en varones < 45 años, siendo las curvas de edad distintas entre varones y mujeres. En Oslo se estimó una incidencia anual, a partir de los nuevos casos de artritis reumatoide registrados entre 1988 y 1993, de 25,7/100.000 habitantes-año: 36,7 en mujeres y 13,8 en varones. En los países de nuestro entorno esta incidencia no es muy diferente —por ejemplo, en Grecia se ha estimado en 15-36/100.000 habitantes-año— y la incidencia de artritis reumatoide más baja la presenta Francia con apenas 8,8 casos nuevos por 100.000 habitantes-año.

En España se llevó a cabo en los años 2002-2006 el estudio SERAP, por el que se pudo estimar la incidencia de artritis reumatoide en España. La incidencia anual en la población española se sitúa en 8,3 casos por cada 100.000 adultos > 16 años (IC del 95%, 7,5-9,2). En las mujeres, la incidencia fue de 11,3 casos/100.000 (IC del 95%, 10,0-12,8) y en los varones de 5,2 casos/100.000 (IC del 95%, 4,3-6,3).

### Mortalidad

Desde que en 1994 Pincus et al dieran la voz de alarma de un exceso de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide, comparándola con una enfermedad coronaria de 3 vasos o con un linfoma de Hodgkin grado 4 nadie ha rebatido de forma contundente lo que se considera ya un paradigma: la artritis reumatoide es una enfermedad grave. La mayoría de los estudios de cohortes que han analizado la mortalidad en pacientes con artritis reumatoide comunican un exceso de mortalidad, que oscila entre el 16 y el 300% mayor que en la población general, con excepciones aisladas en artritis reumatoide de reciente comienzo. El exceso de mortalidad en la artritis reumatoide afecta a ambos sexos por igual y habitualmente se debe a comorbilidades como las infecciones, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad respiratoria. Llama la atención que entre los pacientes con artritis reumatoide haya una tasa de fallecimiento por neoplasias mucho menor que entre la población general. Una posible explicación radica en que los pacientes con artritis reumatoide fallecen por otras causas distintas antes de desarrollar una neoplasia, a diferencia de lo que ocurre en la población general. Sin embargo, la tasa de síndromes linfoproliferativos se encuentra notablemente incrementada entre los pacientes con artritis reumatoide. Otras causas de fallecimiento, como las vasculitis sistémicas,

se ven con poca frecuencia en la actualidad, lo que sugiere que se puede haber producido un cambio en la historia natural de la enfermedad a lo largo de las últimas décadas.

Por otra parte, se ha estimado un acortamiento de la esperanza de vida de hasta 7 años para los varones y de 3 años para las mujeres. Se han estudiado una serie de factores que se relacionan con una mayor mortalidad en la artritis reumatoide, entre los que se encuentran: la edad de comienzo de la enfermedad, la duración de la enfermedad, la gravedad de esta, la discapacidad asociada, la presencia de factor reumatoide, la presencia de nódulos reumatoides y el uso prolongado de prednisona, además de los factores socioeconómicos. El tratamiento de la artritis reumatoide, según estrategias de control estrecho y con fármacos biológicos, ha hecho disminuir la mortalidad de la artritis reumatoide hasta hacerse casi comparable con la de la población general, como se demostró en los estudios EMECAR y BIOBADASER de la Sociedad Española de Reumatología.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS JUVENIL

La gran mayoría de los estudios disponibles en artritis juvenil se basan en muestras clínicas y, por tanto, susceptibles de numerosos sesgos. Las pocas estimaciones disponibles basadas en la población indican que la prevalencia de artritis idiopática juvenil es aproximadamente de 1 a 2 por cada 1.000 niños y su incidencia es de 11-14 casos nuevos por cada 100.000 niños, variando ligeramente entre localizaciones geográficas. En relación con el desarrollo de trastornos autoinmunes, se ha visto que los adultos con artritis juvenil tienen una esperanza de vida inferior a los miembros de la población general de la misma edad y sexo.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ESPONDILOARTRITIS

Hasta hace muy poco, el problema principal del estudio epidemiológico de las espondiloartritis ha sido la ausencia de unos criterios de clasificación adecuados, tanto para todo el grupo de enfermedades como para patologías concretas como la artritis reactiva o la artritis psoriásica. Los estudios epidemiológicos de espondiloartritis muestran una prevalencia que oscila entre el 0,1 y el 2,5% de las poblaciones estudiadas. Por un lado, llama la atención la baja prevalencia (0,1%) encontrada en Japón y en poblaciones africanas y, por otro, la elevada prevalencia (en torno al 2,5%) de espondiloartritis en determinadas poblaciones cercanas al Polo Ártico. Según datos del estudio EPISER, la prevalencia estimada de personas con lumbalgia de características inflamatorias (dolor y rigidez matutina > 30 min) en la población general española es del 1,8% (IC del 95%, 1,2-2,3).

En cuanto a la incidencia de espondiloartritis, esta oscila entre el 0,8 por 100.000 en Japón y el 77 por 100.000 en la población sueca. La epidemiología de las espondiloartritis varía entre poblaciones, pero en muchos lugares transcurre en paralelo con la del HLA-B27 y sus subtipos. En España se ha estimado una

incidencia de 62,5 casos de espondiloartritis por cada 100.000 habitantes (IC del 95%, 45-87) y de 7,2 por cada 100.000 habitantes (IC del 95%, 3,1-14,1) de espondilitis anquilosante.

El inicio de la espondiloartritis es máximo entre los 15 y los 45 años de edad, disminuyendo la probabilidad de aparición a partir de los 55 años. Las espondiloartritis parecen afectar principalmente a los varones, en una relación de 4-10:1 en varones frente a mujeres, si bien se piensa que su prevalencia —por tratarse de casos más leves o con distinta expresión— pudiera estar infraestimada en las mujeres. También se especula que se encuentran en menor frecuencia porque se realizan menos estudios radiográficos a mujeres con lumbalgia, o porque se tiende a dar diagnósticos distintos a los de las espondiloartritis en mujeres con lumbalgia inflamatoria o de ritmo no definitivamente mecánico. Por otro lado, es posible que —al presentar las mujeres formas de afectación periférica con alta frecuencia— se tienda a dar un diagnóstico de artritis reumatoide en lugar de espondiloartritis. A favor de la hipótesis de una distribución no tan distinta de espondiloartritis entre varones y mujeres, estarían los resultados de la relación entre el sexo y la presencia de lumbalgia inflamatoria en España, donde la frecuencia en varones y mujeres fue del 2,3 y del 1,4%, respectivamente.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

La ausencia de una definición de casos validada y consensuada de artritis psoriásica ha hecho que la investigación clínica, incluida la investigación epidemiológica, sea difícil de interpretar. Hay pocos datos acerca de la prevalencia y la incidencia de artritis psoriásica. La mayoría de los estudios abordan muestras de origen hospitalario, generalmente psoriásicos en los que se examina la presencia de signos o síntomas de espondiloartritis. Pocos estudios examinan a la población general para estimar la prevalencia de artritis psoriásica, arrojando todos ellos una prevalencia baja: en torno a 1 o 2 por cada 1.000 habitantes. Con criterios más permisivos para la definición de caso, Moll y Wright calcularon una prevalencia de 0,1% a partir de la frecuencia de artritis en psoriásicos de origen hospitalario y una prevalencia poblacional de psoriasis de 1,5%. Llama la atención la excelente calidad de los estudios de incidencia de artritis psoriásica, todos los cuales estiman la incidencia anual en torno a 7 por 100.000 habitantes adultos. La artritis psoriásica es más frecuente en varones (6:1) que en mujeres (3:1).

## EPIDEMIOLOGÍA DE CONECTIVOPATÍAS Y VASCULITIS

### Epidemiología del lupus eritematoso sistémico

Hay datos de que la incidencia de lupus eritematoso sistémico se ha triplicado en las últimas décadas pero también de que su supervivencia ha mejorado significativamente. La tasa de incidencia media hacia el año 2000 era de unos 6 casos por 100.000 habitantes y su prevalencia en torno

al 122 por 100.000. En el estudio EPISER, la prevalencia encontrada fue de 91 casos por 100.000 habitantes (IC del 95%, 30-390).

Parece darse una variación geográfica considerable de la mortalidad, si bien es difícil distinguir si la variación observada refleja la agrupación de factores de riesgo o las diferencias regionales en el diagnóstico y el tratamiento.

### Epidemiología de la arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Se han realizado numerosos estudios que describen la epidemiología de ambas enfermedades en una variedad de grupos de población. Parecen ser más frecuentes en los países escandinavos, con una tasa de incidencia de aproximadamente el 27 por 100.000 y en el norte de Estados Unidos (19 por 100.000) frente a las incidencias que encontramos en España y otros países del sur de Europa (en torno al 7 por 100.000), explicables por latitud o por genética, o por otra exposición ambiental. La edad y la incidencia anual promedio de la polimialgia reumática en mayores de 50 años se han estimado en 58,7 por 100.000 habitantes en Estados Unidos y en 18,7 por 100.000 habitantes en España, con una incidencia significativamente mayor en mujeres que en varones.

### Epidemiología del síndrome de Sjögren

En los países escandinavos, la prevalencia aproximada de queratoconjuntivitis seca es del 15%; la de xerostomía, del 5%, y la de sialoadenitis autoinmune y síndrome de Sjögren primario, del 3%. En Grecia, Eslovenia y Turquía, las prevalencias bajan hasta el 0,1%.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182-8.
- Beasley RP, Willkens RF, Bennett PH. High prevalence of rheumatoid arthritis in Yakima Indians. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 743-8.
- Boyer GS, Templin DW, Lanier AP. Rheumatic diseases in Alaskan Indians of the southeast coast: high prevalence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 1477-84.
- Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L; SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1088-92.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
- Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T et al; BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 880-5.
- Carmona Ortells L, Ballina Garcia FJ. Epidemiología de las Espondiloartritis. En: Sanmartí Sala R, editor. *Espondiloartritis*, 1.ª ed. Madrid, Médica Panamericana, 2004; 41-50.
- Carmona Ortells L. Epidemiología de la artrosis. En: Sociedad Española de Reumatología, editor. *Artrosis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Madrid, Médica Panamericana, 2010; 3-18.
- Chaisson CE, Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Aliabadi P, Naimark A et al. Radiographic hand osteoarthritis: incidence, patterns, and influence of pre-existing disease in a population based sample. *J Rheumatol* 1997; 24: 1337-43.
- Cooper C, Snow S, McAlindon TE, Kellingray S, Stuart B, Coggon D et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 995-1000.
- Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997; 24: 2129-33.
- Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1502-7.
- Espallargues M, Alonso J, Ruigómez A, Antó JM. Los trastornos osteoarticulares en los ancianos: una aproximación a su impacto poblacional. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 601-6.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5.
- Fernandez-Lopez JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L; EPISER Study Group. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 324-32.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 229.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Vázquez-Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A, Ollier WE. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol* 1999; 26: 1326-32.
- Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 264-8.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 17-24.
- Humbria-Mendiola A, Carmona L, Peña Sagredo JL, Ortiz AM. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29: 471-8.
- Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 379-83.
- Muñoz-Fernández S, Carmona L, Collantes E, Mulero J, García-Yébenes MJ, De Miguel E et al; Esperanza Group. A model for the development and implementation of a national plan for the optimal management of early spondyloarthritis: the Esperanza Program. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 827-30.
- Muñoz-Fernández S, De Miguel E, Cobo-Ibáñez T, Carmona L, Steiner M, Descalzo MA et al; ESPIDEP Study Group. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 498-503.
- Oliveria SA, Felson DT, Reed JL, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1134-41.
- Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JJ, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 177-82.
- Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120: 26-34.
- Rivera J, Carmona L. Morbimortalidad en la artritis reumatoide. *Sem Fund Soc Esp Reumatol* 2002; 3: 66-75.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de manejo de la Gota - GuipClinGot. 2013. Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/GuipClinGot/epidemiologia/v-1-prevalencia-e-incidencia/#sthash.zyDqlyKw.dpuf>
- Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 735-9.
- Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25: 1072-7.



Uhlig T, Kvien TK, Glennas A, Smedstad LM, Forre O. The incidence and severity of rheumatoid arthritis, results from a county register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998; 25: 1078-84.

Vandembroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984; 11: 158-61.

Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 170-2.

Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 646-56.

# ETIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

B. HERNÁNDEZ CRUZ

## CONTENIDO

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
UTILIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA/DE PRONÓSTICO

CAUSALIDAD. FACTORES ETIOLÓGICOS  
PRONOSTICAR EN REUMATOLOGÍA  
CONCLUSIONES  
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

El diagnóstico médico es el proceso ordenado y sistematizado que se sigue para identificar la presencia de una determinada enfermedad. Para las enfermedades reumáticas, este proceso es parte del arte de la medicina, ya que las pruebas diagnósticas de certeza o patognomónicas son escasas y a menudo de difícil obtención. Así que el diagnóstico debe basarse en un adecuado interrogatorio, seguido de una exploración física y, posteriormente, confirmarlo o descartarlo con pruebas de laboratorio y/o de imagen. Destaca la gran contribución de estas últimas a la habilidad clínica de diagnosticar. Para el diagnóstico de artritis reumatoide, la sospecha clínica se establece cuando por interrogatorio y/o exploración física se encuentra inflamación articular. Posteriormente, un resultado de anticuerpos frente a proteínas citrulinadas positivo establece una probabilidad de tener la enfermedad —sensibilidad— del 83% (74-87%) frente a una probabilidad de no tenerla —especificidad— del 95% (92-96%). En el caso del signo de doble contorno ecográfico característico de la enfermedad por cristales de urato monosódico, la sensibilidad es del 21-92% y la especificidad del 95-100%, cuando se contrasta con la identificación de cristales de urato monosódico en líquido sinovial o en los tejidos y sobrepasa las propiedades diagnósticas del cuadro clínico característico de podagra, cuya sensibilidad es del 67% y la especificidad del 89%, para los criterios de gota de Roma. El diagnóstico consiste en decir si un paciente tiene una enfermedad, proceso que rea-

liza el clínico habitualmente en una consulta en donde la enfermedad tiene una prevalencia elevada y en un sujeto que tiene ciertas manifestaciones clínicas, de tal modo que los criterios diagnósticos deben ser altamente sensibles.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La ausencia de pruebas patognomónicas que permitan establecer un diagnóstico de certeza en reumatología obliga a contar con los criterios de clasificación de las enfermedades reumáticas. Estos criterios son un conjunto de características clínicas que se obtienen por interrogatorio, exploración, laboratorio o pruebas de imagen, cuyo cumplimiento permite clasificar a un grupo de sujetos de modo homogéneo, con fines epidemiológicos o de investigación. Los criterios de clasificación en general deben ser muy específicos e imitar al estándar de oro. Algunos criterios de clasificación pueden ser útiles para el diagnóstico individual de la enfermedad, destacan los criterios de artritis reumatoide de EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 o los criterios de espondilitis de ASAS. Pero no hay que olvidar que, según los objetivos con los que se hayan diseñado los criterios de clasificación, en algunos casos no es posible establecer diagnósticos individuales de la enfermedad con su cumplimiento. En el anexo 1 se muestran los criterios de clasificación y/o diagnóstico actualizados para las enfermedades reumáticas más comunes.

## UTILIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA/DE PRONÓSTICO

El beneficio que se obtiene como resultado de la realización de una prueba diagnóstica se conoce como utilidad de la prueba diagnóstica. Esta metodología conlleva un diseño específico, que incluye un conjunto de pasos ordenados y sistematizados que pueden aplicarse a una técnica de interrogatorio (características del dolor lumbar inflamatorio), de exploración (la palpación de artritis) u otros procedimientos clínicos como la capilaroscopia y, por supuesto, pruebas de laboratorio e imagen. Se utiliza para disminuir la incertidumbre o error (contrastándolo con una prueba de hipótesis) asociado al proceso de diagnosticar o pronosticar.

El primer paso de la metodología de “la prueba diagnóstica” es elegir la enfermedad/situación clínica de interés o diana que se quiere diagnosticar/pronosticar; el segundo paso es la selección del tipo de prueba a comparar, es decir, la prueba índice y conocer para qué la queremos.

En la tabla 3.1 se muestra la clasificación de las pruebas diagnósticas. Según su propósito, las pruebas se dividen en: *a)* diagnósticas, cuando se emplean para establecer el diagnóstico de certeza como prueba única; *b)* contributivas, cuyo resultado contribuye al sumarse a los resultados de otras pruebas para establecer el diagnóstico, y *c)* pruebas de diagnóstico subrogado, que reemplazan a otras de mayor riesgo, coste o dificultad. Según su tipo: *a)* pruebas de cribado, las que se emplean para seleccionar enfermos de una población sana; *b)* pruebas confirmatorias, las que sirven para confirmar un diagnóstico entre sujetos con síntomas y signos similares pero con enfermedades diferentes, y *c)* pruebas de exclusión, para descartar patología.

El tercer paso es seleccionar la población diana y los sujetos en quienes se hace la prueba, que deben incluir un espectro amplio de la enfermedad, desde muy leve hasta muy grave, de inicio y evolucionada, de todas las edades, con/sin tratamiento, sujetos con enfermedades diferentes y cuadro clínico similar, si es pertinente incluir sujetos sanos y, en general, deben parecerse a los sujetos en quienes posteriormente se empleará la prueba; este amplio espectro en los sujetos y las características de la enfermedad brinda validez externa. La prueba a evaluar o prueba índice deberá hacerse de modo simultáneo y en los mismos sujetos junto con el patrón oro, que es la prueba de mayor certeza disponible que permite establecer el diagnóstico de certeza y frente a la que se contrasta la prueba índice o, en su defecto, el estándar de referencia, que es la prueba que se realiza en lugar del patrón oro cuando este tiene dificultades para su realización, habitualmente por riesgos y/o costes. La interpretación de los resultados de ambas pruebas (índice y patrón oro), idealmente deberá ser ciega o por personal experto que no conoce las características de los enfermos. Con los resultados se construye una tabla de  $2 \times 2$  y se calcula la estadística habitual. Los resultados se testan con una prueba de hipótesis, para conocer la probabilidad de tener los resultados por el azar, lo que se conoce como el valor de *p*. Finalmente se debe hacer un análisis del poder estadístico y de los posibles sesgos (validez interna), para poder generalizar los resultados

**TABLA 3-1**

### Clasificación de las pruebas diagnósticas

Según el propósito de la prueba	Según el tipo de prueba
Pruebas de diagnóstico definitivo	Prueba de cribado ( <i>screening</i> )
Pruebas de diagnóstico contributivo	Prueba confirmatoria
Pruebas de diagnóstico subrogado	Prueba por exclusión

(validez externa). La iniciativa STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) ha establecido la metodología para evaluar la utilidad de una prueba diagnóstica y propone una serie de pasos con el fin de conocer si dicha metodología es válida (anexo 2).

La selección de las “mejores” propiedades de una prueba diagnóstica dependerá del propósito y del tipo para lo que se vaya a emplear (tabla 3.1). Para una prueba de diagnóstico con fines de cribado deberá primar la sensibilidad sobre la especificidad. En una prueba de exclusión se prefiere la especificidad. Algunas pruebas diagnósticas sirven para los 3 propósitos: cribado, confirmación o exclusión de la enfermedad en estudio. Cada uno de los propósitos demanda ciertas propiedades o utilidades de la prueba diagnóstica diferentes, y en práctica clínica las pruebas diagnósticas se usan en combinación, más que de modo aislado. Las estimaciones que se realizan a través de la tabla de  $2 \times 2$  son: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razones de probabilidad (verosimilitud), en inglés *log likelihood*. Las tablas 3.2 y 3.3 describen estas propiedades y las fórmulas para realizar los cálculos. Las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) se detallan en la figura 3.1.

- La sensibilidad y la especificidad son las propiedades verticales o estables de la prueba diagnóstica (no se modifican por la prevalencia) y por definición ocurren antes de la prueba. La sensibilidad se define como la probabilidad de que un sujeto enfermo tenga la prueba índice positiva; es la capacidad de una prueba para detectar la enfermedad cuando está presente. Las pruebas con sensibilidad elevada son apropiadas para el cribado.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

- La especificidad es la probabilidad de que un sujeto sano tenga la prueba índice negativa; es la capacidad de una prueba para identificar correctamente la ausencia de enfermedad. Las pruebas con elevada especificidad son apropiadas para confirmar o excluir enfermedad. A mayor sensibilidad menor especificidad y viceversa.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

- Valores predictivos: son las propiedades horizontales o inestables de la prueba diagnóstica, ya que se modifican por la prevalencia de la enfermedad en la población

TABLA 3-2

Tabla de 2 columnas y 2 renglones (2 × 2) para el cálculo de la utilidad de una prueba diagnóstica

Prueba índice	Patrón oro Prueba de referencia	
	Positivo	Negativo
Positivo	Verdaderos positivos ++ a	Falsos positivos +- b
Negativo	Falsos negativos -+ c	Verdaderos negativos -- d

2 x 2: 2 columnas, 2 renglones.

estudiada, y por definición ocurren posprueba. El VPP se define como la probabilidad de que un sujeto con la prueba índice positiva tenga la enfermedad. El VPN se define como la probabilidad de que un sujeto con la prueba índice negativa esté sano (tabla 3.3).

$$\text{VPP} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{VPN} = \frac{d}{c + d}$$

- Razones de probabilidad (verosimilitud), en inglés *log likelihood*, son los momios (*odds*) que resultan de la probabilidad de tener un resultado positivo o negativo de una prueba. La razón de probabilidad positiva se define como el cociente entre la probabilidad de que un sujeto con la enfermedad presente un resultado positivo en la prueba entre la probabilidad de que un sujeto sin la enfermedad presente un resultado positivo de la prueba. Nos habla de cuántas veces es más probable encontrar un resultado positivo en un enfermo que en un sujeto sano.

La razón de probabilidad negativa se define como el cociente entre la probabilidad de que un enfermo presente un resultado negativo en la prueba entre la probabilidad de que un sujeto sin la enfermedad presente un resultado negativo. Nos habla de cuántas veces es más probable encontrar un resultado negativo en un enfermo que en un sujeto sano. El *log likelihood* de tener un cáncer de pulmón cuando se tiene un índice de tabaquismo  $\geq 40$  es de 60. El *log likelihood* de tener una artritis reumatoide cuando se fuma y se tienen los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas es de 50.

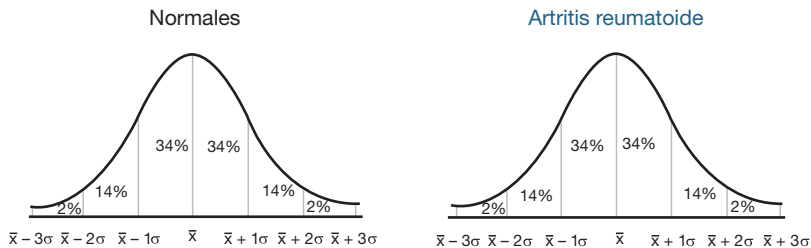
- Las curvas ROC permiten validar una prueba diagnóstica cuyo nivel de medición de la variable sea continuo y frente a la presencia/ausencia de enfermedad; es decir, una variable de desenlace dicotómica. Se hace la gráfica del área del inverso de la especificidad en las abs-

TABLA 3-3

Definiciones y fórmulas para el cálculo de las propiedades numéricas de una prueba diagnóstica

Término	Descripción	Fórmula
Sensibilidad	Es la fracción de pacientes que tienen la enfermedad en cuestión cuando el resultado de la prueba es positivo	$S = \frac{a}{a + c}$
Especificidad	Es la fracción de pacientes que no tienen la enfermedad en cuestión cuando el resultado de la prueba es negativo La sensibilidad y la especificidad son propiedades verticales de una prueba diagnóstica, ocurren preprueba y no se modifican por la prevalencia de la enfermedad, por lo que se llaman propiedades estables	$E = \frac{d}{b + d}$
Prevalencia	Es el número de enfermos entre la población estudiada	$P = \frac{a + c}{a + b + c + d}$
Valor predictivo positivo (VPP)	Es la fracción de todos los pacientes con el resultado de la prueba positivo que realmente tienen la enfermedad. El VPP depende de la presencia de la enfermedad solo entre quienes tienen un resultado de la prueba positivo	$\text{VPP} = \frac{a}{a + b}$
Valor predictivo negativo (VPN)	Es la fracción de todos los pacientes con el resultado de la prueba negativo que realmente no tienen la enfermedad. El VPN depende de la ausencia de la enfermedad solo entre quienes tienen un resultado de la prueba negativo Los valores predictivos son propiedades horizontales de una prueba diagnóstica, ocurren posprueba y se modifican por la prevalencia de la enfermedad, por lo que se llaman propiedades inestables	$\text{VPN} = \frac{d}{c + d}$
Razones de probabilidad positivas	Es la razón de la probabilidad de tener el resultado de una prueba positiva entre los sujetos con la enfermedad entre la probabilidad de tener un resultado positivo de la prueba entre los sujetos sin la enfermedad	$\text{LHR}+ = \frac{a}{a + c} \div \frac{b}{b + d}$
Razones de probabilidad negativas	Es la razón de la probabilidad de tener el resultado de una prueba negativa entre los sujetos con la enfermedad entre la probabilidad de tener un resultado negativo de la prueba entre los sujetos sin la enfermedad	$\text{LHR}- = \frac{c}{a + c} \div \frac{d}{b + d}$

Situación ideal de una prueba diagnóstica. Todos son verdaderos positivos o verdaderos negativos. Las curvas no se tocan



Niveles de anticuerpos frente a proteínas citrulinadas

Situación real de una prueba diagnóstica. Los extremos se solapan

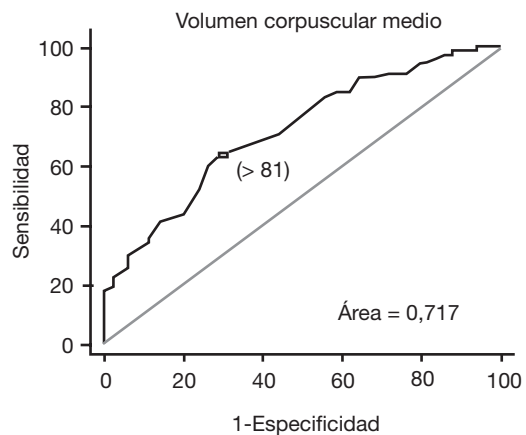
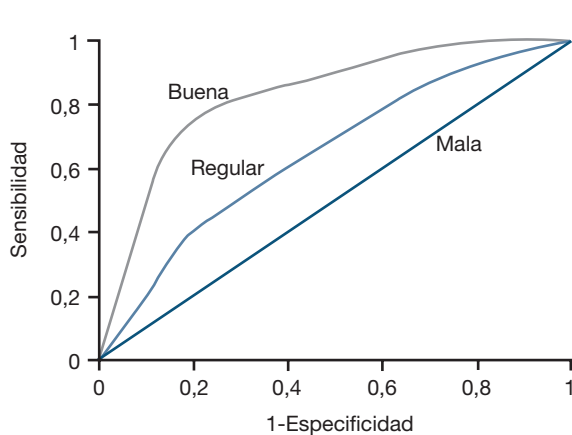
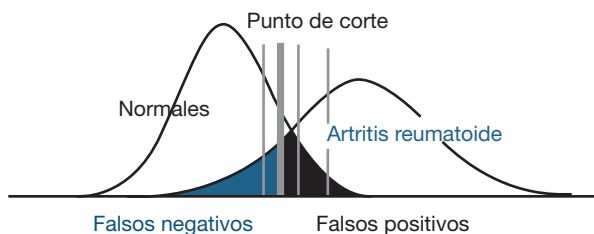


FIGURA 3-1 ■ Curvas ROC y situaciones de incertidumbre diagnóstica.

cisas frente al área de la sensibilidad en las ordenadas; así representa la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para distintos puntos de corte. Si la prueba pudiera identificar y excluir a todos los sujetos, sin tener falsos positivos ni negativos, entonces cualquier punto de corte tendría sensibilidad y especificidad iguales a 1 y un área bajo la curva = 1,0, lo que permitiría clasificar a todos los verdaderos positivos como enfermos, situación que en

medicina ocurre de modo excepcional con las pruebas diagnósticas. La situación contraria es que exista un área de solapamiento donde se colocan los falsos positivos y los falsos negativos (fig. 3.1). El área bajo la curva en este caso es  $\leq 0,5$  y la prueba es inútil, ya que la mitad de los enfermos se clasifican como que tienen la enfermedad y la otra mitad como que no la tienen. Las pruebas habituales tienen curvas intermedias. Se consideran áreas bajo la curva buenas las  $\geq 0,8$ . Áreas bajo la

curva  $< 0,5$  se consideran malas. Las curvas ROC son útiles para conocer el rendimiento global de una prueba —área bajo la curva—. Permiten establecer el mejor punto de corte para clasificar pacientes de acuerdo con el resultado de la prueba y la comparación entre 2 pruebas diagnósticas. No obstante requieren que el nivel de medición de la variable sea continuo y solo admiten 2 posibles categorías de comparación: sano/enfermo y el análisis para una enfermedad.

## CAUSALIDAD. FACTORES ETIOLÓGICOS

Mientras que el clínico habla de etiología, el epidemiólogo habla de causalidad. Estos conceptos fueron desarrollados de 1953 a 1965 y a la fecha continúa un extenso debate filosófico sobre la mejor definición. Desde un punto de vista práctico se define causalidad como una condición sin la cual el efecto no puede ocurrir. La causa o el origen de una enfermedad se debe a varios componentes, ninguno de los cuales de modo único es suficiente, pero que unidos llevan al efecto. Otra manera de definirla es condición que si está presente hace una diferencia en la probabilidad del desenlace. Para establecer una asociación causal se requiere que un cambio en la frecuencia o intensidad de una exposición produzca los correspondientes cambios en la frecuencia de la enfermedad o desenlace de interés. Se han establecido una serie de criterios para establecer causalidad, que a la fecha continúan vigentes. Los criterios de Bradford Hill son los más exhaustivos (tabla 3.4). Son requisitos imprescindibles para establecer relaciones causales el hecho de que las asociaciones tengan coherencia biológica, que sean consistentes y es muy importante la temporalidad, es decir, que la exposición al agente causal ocurra previa al efecto. Las enfermedades reumáticas incluyen una amplia gama de padecimientos, de tipo crónico-degenerativo. Su frecuencia es muy variable, desde frecuentes como la artrosis o la osteoporosis hasta de frecuencia baja como las espondiloartritis o la artritis reumatoide y muy baja para las artritis idiopáticas juveniles, el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis y otras conectivopatías. Su etiología, en la mayoría de los casos, es desconocida y se atribuye a múltiples factores que interactúan, destacando el genético y el ambiental. Estas enfermedades tienen un curso clínico prolongado, a menudo subclínico y con períodos de latencia prolongados, lo que hace que el diseño experimental para establecer relaciones causales y de pronóstico sea complejo. Todos estos detalles se deben considerar al hacer investigación de calidad sobre causalidad en reumatología. Los diseños que brindan la información más sólida son estudios prospectivos (van de causa o exposición a efecto) y que incluyen aleatorización de la asignación a la exposición, pero son de difícil realización y coste elevado. Por ello, el diseño que se emplea con mayor frecuencia y del que se obtienen resultados de validez científica es el de cohorte experimental, sobre todo si son cohortes incipientes y prospectivas. Las cohortes retrospectivas pueden emplearse cuando las prospectivas no son posibles o cuando la naturaleza de la exposición hace que sea éticamente imposible. Los estudios de casos y controles se reservan para enfermedades muy poco fre-

TABLA 3-4

### Requisitos para atribuir causalidad en epidemiología

Criterios del Grupo de Expertos Surgeon General (USA, 1964)	Criterios del Grupo de Expertos Bradford Hill's Criteria (UK, 1965)
Consistencia	Fuerza
Fuerza	Consistencia
Especificidad	Especificidad
Temporalidad	Temporalidad
Coherencia	Gradiente biológico
	Plausibilidad
	Coherencia
	Experimentación
	Analogía

cuentes y/o con períodos de latencia muy largos, o para exposiciones de riesgo.

En una cohorte experimental se elige un grupo de sujetos que se evalúan periódicamente en busca de exposición al supuesto agente o agentes causales, los sujetos se siguen a lo largo del tiempo y se mide periódicamente la presencia/ausencia del desenlace. Así, se puede construir la tabla de  $2 \times 2$  correspondiente con sujetos expuestos/no expuestos y los que desarrollan o no el efecto (fig. 3.2). Para calcular la magnitud de la asociación causal se calcula el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad. En el caso de estudios con temporalidad de efecto a causa (casos y controles o cohortes retrospectivas), la medida de riesgo es la *odds ratio*. La precisión de la estimación se obtiene calculando los intervalos de confianza de la estimación, como se anota en el capítulo 5.

## PRONOSTICAR EN REUMATOLOGÍA

Pronosticar es la capacidad de predecir posibles desenlaces de una enfermedad (buenos o malos). En las enfermedades reumáticas, de tipo crónico-degenerativo, en donde la mortalidad no es el desenlace más relevante, se han identificado una serie de desenlaces relevantes clasificados por OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) y comentados en el capítulo 4. Las principales medidas de desenlace son: el estado de salud, las medidas de proceso de la enfermedad, específicas para cada enfermedad (actividad, dolor, daño estructural), la calidad de vida con el apartado de función física, la incapacidad laboral, la mortalidad y los costes de la enfermedad. La mejoría en el pronóstico de la mayoría de las enfermedades reumáticas que ha ocurrido en las últimas décadas se debe a que contamos con mejores métodos de diagnóstico y clasificación, al empleo de instrumentos específicos para la medición de desenlaces, las modalidades de tratamiento por objetivos y con control estricto de la enfermedad e, indudablemente, a que disponemos de mejores fármacos. Los factores pronósticos son las características de un paciente en particular que se emplean para predecir el desenlace en cuestión; destacan factores demográficos: edad, sexo, escolaridad, nivel socioeconómico o raza. Variables asociadas con la enfermedad: clase

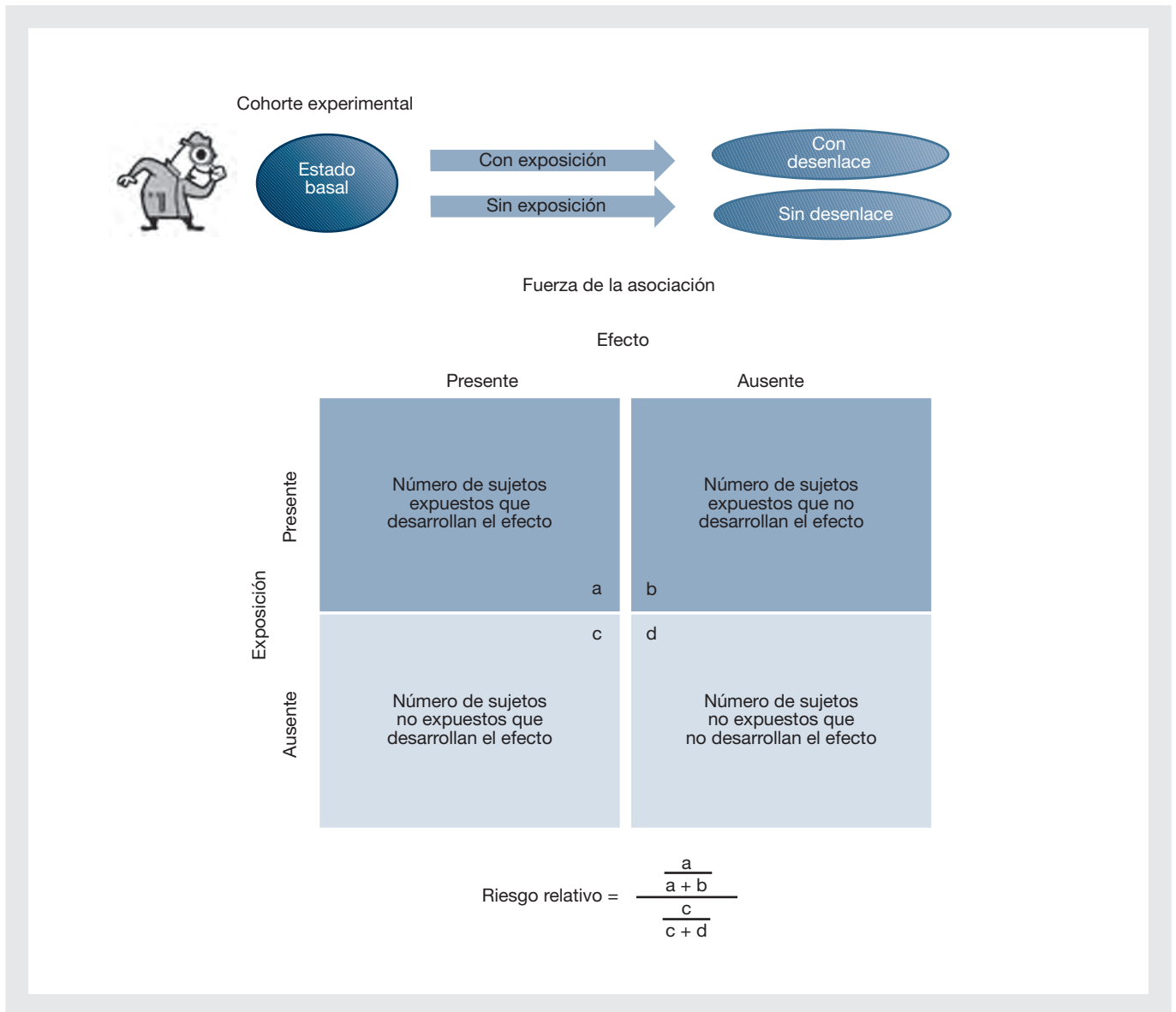
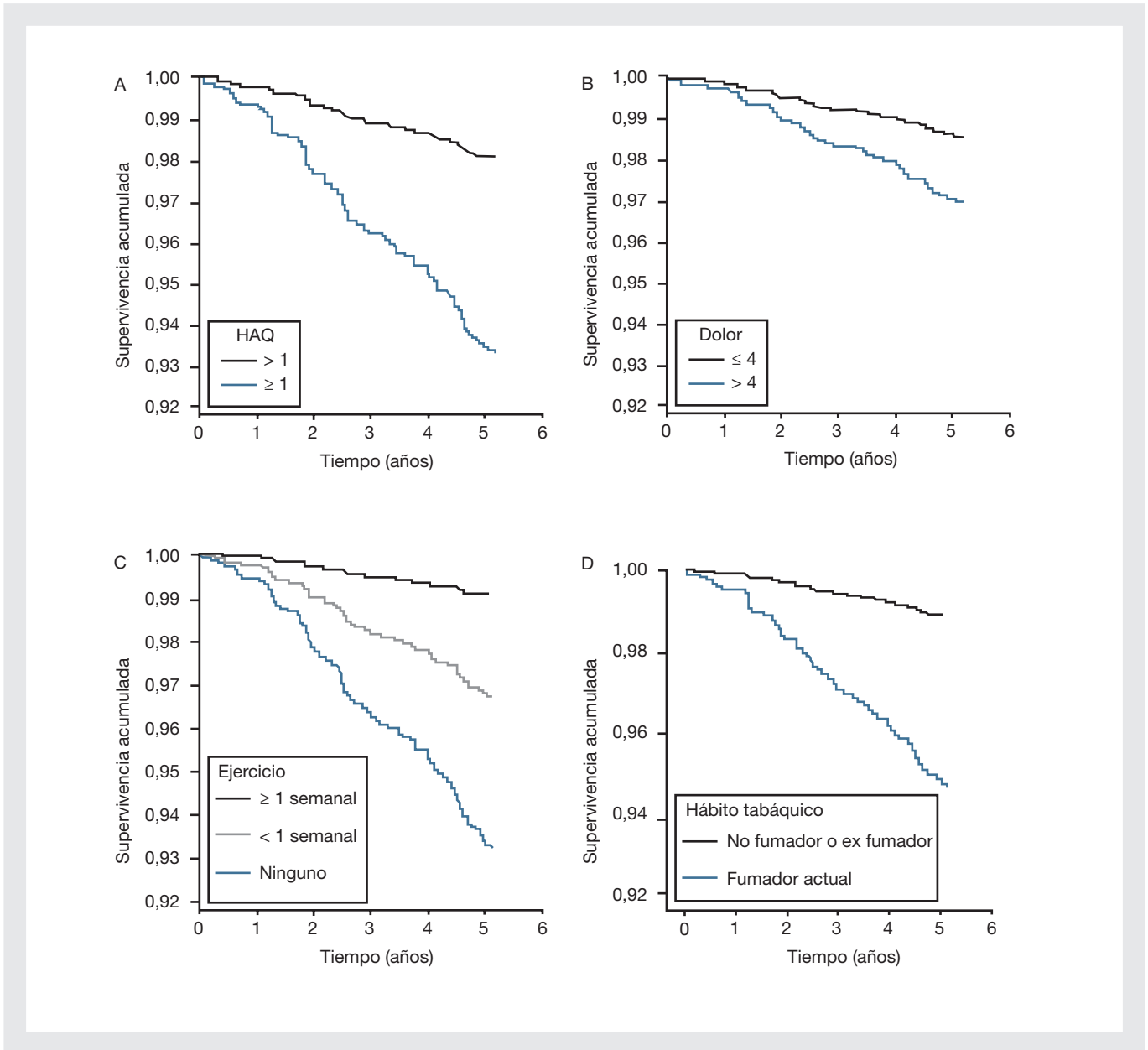


FIGURA 3-2 ■ Tabla de 2 × 2 para cálculo de riesgo relativo u *odds ratio*, estudios de pronóstico/causalidad.

funcional de Steinbroker, función física valorada con el HAQ (Health Assessment Questionnaire), o presencia de comorbilidades (índice de Mary Charlson), etc. Los factores pronósticos no son agentes causales, es decir, no son factores de riesgo, sino que se asocian de modo tan fuerte a los desenlaces que predicen su presencia. Se evalúan siguiendo a un grupo de pacientes a través del tiempo; lo mejor es elegir una cohorte experimental, sobre todo si son cohortes incipientes, y se aplican las mismas consideraciones que para los factores causales o de riesgo. Es importante anotar que la medición adecuada del desenlace y de los factores pronósticos resulta crucial. En el caso de estudios de pronóstico, la magnitud de la asociación se determina construyendo una tabla de 2 × 2, obteniendo la fuerza de la asociación, que se mide como riesgo relativo u *odds ratio*, según se trate de estudios prospectivos o

de casos y controles. La precisión de la asociación se calcula con los intervalos de confianza del 95%, como se comenta en el capítulo 5 de estadística. En este caso, en el análisis siempre habrá que ajustar por posibles confusores y realizar gráficos de supervivencia hasta el desenlace. Los posibles confusores son variables que se asocian fuertemente tanto con la variable de predicción como con el desenlace en cuestión, que distorsionan la asociación entre ambos. Las variables confusoras potenciales más comunes son la edad, el sexo, la raza, y los análisis deben ajustarse por estas variables sin que la asociación entre la variable de pronóstico/etiología y el desenlace cambie.

Los gráficos de supervivencia son curvas en donde en las ordenadas se coloca el desenlace y en las abscisas el tiempo en riesgo. Sirven para calcular el tiempo medio en el que ocurre el desenlace y para comparar los diferentes desenlaces consi-



**FIGURA 3-3** ■ Gráficos de supervivencia para diversos desenlaces importantes en enfermos con artritis reumatoide. HAQ: Health Assessment Questionnaire. Sokka T, Pincus T. *BMJ Open* 2011;1:e000070.

derando variables confusoras. En la figura 3.3 se muestra un ejemplo de la influencia de la función física, el dolor medido en escala visual analógica, el nivel de ejercicio y el tabaquismo sobre la mortalidad en enfermos con artritis reumatoide.

## CONCLUSIONES

Diagnosticar, clasificar, pronosticar o atribuir etiología de las enfermedades reumáticas son procesos distintos para los que la epidemiología ha desarrollado definiciones y metodología específica y diferente. Además de la fuerza de la asociación y su precisión hacen falta otros indicadores de calidad que

deben valorarse según se trate. El clínico debe tener conocimientos básicos sobre los conceptos epidemiológicos que le ayuden a interpretar los resultados de este tipo de estudios.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blackburn H, Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in Epidemiologic associations: 1953-1965. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 1071-7.
- Conrada K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: 431-5.
- Dalbeth N, Fransen J, Jansen T, Neogi T, Schumacher R, Taylor W. New classification criteria for gout: a framework for progress. *Rheumatology* 2013; 52: 1748-53.



- Richiardi L, Bellocco R. An introduction to causal inference. *Int J Biostat*. 2010; 6.
- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 777-83.
- Scott I, Steer S, Lewis C, Cope A. Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic pre-disposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 447-468.
- The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Steering Committee, the Cochrane Collaboration. Disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- Wolfe F, Lassere M, Van der Heijde D, Stucki G, Suárez-Almazor M, Pincus T et al. Preliminary core set of domains and reporting requirements for longitudinal observational studies in rheumatology. *J Rheumatol* 1999; 26: 484-9.

# EVALUACIÓN DE DESENLACES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

M. BELMONTE SERRANO

## CONTENIDO

NECESIDAD DE MEDICIÓN DE DESENLACES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

TIPOS DE DESENLACES: VARIABLES DE PROCESO Y DE RESULTADO, DE ESTADO Y DE CAMBIO

TIPOS DE MEDICIONES PARA LA VALORACIÓN DE DESENLACES

DIMENSIONES DE LOS DESENLACES: LAS “CINCO D”

EL CONCEPTO *TREAT-TO-TARGET*

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Short-Form 36

Nottingham Health Profile

EuroQoL 5D

MEDICIÓN DE DESENLACES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Artritis reumatoide

Artritis psoriásica

Lupus eritematoso sistémico

Artrosis

Fibromialgia

Espondilitis anquilosante

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## NECESIDAD DE MEDICIÓN DE DESENLACES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Tradicionalmente, la valoración del efecto de los tratamientos en los pacientes reumáticos (y también en otras especialidades médicas) ha residido en un par de preguntas genéricas al paciente: “¿cómo se encuentra usted?”, “¿le parece que el tratamiento es efectivo?”. La respuesta del paciente es totalmente subjetiva y depende de diversos factores, que incluyen su estado de ánimo, su percepción de su estado de salud e incluso de su empatía con el médico (la mayoría de los pacientes crónicos tiende a intentar ser agradable con su médico y minimiza sus molestias reales, aunque esto depende de sus características personales).

Este tipo de respuesta global y genérica está, pues, sujeta a múltiples sesgos y no es apropiada para la valoración clínica del paciente. Tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria es necesario poder valorar de forma precisa, cuantitativa y no sesgada la situación del paciente y su respuesta a los tratamientos. Esta valoración se realiza midiendo

los desenlaces o resultados clínicos (*outcomes* en terminología inglesa) mediante instrumentos validados que reflejen la realidad clínica en cada momento.

## TIPOS DE DESENLACES: VARIABLES DE PROCESO Y DE RESULTADO, DE ESTADO Y DE CAMBIO

La medición de desenlaces, idealmente está dirigida a medir resultados definitivos, como la muerte del paciente o la implantación de prótesis articulares. Es lo que podríamos definir como variables de resultado o “duras”. Son evidentes, fácilmente cuantificables e inequívocas, como resultado final de la enfermedad. Sin embargo, en los ensayos y entornos clínicos es más útil medir variables de proceso o “blandas” (*proxy* en inglés), que reflejan la situación patogénica subyacente y que habitualmente se correlacionan con las variables de resultado. Son, por ejemplo, los recuentos articulares, la valoración radiológica, o las medidas de reactantes de fase aguda, que normalmente (pero no siempre) predicen los resultados finales de la enfermedad.

Desde otro punto de vista podemos distinguir también entre variables de estado y de cambio. Algunos parámetros y variables compuestas (Disease Activity Score [DAS], Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI], Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]) valoran el estado del paciente, mientras que otras valoran el cambio que producen los tratamientos sobre la enfermedad (criterios de respuesta de la European League Against Rheumatism [EULAR], del American College of Rheumatology [ACR20], del Assessment of SpondyloArthritis International Society [ASAS20], etc.). Es, pues, necesario pensar bien qué variables vamos a utilizar en función del objetivo de nuestro estudio o del seguimiento del paciente que deseamos realizar.

## TIPOS DE MEDICIONES PARA LA VALORACIÓN DE DESENLACES

Los elementos utilizados para la valoración de desenlaces son muy variados, pero en general podemos establecer los siguientes:

1. *Desenlaces terminales.* Se basan en indicadores objetivos, como la tasa de mortalidad, de infecciones, de ingresos hospitalarios, etc.
2. *Daño estructural.* Se valoran las alteraciones radiológicas relacionadas con la enfermedad, en forma de índices radiológicos (Larsen, Sharp-Van der Heijde), ecográficos o de resonancia magnética (RM), como el índice de Berlín.
3. *Exploración clínica.* Recuentos articulares, índice MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) para entesitis, metrología en caso de afectación de raquis.
4. *Cuestionarios dirigidos al paciente.* Son utilizados de forma sistemática, tanto en ensayos clínicos como en valoración de la práctica diaria. Frecuentemente son de tipo autoaplicado, de modo que el paciente responde directamente las preguntas sin necesidad de entrevistador. El tipo de preguntas utilizado puede dividirse en 3 tipos:
  - Preguntas tipo Likert. Son cuestiones de tipo semicuantitativo no lineal, con opciones tipo: nada, poco, mucho/nunca, a veces, siempre/sin dificultad, alguna dificultad, incapaz.
  - Escalas visuales analógicas (EVA). Pueden ser lineales (una sola línea de 10 cm sin marcas) o numéricas (línea con numeración 0-10 con separaciones de 1 cm). Se ha demostrado que las escalas numéricas no son inferiores a las lineales y son habitualmente más sencillas e intuitivas para los pacientes.
  - Escalas gráficas. Se muestra un dibujo (homúnculo) en el que el paciente señala las articulaciones o zonas afectadas. También son útiles para facilitar descripción de dolor en niños y personas poco letradas.

## DIMENSIONES DE LOS DESENLACES: LAS “CINCO D”

Las enfermedades reumáticas generalmente tienen diversas facetas clínicas y, por tanto, es preciso valorar y frecuentemen-

te combinar varios tipos de medida de desenlace para establecer de forma apropiada el impacto de la enfermedad sobre un paciente determinado.

Las cinco dimensiones tradicionalmente valoradas en desenlaces de enfermedades reumáticas son las “cinco D” (en inglés): *discomfort* (malestar: dolor, fatiga, estrés), *disability* (discapacidad), *damage* (daño orgánico), *dollar* (dinero: impacto económico) y *death* (deceso o muerte).

- El *discomfort* se valora frecuentemente mediante EVA o preguntas Likert dirigidas a valorar dolor y fatiga (entendida como cansancio) de forma global. Hay escalas específicas como el cuestionario de la Universidad de McGill, la escala de dolor de artritis reumatoide y la valoración multidimensional de fatiga, pero son excesivamente prolijas para su uso en la práctica clínica diaria y no suelen aportar ventajas frente a las escalas tipo EVA, más sencillas y rápidas de evaluar.
- La discapacidad se evalúa habitualmente mediante cuestionarios autoaplicados específicos, como el Health Assessment Questionnaire (HAQ) de Stanford o el cuestionario Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) para artrosis. Una alternativa es usar tests genéricos, que son válidos para realizar comparaciones entre distintas enfermedades, como son el Shot-Form 36 (SF-36), el Nottingham Health Profile (NHP) y el EuroQol 5D (EQ-5D). También hay numerosos métodos de evaluación de discapacidad mediante tests físicos: test del botón, test de fuerza de prensión (ambos para actividades manuales), test de la marcha, test de Keitel (que valora diversas actividades con miembros inferiores y superiores), test funcional de la mano, etc.
- El daño orgánico se valora de diversas formas, según el tipo de estructura. Hay técnicas para evaluación radiológica (Larsen, Sharp van der Heijde) y para valoración histológica.
- La valoración del impacto económico (dinero) se basa en las técnicas habituales econométricas de coste-efectividad y coste-utilidad, de forma directa (*standard gamble*, *willingness to pay*) o indirecta con instrumentos como el EQ-5D.
- La quinta D (*death* o decesos) es la mortalidad y se mide con las tasas de mortalidad corregidas por edad y sexo respecto a la población normal. Pincus y Sokka, entre otros, han realizado extensos estudios sobre este tema.

## EL CONCEPTO TREAT-TO-TARGET

El uso de desenlaces bien establecidos y validados es primordial para poder implementar en la práctica el concepto de *treat-to-target* definido por Smolen et al, que ha mostrado muy buenos resultados en el manejo de la artritis reumatoide. Este modelo conceptual de tratamiento se basa en establecer un objetivo terapéutico bien definido (remisión en fases precoces, mínima actividad en fases más tardías) y adaptar el tratamiento de forma periódica en tanto no se alcance el objetivo marcado (DAS28 < 2,6 y > 3,2, respectivamente). El paciente

se reevalúa con una frecuencia predeterminada y el tratamiento se ajusta de forma sistemática y protocolizada si no se ha conseguido el objetivo planteado, hasta lograr una remisión o baja actividad sostenidas.

## CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La medida del impacto de una enfermedad sobre la calidad de vida personal implica valorar diversas facetas que incluyen el estado de salud (especialmente dolor y discapacidad) pero también repercusión en la esfera laboral, económica y psicológica. Se utilizan pues habitualmente instrumentos multidimensionales, entre los que destacan el Short-Form 36 (SF-36), el NHP y el EQ-5D.

### Short-Form 36

Se trata de un cuestionario abreviado desarrollado por Ware et al en 1992 a partir de un subgrupo de ítems del Medical Outcomes Study, usado inicialmente para encuestas de salud. El cuestionario puede ser administrado o autoaplicado y comprende 36 preguntas que se agrupan en 8 escalas valoradas en un rango de 0 a 100: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Estas escalas se resumen finalmente en 2 dimensiones principales: salud física y salud mental, también expresadas en rango de 0 a 100. Se han desarrollado versiones más abreviadas, de 12 ítems (SF-12) y de 8 ítems (SF-8), pero sus resultados son menos precisos y tienen peor respuesta al cambio, por lo que se usan con mucha menor frecuencia.

Este es el test más habitualmente utilizado para valorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en enfermedades reumáticas, y permite establecer comparaciones entre distintas enfermedades y con la población general.

### Nottingham Health Profile

Aunque el NHP se diseñó inicialmente como un cuestionario en 2 partes, solo la primera se usa habitualmente. Esta consiste en 38 preguntas agrupadas en 6 subescalas valoradas en el rango de 0 a 100: movilidad física, dolor, sueño, reacción emocional, aislamiento social y energía. Dado que las preguntas son de respuesta binaria (sí/no), este test tiene problemas de ponderación de las preguntas, así como *efecto techo* y *efecto suelo* significativos: la mejoría en los sujetos que comienzan con puntuaciones muy bajas o el empeoramiento en los que tienen puntuaciones muy altas inicialmente puede no ser detectable. Este test tiene menor uso que el SF-36 en las enfermedades reumáticas.

### EuroQoL 5D

Es el test más sencillo de todos. Incluye 5 preguntas, con 3 niveles de respuesta cada una, referidas a sus 5 dimensiones: movilidad, autocuidados, actividades habituales, dolor y ansiedad-depresión, así como una EVA vertical para el estado general de salud. Este instrumento ha sido criticado por ser relativamente insensible a los cambios de estado de salud,

efectos techo y suelo, y contenido dimensional restrictivo. Sin embargo tiene la ventaja de que se han derivado tarifas de utilidad social en diversas poblaciones a partir de las diversas combinaciones de los 5 ítems que contiene, de forma que es un instrumento muy utilizado en los análisis de coste-utilidad.

## MEDICIÓN DE DESENLACES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Muchas de las enfermedades reumáticas, al menos todas las principales, han desarrollado sistemas específicos para la medición de desenlaces, ya que, como hemos comentado, es un elemento fundamental para poder medir el efecto de los tratamientos así como valorar la evolución y pronóstico en estos pacientes. A continuación describimos brevemente los instrumentos específicos más importantes para cada enfermedad.

### Artritis reumatoide

Hay 2 tipos de medidas de desenlace, tal como comentábamos: un tipo parte de un valor basal y mide el cambio en un conjunto de parámetros para valorar la respuesta al tratamiento. El caso típico es el índice ACR-N (y sus subtipos: 20, 50 y 70), de modo que para valorar una respuesta como positiva se exige una mejoría del 20, 50 o 70% en unas variables prefijadas: número de articulaciones dolorosas, tumefactas, valoración global del médico y del paciente, velocidad de sedimentación globular (VSG) y HAQ.

Otro tipo de medida de desenlace es la que valora el estado del paciente en cada momento de forma absoluta, no referida a estados previos. La respuesta al tratamiento se establece por la diferencia del valor estimado de dicha medida en los momentos previo y posterior al inicio del tratamiento. Este tipo de medidas, que habitualmente son *índices compuestos* calculados a partir de varios elementos más simples, permite valorar no solo la respuesta al tratamiento, sino establecer el estado del paciente en cada momento concreto. Ejemplos típicos son el DAS28, el SDAI (Simplified Disease Activity Index) y el CDAI (Clinical Disease Activity Index). Los tipos de ítems y umbrales de decisión correspondientes se muestran en la tabla 4.1. A continuación se describen las medidas más frecuentemente utilizadas.

- **HAQ-DI** (HAQ-Disability Index). Este índice se obtiene a partir de un cuestionario de 20 preguntas o ítems, que valoran la capacidad funcional en 8 dimensiones clínicas, incluyendo funciones de miembro superior e inferior y algunas actividades de la vida diaria. Cada pregunta se valora de 0 a 3 en 4 niveles: sin dificultad, leve dificultad, muy difícil o incapaz de realizarla. El resultado final del test se normaliza en rango 0-3 siguiendo la misma estructura que las respuestas posibles.

El test de valoración de discapacidad es solo un elemento del HAQ completo elaborado por Fries en Stanford en los años ochenta para el registro de datos ARAMIS, el cual incluye preguntas sobre aspectos clínicos y económicos.

TABLA 4-1

## Índices de actividad y respuesta en artritis reumatoide

Índice	DAS28	SDAI	CDAI	RAPID3	ACR20
Articulaciones tumefactas	+	+	+		+
Articulaciones dolorosas	+	+	+		+
EVA médico		+	+		+
EVA paciente	+	+	+	+	+
EVA dolor				+	+
VSG/PCR	+	+			+
HAQ/función				+	+
Rango	0-9,4	0-86	0-76	0-30	NA
Remisión	< 2,6	3,3	2,8	3	NA
Baja actividad	3,2	11	10	6	NA
Alta actividad	> 5,1	26	22	12	NA

ACR: American College of Rheumatology; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; EVA: escala visual analógica; HAQ: Health Assessment Questionnaire; NA: no aplicable; PCR: proteína C reactiva; RAPID: Routine Assessment of Patient Index Data; SDAI: Simplified Disease Activity Index; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El HAQ-DI ha sido validado en numerosos países, incluyendo España, y se utiliza de forma rutinaria en la mayoría de ensayos clínicos y registros de artritis reumatoide. Pincus y Wolfe han realizado versiones simplificadas de 8 a 10 preguntas, denominadas MHAQ (Modified HAQ), MDHAQ (Multidimensional HAQ) y HAQ-II, este con mejores propiedades clinimétricas que el HAQ, pero con mayor efecto techo y suelo.

- **DAS28.** El grupo de Van Riel y Van der Heijde diseñó en 1993 un índice de actividad (DAS) para la artritis reumatoide basado en el recuento de articulaciones dolorosas de Ritchie, un recuento sobre 44 articulaciones tumefactas, la VSG y una EVA general de salud opcional para el paciente. El índice o *score* se calcula en un rango de 0 a 10 a partir de una compleja fórmula de regresión múltiple, que incluye logaritmos y raíces cuadradas. Unos años después, el mismo grupo elaboró un índice similar basado en recuentos de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, denominado DAS28, y que ha tenido mucho mayor éxito. Este índice se utiliza de forma habitual en estudios clínicos europeos y es la base de los criterios de respuesta terapéutica de la EULAR. Dada su complejidad se han desarrollado calculadoras de mano y *online* para ayudar a su cálculo, que es necesario para las estrategias *treat-to-target* antes mencionadas. Aunque el DAS28 se utiliza de forma habitual en los ensayos clínicos y se propugna su uso en la práctica clínica habitual, sus propiedades clinimétricas han sido criticadas dado que se valora el doble el recuento articular de dolorosas sobre el de tumefactas, y su sensibilidad para cambios menores de VSG dada su interpretación logarítmica.
- **SDAI y CDAI.** En 2003, el grupo de Smolen en Viena desarrolló un índice alternativo al DAS, que fuese posible calcular de forma simple y manual. Este índice es la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento, 0-28), la valoración global de actividad de la enfermedad por el médico y el paciente (escala EVA,

0-10 cm) y el valor de la proteína C reactiva (PCR) en mg/dl. Posteriormente se diseñó una variante que no incluye el valor de PCR, de modo que se puede utilizar sin analítica adicional y, por tanto, se denominó índice de actividad clínica (CDAI). Ambos índices han sido extensamente validados y tienen propiedades clinimétricas iguales o mejores que el DAS28 y son mucho más fáciles de usar en la práctica diaria.

- **RAPID3** (Routine Assessment of Patient Index Data). En un intento de obtener toda la información directamente del paciente, sin depender de recuentos articulares ni de laboratorio, Pincus elaboró en 2008 un índice basado en la suma lineal de 3 parámetros del MDHAQ: capacidad funcional (10 ítems), EVA de dolor global y de valoración global de salud del paciente. El rango total es de 0-30 puntos. Este índice ha sido validado formalmente y muestra una excelente correlación con DAS28 y CDAI, y es apropiado para la valoración clínica diaria de pacientes.
- **AIMS** (Arthritis Impact Measurement Scale). Este cuestionario y su versión más moderna, el AIMS2, son autocuestionarios específicos diseñados por Meenan en Boston para evaluar movilidad, actividad física, destreza, rol social, actividad social, actividades de la vida diaria, dolor, depresión y ansiedad. Sin embargo, a pesar de ser herramientas válidas y sensibles al cambio, su uso ha quedado relegado a la investigación por su sistema de puntuación complejo y el consumo de tiempo que conlleva.

### Artritis psoriásica

Para la valoración de desenlaces en artritis psoriásica se han utilizado inicialmente instrumentos genéricos validados en artritis reumatoide, como el DAS28 en casos de artritis periférica y el ASAS20 como respuesta terapéutica en casos de afectación axial. Posteriormente se han desarrollado instrumentos específicos (tabla 4.2) como el PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) y el PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score), que se basan en los mismos conceptos que el ARC-N y el DAS28, respectivamente, y con la misma complejidad de cálculo, o incluso mayor en el caso del PASDAS. Adicionalmente se dispone de otros índices validados como PsAJAI (Psoriatic Arthritis Joint Activity Index), DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), AMDF (Average Magnitude Difference Function) y CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), este último es el más recomendable cuando se desea valorar todos los aspectos de artritis psoriásica, ya que incluye valoración de piel, dactilitis, entesitis y raquis.

Respecto a calidad de vida, el más utilizado es el PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life), desarrollado en Leeds y que consiste en 20 preguntas binarias, validado en versión inglesa. En castellano, el grupo GRESSER (Grupo para el estudio de la Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología) ha elaborado el cuestionario VITACORA, específico de artritis psoriásica con 35 preguntas de 5 niveles de respuesta, que ha sido validado en nuestro país.

**TABLA 4-2**  
**Índices de actividad y respuesta en artritis psoriásica**

Índice	Articular	Raquis	Piel	Otros	Ítems	Complejidad
DAS28	+	-	-	-	4	++
PsARC	+	-	-	-	4	+
PsAJAI	+	-	-	HAQ	6	+++
CPDAI	+	+	+	Entesitis + dactilitis	5	++
DAPSA	+	-	-	-	5	+
PASDAS	+	-	-	Entesitis + dactilitis	8	+++
AMDF	+	-	+	HAQ	8	+

Se indican los parámetros incluidos en cada índice analizado, el número de elementos o ítems, y la complejidad de cálculo.

AMDF: Average Magnitude Difference Function; CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; DAS: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsAJAI: Psoriatic Arthritis Joint Activity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria.

**TABLA 4-3**  
**Instrumentos para la evaluación del lupus eritematoso sistémico**

Índice	Mide	Rango	N.º de ítems
SLICC	Daño estructural	0-50	41
ECLAM	Actividad clínica	0-10	15
SLAM	Actividad clínica	0-84	31
BILAG	Actividad clínica	0-72	86
SLEDAI	Actividad clínica	0-105	24

BILAG: British Lupus Isles Assessment Group Index; ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement; SLAM: Systemic Lupus Activity Measure; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

### Lupus eritematoso sistémico

La valoración sistemática y uniforme del estado de salud del lupus eritematoso sistémico (LES) es importante para establecer la eficacia de los tratamientos disponibles y los que van apareciendo. Además de la valoración global del médico en la EVA tenemos a nuestra disposición varios índices para valorar la actividad de la enfermedad o el daño orgánico resultante (tabla 4.3). Los instrumentos más usados se describen a continuación:

- **SLEDAI.** Es un índice muy utilizado, tanto en ensayos clínicos como en la práctica diaria, debido a su sencillez y multidimensionalidad. Es un índice numérico basado en hallazgos clínicos y de laboratorio que deben estar presentes al menos en los 10 días previos a su realización. Incluye 24 características del LES agrupadas en 9 sistemas orgánicos con una valoración ponderada, dando una mayor puntuación a las manifestaciones más graves como son el daño renal, las manifestaciones neurológicas y la vasculitis. La puntuación máxima es de 105 puntos, aunque en la práctica diaria difícilmente se superan los 45 puntos. Se han propuesto modificaciones posteriores como el SELENA-SLEDAI o el SLEDAI-2K y el SLEDAI-2K modificado.
- **BILAG** (British Lupus Isles Assessment Group Index). Es un cuestionario de 86 ítems agrupados en 8 sistemas, cada ítem es registrado como presente o ausente en los meses previos, siempre que sea debido al LES y no a

comorbilidades. Este índice es laborioso y para obtener el resultado numérico final precisa un *software* específico, por lo que su uso se limita principalmente a ensayos e investigación clínica. Por otra parte, no valora la afectación oftalmológica y gastrointestinal ni tiene en cuenta las variaciones serológicas. Las escalas que componen el BILAG tienen valores numéricos asignados según su gravedad: A = 9, enfermedad más activa; B = 3, actividad intermedia; C = 1, actividad mínima o enfermedad estable; D = 0, enfermedad inactiva; E = 0, enfermedad nunca activa. La suma de *scores* resulta en un rango de entre 0 y 72 puntos, y un *score* de 9 (A) representa una reactivación.

- **SLAM** (Systemic Lupus Activity Measure). Se basa en las manifestaciones que ocurren con más frecuencia y que se pueden graduar. Son 24 manifestaciones clínicas agrupadas en 9 sistemas orgánicos con 8 parámetros de laboratorio que reflejan el estado del paciente en el último mes. Al igual que el BILAG incluye parámetros subjetivos del paciente y excluye la inmunología.
- **LAI** (Lupus Activity Index). Estratifica las manifestaciones por gravedad teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio de las últimas 2 semanas, incluye 4 síntomas y 4 signos que se valoran de 0 a 3 según gravedad en una EVA.
- **ECLAM** (European Consensus Lupus Activity Measurement). Es un índice realizado por el médico para evaluar la actividad de la enfermedad, incluye la valoración de 20 síntomas clínicos y 11 determinaciones de laboratorio obteniendo una puntuación de 0 a 10.
- **SDI** (SLICC [Systemic Lupus International Collaborating Clinics]/ACR Damage Index). Es un instrumento validado de forma específica para medir el grado de daño tisular acumulado desde el inicio de la enfermedad. Para su evaluación es necesario que los signos y síntomas se manifiesten al menos en los 6 meses previos a la realización del índice. Consta de 41 ítems que valoran 12 sistemas. Es un instrumento con demostrada validez, sensibilidad y fiabilidad.

En la práctica se recomienda utilizar principalmente las versiones actualizadas del SLEDAI, así como el ECLAM o el

SLAM-R (versión más actualizada), que son igualmente válidos. A pesar de que el BILAG es el único índice de actividad por órganos o aparatos, el acceso limitado a la herramienta informática necesaria para su puntuación hace poco viable su implantación en la práctica diaria.

Para la valoración de la calidad de vida en el LES, frecuentemente se usan índices genéricos, como el cuestionario SF-36. Con este método se ha demostrado que estos pacientes tienen peor calidad de vida comparados con personas saludables de la misma edad, y la actividad física, el trabajo, las relaciones sociales y la vitalidad son los factores mayormente afectados.

### Artrosis

El impacto que genera la artrosis es enorme en términos de pérdida funcional, calidad de vida y consumo de recursos sociosanitarios. La medición de resultados de salud en forma de capacidad funcional y calidad de vida ha motivado el diseño de herramientas que se describen a continuación.

- **WOMAC.** Es el instrumento específico de medida de calidad de vida más empleado en la artrosis. Este índice se ha utilizado extensamente en ensayos clínicos, encuestas poblacionales, registros y cohortes epidemiológicas en la valoración de respuesta a tratamientos, así como para detectar las mejorías mínimas clínicamente relevantes. Asimismo se ha usado en los ensayos clínicos de tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera, preferentemente. El cuestionario contiene 24 ítems que abarcan 3 conceptos importantes para el paciente e independientes del observador como el dolor, la rigidez y la capacidad funcional. El propio paciente realiza un cuestionario que emplea una EVA de 0 a 10 cm para evaluar el dolor (6 preguntas), la rigidez (2 preguntas) y la función física (17 preguntas). Hay 2 versiones validadas que se diferencian en el tipo de respuesta: una utiliza EVA (WOMAC VA 3.0) y la otra se basa en escalas Likert de 5 puntos (WOMAC LK 3.0). El inconveniente de este cuestionario es que no permite discriminar cuál es la articulación responsable de los resultados si están afectadas tanto la cadera como la rodilla.
- **KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score).** Es un instrumento desarrollado a partir del WOMAC, con el objeto de evaluar la evolución de los síntomas y la función a corto y largo plazo en sujetos con lesiones de rodilla y en los sometidos a distintos tipos de intervención para la rodilla. Es un cuestionario autoaplicado de 42 ítems con 5 subescalas para dolor, funciones de la vida diaria, función recreativa y deportiva, y calidad de vida relacionada con la rodilla. Se ha demostrado como una herramienta válida, fiable y discriminativa en sujetos jóvenes con lesiones de rodilla y equiparable al WOMAC en sujetos con artrosis. Este índice se utiliza mayormente para medir desenlaces quirúrgicos.
- **Lequesne et al** desarrollaron 2 índices de medida de la gravedad de la artrosis de cadera y rodilla que valoran 3 dominios: el dolor, la máxima distancia caminada y las

actividades de la vida diaria. Este índice ha demostrado validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio en numerosos ensayos clínicos.

- Los instrumentos antes citados van dirigidos a evaluar artrosis de rodilla y cadera, sin embargo hay instrumentos específicos para valorar otras localizaciones como la mano o el miembro superior. Entre ellas hay que destacar el índice de artrosis de la mano de Australia/Canadá (AUSCAN), que se trata de un derivado del cuestionario WOMAC modificado adaptado a la mano, así como el cuestionario de incapacidad hombro-brazo-mano y el índice de Cochin. Estos cuestionarios han demostrado su validez y su capacidad discriminativa, y su uso ha quedado más limitado a los ensayos clínicos.
- Para valoración funcional global, el MHAQ, con solamente 8 ítems, ha demostrado una sensibilidad de medición similar al WOMAC, pero es menos específico. Otros instrumentos genéricos que se usan en estos pacientes son el SF-36 y su versión más corta, el SF-12, así como el EQ-5D.

### Fibromialgia

Para evaluar el impacto de la fibromialgia (FM) en el paciente se deben tener en cuenta todos los aspectos de la enfermedad. Aunque no hay consenso sobre qué medidas se deben incluir, la mayoría de los estudios incluyen una escala del dolor, un cuestionario de calidad de vida y la cuantificación de la hiperalgesia. En determinadas situaciones, también interesa evaluar de forma independiente la capacidad funcional y las alteraciones psicológicas.

- **Dolor.** Una manera sencilla y adecuada de medir el dolor es mediante una EVA. Otra opción es el MPQ (McGill Pain Questionnaire), que valora aspectos sensoriales, afectivos y cognitivos del dolor y del que además se dispone de una versión española. El MPI (Multidimensional Pain Inventory) también ha sido utilizado en este contexto.
- **Hiperalgesia.** Se evalúa mediante el recuento de puntos dolorosos establecidos por el ACR y, con menor frecuencia, mediante la determinación del umbral doloroso en esos puntos.
- **Calidad de vida.** Inicialmente se han utilizado diversos cuestionarios genéricos para valorar el estado de los pacientes con FM: HAQ, AIMS y SF-36. En 1994 Burckhardt et al desarrollaron una herramienta específica para medir el impacto de la FM en la capacidad funcional y en la CVRS: el FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire). El FIQ evalúa el impacto de la FM sobre la capacidad física, la posibilidad de realizar el trabajo habitual y, en el caso de realizar una actividad laboral remunerada, el grado en el que la FM ha afectado esta actividad. Además incluye ítems para el dolor, la fatiga y la rigidez, así como el estado emocional valorando ansiedad y depresión. Es un cuestionario autocumplimentado que consta de 3 apartados: una primera parte con 11 preguntas tipo Likert sobre actividades de la vida diaria, que hacen

**TABLA 4-4**  
**Instrumentos para la evaluación de la espondilitis anquilosante**

Dominio	Instrumentos disponibles y validados	Objetivos de evaluación
Función física	BASFI o IFD	Actividad, función y daño
Dolor	EVA del dolor espinal en la última semana	Actividad y daño
Movilidad espinal	BASMI. Expansión torácica, test de Schöber, distancia occipucio-pared, flexión lateral lumbar	Actividad, función y daño
Valoración de la actividad	BASDAI, ASDAS, EVA global	Actividad, función y daño
Artritis periférica o entesitis	Número de articulaciones tumefactas y de entesis dolorosas, MASES	Actividad y función
Reactantes de fase aguda	VSG y PCR	Actividad
Fatiga	EVA de la fatiga del BASDAI	Actividad
Imagen	Radiología: mSASSS, BASRI, SPARC	
RM: índice de Berlín, ASspiMRI-a	Actividad y daño	

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASspiMRI-a: Ankylosing Spondylitis spine MRI score for activity; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; EVA: escala visual analógica; IFD: Índice Funcional de Dougados; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

referencia a la función física; una segunda parte referida al número de días que el paciente se siente bien y capaz de trabajar, y una tercera parte con 7 escalas numéricas que valoran el grado de capacidad para trabajar, el dolor, la fatiga, el cansancio matutino, la rigidez, la ansiedad y la depresión. El resultado es un valor en rango de 0 a 100. Es el instrumento de medida más utilizado en la valoración de la FM dada su brevedad, la facilidad de aplicación y la sensibilidad a los cambios de estado de la enfermedad. Correlaciona bien con cuestionarios similares como el HAQ, el AIMS y el SF-36. Ha sido validado y adaptado a diferentes idiomas, entre ellos el español.

- **Capacidad funcional.** Se ha elaborado una versión reducida del HAQ de 8 ítems específica para FM, el FHAQ, diseñada específicamente para pacientes con FM, que ha sido validada en español. Recientemente, el grupo de trabajo de FM de la Sociedad Española de Reumatología ha desarrollado y validado un cuestionario específico originariamente en español: el ICAF (índice combinado de afectación en pacientes con FM).
- **Aspectos psicológicos.** La evaluación psicológica se realiza mediante métodos estándar como el GHQ28 (General Health Questionnaire) o el SCL-90R (Symptom Checklist-90-Revised), siendo el primero más utilizado por su brevedad. La depresión se evalúa fundamentalmente mediante el BDI (Beck Depression Inventory) y la CESD (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). Para evaluar la ansiedad se utiliza el STAI (State-Trait Anxiety Inventory) y la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Otras medidas de interés que se pueden aplicar en estos pacientes son el CPCI (Chronic Pain Coping Inventory), que permite determinar la existencia de estrategias de afrontamiento para el dolor, y la ASES (Arthritis Self-Efficacy Scale), que evalúa la capacidad del paciente de manejar aspectos relacionados con la enfermedad que interfieran con su vida.

### Espondilitis anquilosante

El grupo internacional de trabajo en espondilitis anquilosante (EA), llamado ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) Working Group, y las reuniones de expertos de OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) han establecido diversos instrumentos para valorar el estado de la espondilitis anquilosante (tabla 4.4).

- **Capacidad funcional:** IFD (Índice Funcional de Dougados) y BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). La función física incluye la movilidad y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y es un área fundamental de calidad de vida. Un índice inicialmente recomendado es el IFD, un cuestionario autoadministrado de 20 preguntas que se responde mediante escalas tipo Likert.

Un test frecuentemente utilizado es el BASFI. Consta de 10 preguntas de tipo EVA, de las que 8 están relacionadas con la capacidad funcional de diferentes regiones anatómicas y las otras 2 con la capacidad para realizar actividades cotidianas. Tiene una excelente validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio y es de fácil comprensión y rápido de realizar, presentando una mayor capacidad discriminativa y sensibilidad al cambio que el IFD. Otra opción es el HAQ-S (HAQ for Spondyloarthropaties), que es una modificación del instrumento usado en la artritis reumatoide, y que incluye además 5 preguntas específicas para la EA.

- **Metrología:** BASMI (Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Para valorar la movilidad espinal se recomienda medir la distancia occipucio-pared, el test de Schöber modificado, la rotación cervical combinada, la expansión torácica y la flexión lateral de la columna. Estos tests se incluyen en el BASMI, que está aceptado entre las medidas de desenlace habituales de la EA y que asigna una puntuación numérica a cada elemento según el rango de movilidad alcanzado.



- **Actividad de la enfermedad: BASDAI y ASDAS** (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Para valorar la actividad de la enfermedad suele usarse el BASDAI, de tipo autocumplimentado con 6 preguntas de tipo EVA que se relacionan con diferentes dominios relacionados con la actividad de la enfermedad como: la fatiga, el dolor en el esqueleto axial, el dolor y la inflamación en las articulaciones periféricas, el malestar en regiones dolorosas al tacto o a la presión y la rigidez matutina, valorada esta por su intensidad y su duración. El valor final del índice es la media de las EVA de cada ítem, con un consenso aceptado internacionalmente que define como enfermedad activa un valor BASDAI > 4 cm. Recientemente se ha validado otro índice de actividad, el ASDAS, que combina matemáticamente varios dominios relevantes, tanto para el médico como para los pacientes con EA, entre los que se incluyen varias preguntas del BASDAI (preguntas 1, 2, 3 y 6), la valoración global del paciente, la VSG y la PCR. Este índice está respaldado por el grupo ASAS y ha sido validado en ensayos internacionales.
- **Calidad de vida.** Se han desarrollado instrumentos específicos para medir la calidad de vida relacionada con la enfermedad en los pacientes con EA. El más usado es el ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), que consta de 18 preguntas con respuesta dicotómica sí/no. Es sencillo de realizar y correlaciona bien con el cuestionario EuroQol. Otro instrumento específico es el PGI (Patient Generated Index), que valora 5 áreas de la vida del paciente que considera más afectadas por la enfermedad y que piensa que su mejoría es más prioritaria.
- **Medidas de respuesta al tratamiento.** Para valorar la respuesta al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se han utilizado los criterios de mejoría ASAS 20%, ASAS 40% (con una mejoría de ese porcentaje en la valoración de ese índice, de forma similar al ACR-N), así como remisión parcial ASAS y ASAS 5/6. Por otra parte, se define como respuesta BASDAI aquella en la que se logra una mejoría del 50% del conjunto de ítems que lo componen o de al menos 2 cm en la valoración combinada de las escalas EVA de este test.
- **Artritis periférica y entesitis.** En la valoración de la artritis periférica se recomienda la evaluación del número de articulaciones inflamadas sobre el recuento de 44 articulaciones. En la valoración de las entesis se puede usar el MEI (Mander Entesitis Index), aunque es complejo y poco factible ya que valora diferentes grados de dolor a la palpación de 66 regiones anatómicas. El índice MASES valora 13 entesis y suprime los diferentes grados de intensidad del dolor, por lo que es sencillo de utilizar.
- **Radiología.** Las alteraciones radiológicas reflejan la evolución de la enfermedad y permiten evaluar el daño

estructural. Algunos hallazgos como la anquilosis generalizada, la presencia de puentes óseos intervertebrales o la afectación de la cadera son datos de enfermedad grave. Según esto se han elaborado sistemas de clasificación radiológica para establecer la gravedad de la EA. Para valorar las radiografías de columna cervical, lumbar y caderas hay 4 métodos validados: el SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), el mSASSS (SASSS modificado), el índice de Berlín radiológico y el BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index), siendo el mSASSS el más recomendado para valorar el daño estructural.

Actualmente se utilizan sistemas de valoración más sensibles y precisos basados en edema óseo presente en RM vertebral y de sacroilíacas, como el sistema canadiense SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada), el AS-spiMRI-a (Ankylosing Spondylitis spine MRI score for activity) y su mejor variante: el método de Berlín para RM.

## CONCLUSIÓN

El uso de medidas de desenlace y resultado (*outcome*) está cada vez más extendido y permite una evaluación precisa y apropiada del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Estas medidas son primordiales en los ensayos clínicos, pero también son necesarias para una valoración apropiada de pacientes individuales en la práctica diaria, especialmente considerando la utilidad de nuevos paradigmas de manejo terapéutico como el método *treat-to-target*. En la medicina del siglo XXI, no basta con hacer valoraciones empíricas del estado del paciente, sino que es imprescindible medir y cuantificar la progresión de la enfermedad, y para ello están las medidas aquí presentadas, que seguirán evolucionando en un futuro próximo.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 20.
- Fransen J, Van Riel PLCM. Outcome measures in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: 244.
- Fransen J, Van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35: 745-57.
- Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 287-96.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 Suppl 2: 1-44.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 631-7.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42: 244-57.

# ESTADÍSTICA MÍNIMA PARA EL REUMATÓLOGO

L. SILVA FERNÁNDEZ

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

RIESGO RELATIVO

RAZÓN DE MOMIOS (*ODDS RATIO*)

INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%

Intervalo de confianza del 95% para la media

Intervalo de confianza del 95% para una proporción

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

CURVAS ROC

ANÁLISIS UNIVARIANTE, BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

VALOR DE P Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La estadística es la ciencia que describe y analiza datos numéricos individuales y, a partir de ellos, elabora unas conclusiones generales. Puede utilizarse en numerosas áreas de la actividad humana y, aplicada a las ciencias de la vida (entre ellas la medicina), se denomina bioestadística. La estadística, junto con la epidemiología, es un instrumento indispensable en el proceso de investigación en medicina. Formalmente, la estadística se puede clasificar en descriptiva, cuando se utiliza simplemente para la presentación y síntesis de la información recogida en un estudio, e inferencial, que tiene por objetivo generalizar la información obtenida en una muestra a resultados válidos para la población de la que procede.

En este capítulo se presentan conceptos básicos de estadística que ayudarán al reumatólogo clínico a la interpretación de los resultados de artículos científicos y al análisis estadístico básico de datos.

## RIESGO RELATIVO

El riesgo constituye una medida de probabilidad estadística de que en un futuro se produzca un acontecimiento, por lo general, no deseado. Implica, por tanto, que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de consecuencias adversas. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabi-

lidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a una enfermedad. Estos factores de riesgo, sumándose unos a otros, pueden aumentar el efecto aislado de cada uno de ellos produciendo un fenómeno de interacción.

Hay diferentes maneras de cuantificar el riesgo. Entre ellas, el riesgo absoluto mide la incidencia del evento o fenómeno en la población total y se calcula dividiendo el número de individuos que presentan el evento entre el número total de individuos susceptibles de presentarlo en la población. El riesgo relativo (RR) compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen. El RR mide la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en los expuestos a un factor de riesgo en relación con el grupo de los no expuestos y su cálculo se estima dividiendo la incidencia de la enfermedad en los expuestos entre la incidencia de la enfermedad en los no expuestos. Así, de acuerdo con la tabla 5.1:

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

**TABLA 5-1**

**Tabla de contingencia para la estimación del riesgo**

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

El RR no tiene dimensiones y su rango se sitúa entre 0 e  $\infty$ . Un RR = 1 indica que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento. Un RR > 1 indica que la asociación es positiva, es decir, la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento; por el contrario, un RR < 1 indica una asociación negativa, es decir, que el factor sería protector.

El concepto de RR es más difícil de interpretar que el de riesgo absoluto, y hay que tener en cuenta que cuando se habla de enfermedades, un RR alto en una enfermedad rara no implica que el riesgo absoluto sea alto.

**Ejemplo:** Supongamos que queremos determinar el RR de padecer artrosis de rodilla (definida como un grado radiográfico Kellgren-Lawrence  $\geq 2$ ) en sujetos obesos (índice de masa corporal  $\geq 25$ ) en la muestra de pacientes definida en la tabla 5.2. El riesgo de padecer artrosis en la población expuesta (obesos) en este ejemplo es  $157/1.622 = 0,096$  (9,6%) y en la población no expuesta  $81/2.049 = 0,039$  (3,9%). Calculamos el RR dividiendo la incidencia en expuestos entre la incidencia en no expuestos:  $0,096/0,039 = 2,5$ . Esto significa que un sujeto obeso tiene 2,5 veces el riesgo de un sujeto no obeso de padecer artrosis de rodilla.

## RAZÓN DE MOMIOS (ODDS RATIO)

La razón de momios (en inglés, *odds ratio* [OR]) es una medida de asociación entre variables binarias que se usa como estimación del RR en los estudios de casos y controles. La *odds* es el cociente entre la probabilidad de que el episodio de interés ocurra y la probabilidad de que no ocurra y, habitualmente, se estima por el cociente entre el número de veces que ha ocurrido el evento y el número de veces que no ha ocurrido. Mide, por tanto, las veces que es más probable que ocurra el evento que las que no ocurra.

La OR es el cociente entre la *odds* en el grupo con el factor de riesgo o tratamiento y la *odds* en el grupo sin el factor de riesgo o tratamiento. A partir de la tabla 5.1, la OR se calcula según la fórmula:

$$\text{Odds ratio} = \frac{\text{Odds en expuestos}}{\text{Odds en no expuestos}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

La OR no tiene dimensiones y tiene un rango de 0 a  $\infty$ . Una OR = 1 indica que no hay asociación entre la presencia de la exposición y el evento. Si la OR > 1, la asociación es positiva, es decir, la presencia de la exposición se asocia a mayor ocurrencia del evento; si la OR < 1, la asociación es negativa, es decir, la presencia de la exposición se asocia a una menor ocurrencia del evento.

La OR se comporta de una manera parecida al RR, aunque su interpretación es menos intuitiva. Si el riesgo es muy bajo, OR y RR son muy parecidos. La OR se puede estimar siempre y de la misma forma mientras que el RR no se puede estimar en los diseños caso-control, ya que no es posible calcular las tasas de incidencia. Mediante regresión logística, la OR se puede ajustar por factores de confusión.

**Ejemplo:** En la muestra de pacientes definida en la tabla 5.2, la *odds* de padecer artrosis de rodilla en sujetos obesos es  $157/1.465 = 0,107$  y en sujetos no obesos  $81/1.968 = 0,041$ . Calculamos la OR dividiendo la *odds* en sujetos obesos entre la *odds* en sujetos no obesos:  $0,107/0,041 = 2,6$ . Esto significa que los sujetos obesos tienen 2,6 veces más riesgo de padecer artrosis de rodilla que los no obesos.

## INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%

Un estimador puntual proporciona la mejor aproximación posible al valor verdadero del parámetro poblacional que se desea estimar y en realidad es desconocido. Sin embargo, el resultado de la estimación puntual no ha de coincidir forzosamente con el verdadero valor del parámetro. De hecho, en muchas ocasiones se puede estar seguro de la no coincidencia. La estimación por intervalos de confianza (IC) proporciona un rango de valores entre los que se tendrá una cierta certeza o nivel de confianza de que se encuentre el parámetro poblacional desconocido. Por tanto, en el contexto de estimar un parámetro poblacional, un IC es un rango de valores, calculado en una muestra, en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro con una probabilidad determinada. La probabilidad "a priori" de que el verdadero valor del parámetro se encuentre en el intervalo construido se denomina *nivel de confianza* y se expresa como  $1 - \alpha$ . La probabilidad de equivocarnos se llama *nivel de significancia* y se simboliza con  $\alpha$ . Generalmente se construyen IC  $1 - \alpha = 95\%$  (o significancia  $\alpha = 5\%$ ). Menos frecuentes son los intervalos con  $\alpha = 10\%$  o  $\alpha = 1\%$ .

### Intervalo de confianza del 95% para la media

De una población, en la que el parámetro a estimar tenga una media  $\mu$  y una desviación típica  $\sigma$ , se pueden tomar varias muestras de  $n$  elementos. Cada una de estas muestras tendrá, a su vez, una media  $\bar{x}$ . La media de todas estas medias muestrales coincidirá con la media poblacional.

La distribución de  $\bar{x}$  tiende a ser normal a medida que el tamaño de la muestra se incrementa. En una distribución normal, fijado un nivel de confianza del 95%, se podrá calcular el IC para la media según la fórmula:

$$\mu \pm 1,96 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

**Ejemplo:** En una muestra de 300 sujetos, la edad media es de 54 años con una desviación típica de 14. El IC del 95% es  $= 54 \pm 1,96(14/\sqrt{300}) = 54 \pm 1,58 \Rightarrow 52,41-55,58$ .

### Intervalo de confianza del 95% para una proporción

De la misma forma que para la media, sea una población en la que una determinada proporción de individuos  $p$  presentan una característica. De esta población se puede extraer una muestra aleatoria simple de tamaño  $n$  en la cual una proporción  $p$  presenta la característica en cuestión. Asumiendo que

el tamaño muestral sea suficientemente grande y, por tanto, “p” siga una distribución normal, el IC del 95% se calcularía siguiendo la fórmula:

$$p \pm 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

**Ejemplo:** En la muestra definida en la tabla 5.2 la frecuencia (proporción) de sujetos con artrosis de rodilla es  $238 \times 100/3.671 = 6,48$ . A partir de esta muestra, el IC del 95% calculado para la proporción es 5,68-7,27:

$$0,0648 \pm 1,96 \sqrt{\frac{0,0648(1-0,0648)}{3.671}} = 0,0648 \pm 0,00796 \Rightarrow (0,0568-0,0727)$$

## SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Generalmente, la exactitud diagnóstica de una prueba se expresa como sensibilidad y especificidad diagnósticas. Cuando se utiliza una prueba dicotómica (una cuyos resultados se puedan interpretar directamente como positivos o negativos), la sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por tanto, la capacidad del test para detectar la enfermedad. La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un sujeto sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sujetos sanos.

Cuando los datos de una muestra de pacientes se clasifican en una tabla de contingencia por el resultado de la prueba y su estado respecto a la enfermedad (tabla 5.3), la sensibilidad se puede estimar como la proporción de sujetos enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir,

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$$

de ahí que la sensibilidad también se denomine fracción de verdaderos positivos.

En esta misma tabla, la especificidad se calcularía como la proporción de sujetos sanos que obtuvieron un resultado negativo en la prueba diagnóstica. Es decir,

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$$

de ahí que la especificidad también se denomine fracción de verdaderos negativos.

**Ejemplo:** Queremos calcular la sensibilidad y especificidad de la ecografía de hombro para el diagnóstico de roturas parciales del tendón del supraespinoso tomando como patrón oro la resonancia magnética (RM), en la muestra definida en la tabla 5.4. Para calcular la sensibilidad dividimos el número de sujetos correctamente diagnosticados de rotura de tendón por la ecografía (verdaderos positivos) entre el número total de

**TABLA 5-2**

**Tabla de contingencia obesidad\*artrosis de rodilla**

	Kellgren-Lawrence $\geq 2$	Kellgren-Lawrence $< 2$	Total
IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	157	1.465	1.622
IMC $< 25$ kg/m <sup>2</sup>	81	1.968	2.049
Total	238	3.433	3.671

IMC: índice de masa corporal.

**TABLA 5-3**

**Tabla de contingencia para el cálculo de sensibilidad y especificidad de una prueba**

		Evento	
		+	-
Test	+	VP	FP
	-	FN	VN

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

**TABLA 5-4**

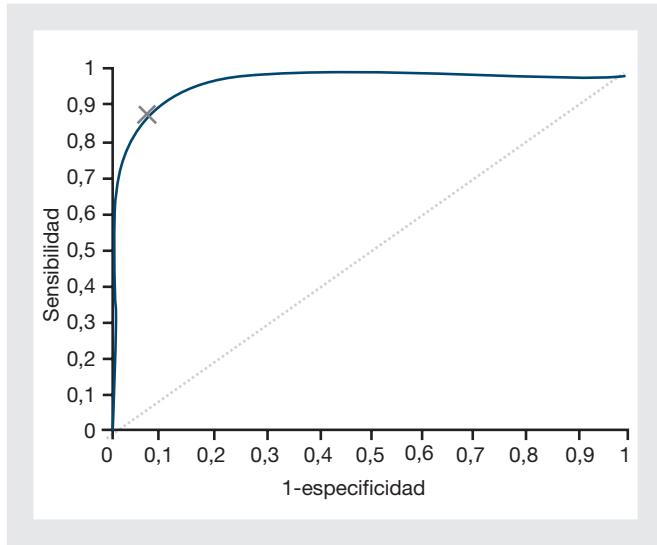
**Tabla de contingencia ecografía\*resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de la rotura parcial del tendón supraespinoso**

		Rotura parcial del tendón supraespinoso en la RM	
		+	-
Ecografía	+	19	8
	-	3	191

sujetos que realmente tienen rotura según la RM:  $19/(19+3) = 19/22 = 0,86$ . Para calcular la especificidad dividimos el número de sujetos que no tienen rotura del tendón y en los que la exploración ecográfica ha sido negativa (verdaderos negativos) entre el número total de sujetos que no tienen rotura según la RM:  $191/(191+8) = 191/199 = 0,96$ . La ecografía en este ejemplo tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de roturas parciales del tendón del supraespinoso.

## CURVAS ROC

Como se ha visto en el apartado anterior, la sensibilidad y la especificidad se utilizan para expresar el valor diagnóstico de pruebas con resultados dicotómicos. Cuando se utilizan pruebas cuyos resultados se miden por variables continuas o discretas ordinales, las características operacionales de la prueba cambian según donde se sitúe el punto de corte. Así, por cada punto de corte, se obtendrá un par de valores de sensibilidad y especificidad. Una curva ROC (acrónimo de *receiver operating characteristic*) o curva de rendimiento diagnóstico es una representación gráfica de la sensibilidad frente a “1 – especificidad” para un sistema clasificador binario según se varía el punto de corte. La curva ROC se obtiene representando, para cada punto de corte, la fracción de



**FIGURA 5-1** ■ Curva ROC. La valoración global de la prueba se realiza mediante el área bajo la curva. Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, en donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto (la curva pasaría por el vértice superior izquierdo) y 0,5 una prueba sin capacidad discriminativa (la curva sería una recta diagonal).

verdaderos positivos (sensibilidad) en el eje de ordenadas y la fracción de falsos positivos ( $1 - \text{especificidad}$ ) en el eje de abscisas (fig. 5.1). Si la prueba no discriminase entre sanos y enfermos, la curva ROC sería la diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuera perfecta (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) pasaría por dicho punto.

Las curvas ROC son una medida global de la utilidad diagnóstica y un instrumento muy útil para seleccionar el punto de corte óptimo para un determinado test diagnóstico. La valoración global de la prueba se realiza mediante el área bajo la curva. Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, en donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 una prueba sin capacidad discriminativa. El área bajo la curva representa el porcentaje de sujetos bien clasificados como sanos o enfermos por la prueba.

## ANÁLISIS UNIVARIANTE, BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

El análisis estadístico se puede organizar en 3 fases: el análisis descriptivo (univariante), el análisis bivariante y el análisis multivariante.

El análisis univariante está basado en una sola variable. La naturaleza de la variable a analizar (nominal, ordinal o cuantitativa) determinará las medidas más adecuadas para su análisis. Para las variables nominales, el análisis se limita a las frecuencias por cada categoría. Para las variables ordinales, la tendencia central se puede medir con la moda y la mediana, y

para la dispersión se puede utilizar un diagrama de frecuencias. En cuanto a las variables cuantitativas se puede utilizar la media o mediana para la tendencia central y la desviación típica, rango intercuartílico y varianza para la dispersión.

Las técnicas estadísticas bivariantes permiten el análisis conjunto de 2 características de los sujetos de una población con el propósito de detectar posibles relaciones entre ellas. Se usan para describir una variable (dependiente) en función de la otra (independiente). La herramienta estadística utilizada dependerá también del tipo de variable. En la tabla 5.5 se muestran los tests estadísticos más adecuados para examinar la presencia de asociación entre 2 variables dependiendo de su tipo. Medidas como el RR, la OR o el IC dan información sobre la magnitud de esa asociación.

El análisis multivariante se utiliza cuando se tienen varias variables de cada sujeto en 1 o más muestras. En la biología y en la clínica habitual estamos acostumbrados a ver que diferentes factores causales actúan juntos para producir una consecuencia. El análisis multivariante permite establecer la responsabilidad que tienen diferentes variables predictoras en el resultado clínico que nos interesa, ajustando o controlando por la influencia de cada una de ellas (variables confusoras). Los tests estadísticos a utilizar dependerán una vez más de las variables que queramos analizar (tabla 5.6). Las técnicas multivariantes más utilizadas actualmente en la investigación clínica son las de regresión (lineal, logística y riesgo proporcional de Cox).

La regresión logística multivariante se utiliza cuando la variable dependiente es categórica. La naturaleza de las variables predictoras puede ser categórica, dicotómica o cuantitativa. La regresión lineal múltiple se utiliza cuando la variable dependiente es cuantitativa. En ambos tipos de regresión, las variables independientes se pueden introducir en el modelo de diferentes maneras:

- Introducir todas las variables juntas en un solo paso.
- *Forward* (hacia delante). Introducir progresivamente en el modelo las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariante, comenzando por la que tenga mayor significación.
- *Backward* (hacia atrás). Comienza por estimar un modelo que contiene todas las variables predictoras para ir eliminando posteriormente una a una, de forma sucesiva, las que no sean significativas.
- *Stepwise*. Es una combinación de las anteriores. Las variables se van introduciendo secuencialmente según su significación pero, tras incluir cada una de ellas, se comprueba el modelo y se quitan aquellas otras variables que hayan dejado de ser significativas.

La regresión de Cox se utiliza para el análisis de supervivencia. En ese tipo de regresión, el interés es buscar variables independientes que se relacionen con variaciones en la función de supervivencia, o en la función de riesgo, de unos sujetos respecto a un determinado suceso estudiado. Su instrumento fundamental es la *hazard ratio*.

**TABLA 5-5**  
**Métodos para el análisis bivariante**

Variable independiente	Variable dependiente			
	Dicotómica	Catagórica (> 2 categorías)	Ordinal	Cuantitativa
<b>Dicotómica</b>	$\chi^2$ Z de comparación de proporciones Prueba exacta de Fisher (si $n < 25$ ) McNemar (si medidas pareadas)	$\chi^2$ Q de Cochran (si medidas pareadas)	U de Mann-Whitney Prueba de los rangos de Wilcoxon (si medidas pareadas)	t de Student t de Student para datos pareados
<b>Catagórica (&gt; 2 categorías)</b>	$\chi^2$ Q de Cochran (si medidas pareadas)	$\chi^2$ Q de Cochran (si medidas pareadas)	Kruskal-Wallis Friedman (si medidas pareadas)	Análisis de la varianza Análisis de la varianza de 2 vías (si medidas pareadas)
<b>Ordinal</b>	U de Mann-Whitney Wilcoxon (si medidas pareadas)	Kruskal-Wallis Friedman (si medidas pareadas)	Correlación de Spearman Regresión de Passing-Bablok	Correlación de Spearman
<b>Cuantitativa</b>	t de Student	Análisis de la varianza	Correlación de Spearman Tau de Kendall	Correlación de Pearson Correlación de Spearman

**TABLA 5-6**  
**Métodos para el análisis multivariante**

Variable independiente	Variable dependiente				Supervivencia
	Dicotómica	Catagórica (> 2 categorías)	Ordinal	Cuantitativa	
<b>Dicotómica</b>	Regresión logística multivariante Análisis discriminante Análisis conjunto Análisis de correspondencias	Regresión logística condicional Análisis discriminante Análisis conjunto Análisis de correspondencias	Regresión lineal Regresión de Poisson Análisis discriminante Análisis conjunto	Regresión lineal múltiple ANOVA MANOVA Análisis conjunto	Regresión de Cox
<b>Catagórica (&gt; 2 categorías)</b>	Regresión logística multivariante Análisis discriminante Análisis conjunto Análisis de correspondencias	Regresión logística condicional Análisis discriminante Análisis conjunto Análisis de correspondencias	Regresión lineal Regresión de Poisson Análisis discriminante Análisis conjunto	Regresión lineal múltiple ANOVA MANOVA Análisis conjunto	Regresión de Cox
<b>Ordinal</b>	Regresión logística multivariante Análisis discriminante Análisis conjunto	Regresión logística condicional Análisis discriminante Análisis conjunto	Regresión lineal Regresión de Poisson Análisis discriminante Análisis conjunto	Regresión lineal múltiple ANOVA MANOVA Análisis conjunto	Regresión de Cox
<b>Cuantitativa</b>	Regresión logística multivariante Análisis discriminante	Regresión logística condicional Análisis discriminante	Regresión lineal Regresión de Poisson Análisis discriminante	Regresión lineal múltiple ANCOVA Correlación canónica Análisis factorial y por componentes principales	Regresión de Cox

ANOVA: análisis de la varianza; ANCOVA: análisis de covarianza; MANOVA: análisis multivariante de la varianza.

## VALOR DE P Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

La realización de cualquier estudio pretende determinar si hay o no asociación entre diferentes variables. El hallazgo de una asociación puede deberse a que realmente exista esa asociación o ser producto del azar.

Una hipótesis estadística es una asunción relativa a una o varias poblaciones, que puede ser cierta o no. Las hipótesis estadísticas se pueden contrastar con la información extraída de las muestras y, tanto si se aceptan como si se rechazan, se puede cometer un error.

En el contraste de hipótesis, la hipótesis nula ( $H_0$ ) equivale a la no asociación entre las 2 variables estudiadas y la hipótesis alternativa ( $H_a$ ) se corresponde con la existencia de algún grado de asociación entre las 2 variables. El valor p (o simplemente, la p) se define como la probabilidad de rechazar la  $H_0$  siendo esta cierta. En otras palabras, es el riesgo de aceptar que hay una asociación o diferencia cuando en realidad no existe. Habitualmente, el valor p escogido para indicar que una asociación es estadísticamente significativa es 0,05. Esto implica una seguridad del 95% para rechazar la  $H_0$ . Equivale a aceptar que hay una asociación o diferencia y que solo hay un 5% de probabilidad de que hubiésemos obtenido este resultado como producto del azar. Es importante recalcar que un contraste de hipótesis no permite aceptar una  $H_0$ ; simplemente la rechaza o no la rechaza. El no rechazarla no implica que la  $H_0$  sea cierta.

La significación estadística de una diferencia o asociación depende fundamentalmente de 2 factores: la magnitud de la diferencia a testar y el tamaño muestral. Cuanto más grande es la diferencia, más fácil es demostrar que es significativa. Grandes tamaños muestrales permiten detectar pequeñas diferencias, por lo que cualquier diferencia puede ser estadísticamente significativa si se dispone del suficiente número de pacientes.

Se debe tener en cuenta que la significación estadística es un concepto matemático, por lo que una asociación estadísticamente significativa puede no ser clínicamente relevante. De la misma manera, que una asociación sea estadísticamente significativa no implica que la relación sea causal y una asociación estadísticamente no significativa puede deberse a un problema de tamaño muestral insuficiente y ser, sin embargo, de gran relevancia clínica.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Díaz Portillo J. Guía práctica del curso de bioestadística aplicada a las ciencias de la salud. Madrid, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, 2011.
- Fisterra. Metodología de la Investigación [consultado 11-2013]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion>
- Glantz S. Bioestadística, 6.ª ed. México, McGraw-Hill, 2006.
- Greenhalgh T. How to read a paper: Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *BMJ* 1997; 315: 364-6.
- Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Bioestadística amigable, 2.ª ed. Barcelona, Díaz de Santos, 2006.

# GENÉTICA EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

R. CÁLIZ CÁLIZ

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

NATURALEZA MULTIFACTORIAL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
Contribución del componente genético

SISTEMA DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Definición

Estructura genética y organización del sistema mayor de histocompatibilidad

Funcionalidad de los antígenos de clases I y II

Naturaleza polimórfica del sistema de antígenos de histocompatibilidad

Desequilibrio de ligamiento

Estudio de asociación con la población

Asociación de antígenos de histocompatibilidad con enfermedades reumáticas

ESTUDIO DEL GENOMA COMPLETO

(GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY, GWAS)

Metaanálisis de estudios de GWAS

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La etiología de la mayoría de las enfermedades reumáticas es desconocida y suelen intervenir diferentes factores que interaccionan entre ellos. Esta interacción tiene un papel importante en la patogénesis y en el fenotipo de la enfermedad. Los factores conocidos hasta ahora son principalmente genéticos, medioambientales e infecciosos. La terminación del Proyecto del Genoma Humano ha facilitado todos estos avances y cada vez se estudia con más profundidad la influencia de la genética en las enfermedades reumáticas, lo que permite un conocimiento más exhaustivo de la interpretación de la variación genética, ya no solo en la etiopatogenia de la enfermedad sino también en otros aspectos como la susceptibilidad, el pronóstico y la respuesta individual a los tratamientos.

En este capítulo se abordan los principios genéticos de las principales enfermedades reumáticas, haciendo hincapié, sobre todo, en las enfermedades autoinmunes. Con ello se pretende facilitar a los reumatólogos la comprensión de los conceptos básicos y la interpretación de los datos genéticos y su influencia en las enfermedades reumáticas. En la tabla 6.1 se muestra un glosario de términos complejos de ayuda para la comprensión del texto.

## NATURALEZA MULTIFACTORIAL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La patología reumática no presenta un patrón de herencia mendeliana, en el que la afectación de un gen relevante y el fenotipo de dicha enfermedad suele ser clara, bien sea autosómica dominante (síndrome de Marfán o poliposis adenomatosa del colon) o recesiva (deficiencias de factores V, VII, fibrosis quística o mucopolisacaridosis) o ligada al cromosoma X (hemofilias). Por el contrario, la herencia de genes en la mayoría de los casos no se asocia con el desarrollo directo de la enfermedad. De este modo, las diferencias en la exposición a factores ambientales y otros procesos, muchos de los cuales tienen un componente al azar, influyen en la expresión de la enfermedad.

### Contribución del componente genético

La influencia genética en las enfermedades reumáticas se suele expresar en términos de predisposición genética o riesgo. Ante la ausencia de genes específicos, el estudio de la contribución genética en las enfermedades reumáticas se suele realizar con datos obtenidos de estudios epidemiológicos. En ellos se compara la prevalencia de la enfermedad en grupos de personas con distintos grados de parentesco. Los estudios más



**TABLA 6-1**  
**Glosario de términos**

Término	Definición
<b>Gen</b>	La secuencia ordenada de nucleótidos en la molécula de ADN con información para poder sintetizar una macromolécula
<b>Locus (singular); loci (plural)</b>	La localización de un gen dentro del cromosoma
<b>Nomenclatura de un locus</b>	Ejemplo, locus HLA: 6p21.3: 6, número del cromosoma; p, brazo corto (p de “petit”); 21.1 posición en brazo (bandas visibles al microscopio) y que se numeran a partir de la más cercana al centrómero, es decir la 1
<b>Alelo</b>	La forma alternativa que puede tener un gen en un determinado gen y que se diferencia en su secuencia, uno proveniente de la madre y otro del padre
<b>Haplotipo</b>	Grupo de alelos de locus diferentes adyacentes o muy próximos dentro del mismo cromosoma que se heredan juntos en una sola unidad
<b>Polimorfismo</b>	La variación alélica de un gen, en donde el alelo más frecuente no aparece en más del 98% de la población
<b>Tipos de polimorfismo</b>	Variación que afecta a un solo nucleótido (SNP) Secuencias específicas de nucleótidos reconocidas por enzimas de restricción (RFLP) Repetición del número de tándem (VNTR)
<b>Ligamiento</b>	La tendencia a la herencia conjunta de 2 genes próximos dentro de una misma familia
<b>Desequilibrio de ligamiento</b>	La transmisión de 2 o más alelos dentro de una población más frecuente de lo que explicaría el azar
<b>Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)</b>	Región de un gen que codifica para los antígenos de histocompatibilidad (por sus siglas en inglés MHC, <i>major histocompatibility complex</i> ). En la especie humana se sitúa en el cromosoma 6 y se conoce como región HLA
<b>Antígenos de histocompatibilidad (HLA)</b>	Conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización de células del sistema inmunitario
<b>Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)</b>	Repeticiones de fragmentos cortos de nucleótidos que, en su mayoría, no tienen repercusión funcional, pero pueden afectar a la regulación de la expresión de proteínas o a su secuencia. En ocasiones pueden ser marcadores de genes cercanos relacionados con la enfermedad
<b>rs# de un SNP</b>	Es el número de identificación de referencia para un SNP (refSNP) y que se encuentra en una base de datos
<b>Microsatélites</b>	Repeticiones de bloques de 2-4 nucleótidos
<b>Minisatélites</b>	Repeticiones de tramos mayores de 4 nucleótidos
<b>PTPN22</b>	Gen que codifica para la proteína tirosinfosfatasa linfoide no asociada al receptor tipo 22, cuya presencia afecta la función de los receptores de linfocitos T y B
<b>Genome-Wide Association Study (GWAS)</b>	Estudio de asociación del genoma completo con enfermedades

frecuentemente utilizados son los realizados en hermanos. Se compara la prevalencia de la enfermedad en estos individuos con la prevalencia de la enfermedad en la población general, dando como resultado un valor denominado  $\lambda_s$ , o riesgo relativo (RR). La dificultad en su interpretación estriba en que no se conoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad en la población general —por ejemplo, en el caso de la artritis reumatoide (AR) o del lupus eritematosos sistémico (LES) habrá casos no diagnosticados porque estén inactivos o por ausencia de datos sobre el diagnóstico en la historia clínica—. Otro inconveniente es su falta de precisión en enfermedades de prevalencia elevada (osteoporosis o artrosis). A pesar de estas dificultades se han realizado estimaciones del riesgo para diferentes enfermedades reumáticas y el riesgo de la contribución genética es mayor para la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica, y menor para la artrosis y la osteoporosis. Si se quiere precisar aún más el riesgo genético se suele hacer el mismo tipo de estudio pero con hermanos monocigotos, es decir, gemelos idénticos frente a la población general ( $\lambda_{MZ}$ ). Además se han realizado estos estudios con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés *major*

*histocompatibility complex*). En la tabla 6.2 se muestran datos representativos del RR para algunas enfermedades reumáticas. Con los resultados de la tabla 6.2 queda claro que se debe tener en cuenta que estos factores pueden verse enmascarados por la naturaleza multifactorial de la enfermedad.

## SISTEMA DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD

### Definición

El sistema de antígenos de histocompatibilidad (HLA) es el sinónimo humano del MHC; incluye un grupo de genes que codifican para un sinnúmero de antígenos de superficie de células del sistema inmune. Estos antígenos de superficie son un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización de células del sistema inmunitario y son los responsables directos de las diferencias en la respuesta inmunitaria entre sujetos, así como en la determinación de la probabilidad de rechazo del injerto. El sistema HLA se ha asociado con una gran variedad de enfermedades,

**TABLA 6-2**  
**Agregaciones familiares de determinadas enfermedades reumáticas**

Enfermedad	$\lambda_s$	$\lambda_{MZ}$	Heredabilidad (%)	MHC $\lambda_s$
EA	54	500	> 90	4,2
APs	55	500	60-90	4
LES	20	250	57-66	
AR	5-10	20-60	53-65	1,6
Esclerosis sistémica	10-27	250	1	2,4
Artrosis de cadera	2-5		60	
Artrosis de mano	4		65	
Artrosis de rodilla	1-5		39-62	
Osteoporosis	3		42-92	

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; LES: lupus eritematoso sistémico; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad;  $\lambda_{MZ}$ : riesgo relativo en gemelos;  $\lambda_s$ : riesgo relativo en hermanos.

muchas de las cuales parecen tener un origen autoinmune. Estos genes codifican una variedad de proteínas que son marcadores de la superficie celular, moléculas presentadoras de antígeno y otras proteínas. Las primeras asociaciones del HLA con las enfermedades reumáticas publicadas fueron entre el alelo HLA-B\*27 en el gen *HLA-B* y el riesgo de padecer EA y la asociación del alelo HLA-DRB1\*04 en el gen *HLA-DRB1* con AR.

### Estructura genética y organización del sistema mayor de histocompatibilidad

EL MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, en la posición 6p21.3, y está compuesto por cientos de genes, incluyendo al sistema HLA. Por ello, las publicaciones se refieren a la región HLA y al MHC indistintamente. Los genes *HLA* expresan sus proteínas en los leucocitos y fueron reconocidos originariamente como “antígenos tisulares”. La función de estos genes fue estudiada en roedores y, posteriormente, se comprobó que estos genes eran los responsables del rechazo de tejidos entre sujetos que no eran compatibles.

La región HLA se subdivide en 3 regiones: clase I, clase II y clase III.

La región I codifica los antígenos clásicos HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los antígenos clase I se expresan en la superficie de casi todas las células, excepto en los eritrocitos y en las células del trofoblasto. Están compuestos por una cadena pesada  $\alpha$  de 45 kD que se asocia de forma no covalente con la cadena ligera  $\beta$  ( $\beta$ -2-microglobulina). La cadena  $\alpha$  está codificada por genes situados en el extremo telomérico dentro del MHC (*HLA-A* y *HLA-B*) mientras que la cadena  $\beta$  está codificada en el cromosoma 15, fuera de la región HLA. La región de clase I también contiene los genes *HLA-E*, *HLA-F* y *HLA-G* relacionados con polipéptidos I del MHC, así como otras clases de genes no relacionados con la respuesta inmune. No obstante, algunos de ellos con funciones inmunitarias significativas, por ejemplo, *HLS-G* y *HLA-E* pueden actuar como ligando de los receptores inhibidores de las células asesinas naturales (*natural killer cells*).

La región clase II codifica las moléculas que se encuentran centroméricamente respecto a la región clase I. La región clase

II tiene 3 subregiones: DQ, DR y DP. Los antígenos de clase II están expresados en las células B, monocitos y células dendríticas. Estas moléculas también se pueden expresar en otro tipo de células durante el proceso de inflamación. Los antígenos clase II, al igual que los de clase I, están compuestos por una cadena pesada  $\alpha$  y una ligera  $\beta$ . Sin embargo, todos los genes que codifican ambas cadenas se encuentran en el HMC (*HLA-DRA* y *HLA-DRB*). La subregión DQ contiene genes de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , denominados *DQA1* y *DQB1*. Estos 2 genes codifican todas las moléculas del HLA-DQ. Debido al polimorfismo de estos genes, los antígenos codificados, tanto para la cadena  $\alpha$  como para la  $\beta$ , pueden tener composiciones diferentes. En la subregión DP hay una situación similar que con DQ que da lugar a los antígenos HLA-DP. Las moléculas del DR contienen un único gen de cadena  $\alpha$  (*DRA*), que no muestra una variación alélica significativa. Por el contrario, los genes que codifican las cadenas  $\beta$  (*DRB*) son muy polimórficos y varían en número entre diferentes individuos de una población.

Como ocurre en la región clase I, en la región clase II también se encuentran otros genes, varios de los que intervienen en el procesamiento y presentación del antígeno. Los genes *DMA* y *DMB* se encuentran en la región clase II y tienen estructura similar a los genes clase I y clase II. Estos genes son cruciales para transportar péptidos de las moléculas clase II al retículo endoplásmico y un defecto de este proceso por alteración de estos genes provoca que las moléculas de clase II no puedan unirse al antígeno procesado, o impidan su transporte a la superficie celular o su presentación y reconocimiento posterior por el sistema inmune. Otras proteínas codificadas, también implicadas en el procesamiento y carga de antígenos en las moléculas clase I, son las codificadas para los genes *TAP 1* y *TAP 2*.

En la región MHC, entre los genes clase I y clase II se localiza la subregión denominada clase III. Si bien en esta región no hay genes *HLA* contiene muchos genes importantes en la respuesta inmune, incluyendo los del factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  y los del TNF $\beta$ , así como los componentes del complemento C4A, C4B, C2 y el factor B. En esta región, también se encuentra otros genes importantes en la función

TABLA 6-3

## Asociaciones frecuentes de antígenos de histocompatibilidad (HLA) con algunas enfermedades reumáticas

Enfermedad	Alelo HLA (serología)	Frecuencia de alelos en pacientes caucásicos (%)	Frecuencia del alelo en controles (%)	RR
EA	B27	90	8	90
Síndrome de Reiter	B27	70	8	40
Espondilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal	B27	50	8	10
AR	DR4	70	30	6
LES	DR3	45	20	3

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; LES: lupus eritematoso sistémico; RR: riesgo relativo.

inmunitaria, como la proteína de choque de calor, HSP-70, que codifica la proteína chaperona que puede ser relevante en la susceptibilidad y patogénesis de la AR.

### Funcionalidad de los antígenos de clases I y II

Los antígenos de clase I se encuentran distribuidos en todos los tipos de células, a excepción de los hematíes, y su papel es la presentación de antígenos extraños a las células T CD8+ efectoras o a las células T citotóxicas. Las moléculas de clase II se encuentran distribuidas en las células presentadoras de antígeno, las células B, los macrófagos, las células dendríticas y en las células T CD4+. Otra diferencia funcional importante entre las moléculas clase I y clase II está en relación con los antígenos. Las moléculas clase I presentan los antígenos procedentes de las proteínas, que se sintetizan activamente en el retículo endoplásmico, mientras que las moléculas clase II presentan los antígenos que son captados fuera de la célula por endocitosis.

### Naturaleza polimórfica del sistema de antígenos de histocompatibilidad

Una de las características más importantes del sistema HLA es su enorme grado de variabilidad en la mayoría de los loci. Las variantes genéticas en las enfermedades reumáticas no se suelen deber a alteración de un solo gen y, por lo tanto, no tienen herencia mendeliana. Esto hace que, junto a la alta frecuencia de la mayoría de las enfermedades reumáticas, las variantes genéticas tengan una penetrancia baja y, por lo tanto, una susceptibilidad baja. Los estudios genéticos en enfermedades complejas se han centrado en los denominados polimorfismos de un único nucleótido (del inglés *single nucleotide polymorphism*, SNP), que son repeticiones de fragmentos cortos de secuencia, que se denominan microsatélites, que suelen ser repeticiones de bloques de 2 a 4 nucleótidos, y minisatélites, si son repeticiones de tramos mayores. El estudio de los SNP es hoy uno de los más empleados para analizar la asociación genética con enfermedades reumáticas. Los SNP son las variantes más numerosas y la mayoría no tienen repercusión funcional, pero otros muchos sí afectan a la regulación de la expresión de proteínas o a su secuencia. Aunque no tengan asociación con la enfermedad pueden ser marcadores de genes cercanos relacionados con la enfermedad.

### Desequilibrio de ligamiento

Además de la naturaleza altamente polimórfica, un rasgo característico de los genes *HLA* es la tendencia a que determinados alelos se encuentren juntos en el mismo haplotipo, lo que se conoce como desequilibrio de ligamiento. Este concepto es fundamental para comprender el significado de las asociaciones del sistema HLA con las enfermedades. Este fenómeno existe cuando la frecuencia de 2 alelos juntos que aparecen en un mismo haplotipo excede a la producida por el azar. Por ejemplo, la frecuencia de un determinado haplotipo formado por 2 alelos, A y B, en una enfermedad se presenta en un 9%; para comprender si está en desequilibrio de ligamiento se calcula la frecuencia esperada de dicho gen. Si el alelo A está presente en el 12,7% y el alelo B en el 17% de la población general, la frecuencia esperada sería  $12,7\% \times 15\% / 100 = 1,905\%$  —valor menor que el observado (2%)—. Esta diferencia de frecuencia de alelos entre lo observado y lo esperado es una medida de desequilibrio de ligamiento entre alelos, conocida como D. Debido a la relativa diferencia de frecuencia de los diferentes alelos en estudio, para normalizar la medida de desequilibrio en la práctica se suele utilizar D', que es la proporción entre el valor D observado y el valor mínimo o máximo de D, y un coeficiente de correlación  $r^2$ . El desequilibrio de ligamiento se puede extender a otros genes próximos y permite no solo estudiar al locus de un determinado gen, sino a otros genes próximos al cromosoma estudiado. Esto ocurre con el *PTPN22* (*rs 247660*), que también se encuentra en asociación con otro marcador (*rs6679677*) casi a una distancia de 100 kb y que está fuertemente asociado con la diabetes, lo que hace difícil asignar la predisposición genética a un solo locus determinado, ya que hay desequilibrio de ligamiento en esta región.

### Estudio de asociación con la población

La forma ideal de establecer si un gen confiere riesgo para una enfermedad es llevar a cabo un estudio prospectivo de cohortes, que permite calcular el RR. Dichos estudios son poco factibles y en su lugar se emplean los de diseño retrospectivo y se obtiene como medida de riesgo la *odds ratio* (OR o cocientes de probabilidades). Una OR de 1 significa que el factor genético no confiere riesgo de padecer la enfermedad. Con excepción de las enfermedades asociadas al *HLA-B27*, la mayor parte de las asociaciones con las enfermedades reumáticas tienen  $RR < 10$  (tabla 6.3).

### Asociación de antígenos de histocompatibilidad con enfermedades reumáticas

Se han descrito gran número de asociaciones del sistema HLA con enfermedades reumáticas. Las asociaciones con alelos de clase II son más complejas y débiles que las observadas con el *HLA-B27*. Para la AR fue fácil identificar los haplotipos relacionados, pero todavía no son conocidos con certeza cuáles son los responsables de esta susceptibilidad.

En el caso del LES y otras enfermedades autoinmunes, también se han encontrado muchos alelos relacionados con la producción de autoanticuerpos específicos o con determinados fenotipos.

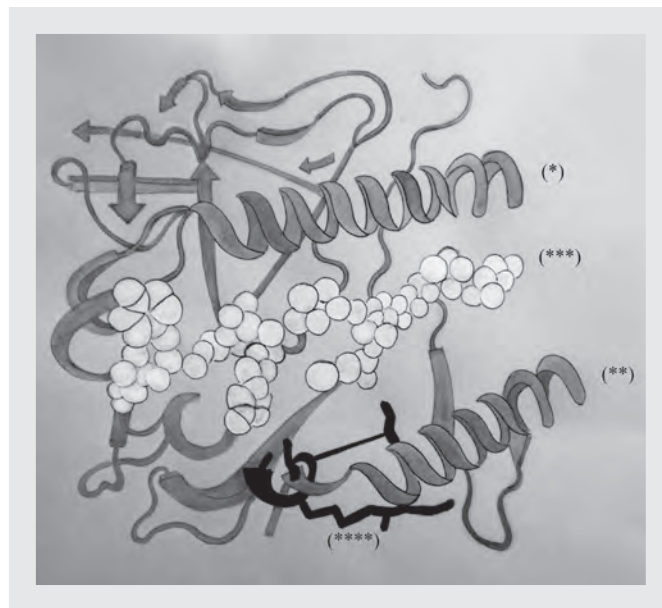
En la AR, sin duda, el factor principal de susceptibilidad se encuentra en la cadena HLA-DRB1 del MHC clase II. Sin embargo, las frecuencias de los alelos son diferentes en los distintos grupos étnicos, lo que dificulta la investigación. Un paso importante para evitar esta variabilidad ha sido el descubrimiento de que todos los alelos de susceptibilidad comparten una secuencia de aminoácidos común que se sitúa en la tercera región hipervariable de las cadenas  $\beta$  de DR de los aminoácidos en las posiciones 70-74. Esta región se denomina epítipo compartido y corresponde a la secuencia glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA). Este rasgo estructural se localiza en una porción que puede influir o bien en la unión del péptido o en las interacciones del receptor de la célula T con las moléculas DRB1 (fig. 6.1).

Por el contrario, algunos alelos HLA-DRB1 pueden proteger frente al desarrollo de AR. La presencia de un ácido aspártico (frente a glutamina o arginina) en la posición 70 tiene una OR de 0,23 y 0,34 en poblaciones inglesa y española, respectivamente.

En AR, además se han descrito asociaciones de una lista de genes fuera del MHC. Uno de los más importantes es el gen que codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfocitaria no asociada al receptor tipo 22 (*PTPN22*), que ayuda a la regulación tanto de las células T como de las B. La frecuencia del SNP R620W *PTPN22* se encontró consistentemente relacionada en poblaciones del norte de Europa y América; sin embargo, no se encontró esta asociación en población coreana. Este polimorfismo codifica la sustitución de un aminoácido en la posición 620, el cual afecta a la unión con una molécula de señalización intracelular dependiente de tirosina cinasa llamada Csk.

En la EA, el patrón de susceptibilidad es más sencillo que en la AR y se encuentra localizado en el *HLA-B27*, unos alelos clase I. En las poblaciones caucásicas, más del 90% de pacientes con EA tienen el *HLA-B27* positivo, en contraste con solo el 8% de la población general, lo que da un RR de padecer la enfermedad de 50 a 100. La consistencia de estos datos apoya la participación del HLA en la patogénesis de la enfermedad. El *HLA-B27* también está asociado con la artritis reactiva, la psoriasis y con las artritis asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Se han identificado al menos 100 subtipos de *HLA-B27*. El *HLA\*2705* es el más frecuente en caucásicos y el más asociado a la EA. Otros subtipos diferentes son más frecuentes en otras

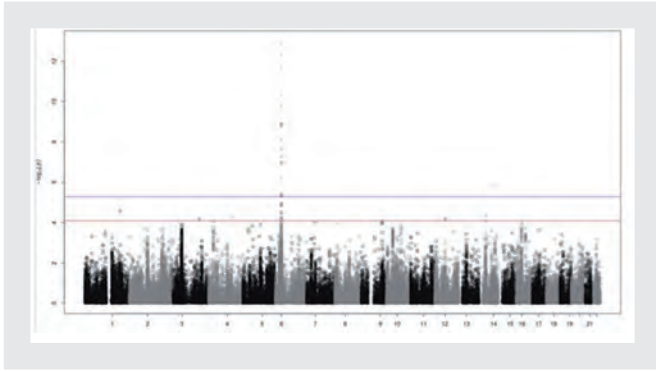


**FIGURA 6-1** ■ Estructura de molécula HLA-DRB1\*04. La cadena  $\alpha$  (\*) y  $\beta$  (\*\*) forman una cavidad o bolsillo donde se aloja un péptido (\*\*\*) unido al epítipo compartido (\*\*\*\*). Cortesía de Pedro Acevedo.

poblaciones: el *B\*2704* en China y Japón y el *B\*2702* en zonas mediterráneas. El estudio de su estructura tridimensional ha demostrado la existencia de una cavidad o bolsillo característico en la posición 45, que contiene ácido glutámico cargado negativamente. Todos los péptidos que se unen a los alelos B27 tienen fragmentos de 9 aminoácidos y arginina cargada positivamente en la segunda posición del N-terminal. Otras secuencias diferentes se unirán a otros alelos del *HLA-B27*, por ejemplo las secuencias que no tengan arginina se unirán a la cavidad 45 del *HLA-A2*. Estos datos sugieren que determinados péptidos que están relacionados con la EA son los que finalmente se unen y son presentados a las células T CD8+ y de ahí la patogénesis de la enfermedad.

En la EA, al igual que ocurre en la AR, se han descrito otros genes fuera del sistema HLA, como el gen que codifica el receptor para la IL-23 (*IL-23R*). Posiblemente, la cascada IL-23/IL-17 tenga un papel en la patogénesis.

Aunque en el LES hay un alto grado de concordancia (14-57%) entre hermanos monocigotos, solo el 18% de los factores genéticos influyen en la susceptibilidad, lo que sugiere un gran componente de riesgo para los factores medioambientales. La predisposición genética más común en LES se encuentra también en el MHC, e incluye los genes del HLA-DR2 y DR3. Dentro del loci HLA-DRB1, el *HLA-DRB1\*0301* y el *HLA-DRB1\*1501* incrementan el riesgo, mientras que el *HLA-DRB1\*1401* lo disminuye. Sin embargo, los factores genéticos de mayor riesgo para LES (RR 5 a 25) son las deficiencias de los componentes del complemento C1q (necesario para la apoptosis), C4A y B, C2 y la mutación en el gen *TREX1*, que codifica las enzimas 3-exonucleasas de reparación que degra-



**FIGURA 6-2** ■ Imagen ilustrativa de los resultados de un estudio GWAS (Genome-Wide Association Study) realizado en una población con artritis reumatoide comparados con un grupo control (Immuno-chip®, Illumina), que se está realizando en nuestro laboratorio. En una primera fase de genotipado únicamente alcanzan significación los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (grupo PAI CTS 565).

dan el ADN. Finalmente, otros genes de predisposición son las variantes asociadas con la inmunidad innata (*IRF5*, *IRAK1*, *TNFAIP3*, *SPP1*, *TLR7*), la mayoría de los cuales participa en la vía del interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). La sobreexpresión de genes que inducen IFN $\alpha$  se produce en las células de sangre periférica, aproximadamente en el 60% de los pacientes con LES.

## ESTUDIO DEL GENOMA COMPLETO (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY, GWAS)

El conocimiento del genoma humano completo ha supuesto un cambio en los estudios de asociación de factores genéticos con las enfermedades. Es ya un presente la identificación de factores de susceptibilidad de todo el genoma de forma simultánea utilizándose cientos de miles de marcadores genéticos. Se realiza comparando una población con una determinada enfermedad con una población sin ella, con ambos grupos provenientes de la misma población definida desde el punto de vista genético (fig. 6.2).

Un estudio reciente de asociación de genoma completo realizado en 11.475 pacientes con AR y 15.870 controles sin AR, que utilizó un *array* con inmunochip formado por SNP diseñado para el genotipado denso para el estudio de 186 genes completos (GWAS, Genome-Wide Association Study), identificó 14 nuevos loci, 5 de los cuales fueron específicos para AR con anticuerpos frente a proteínas citrulinadas (ACPA) positivos. De nuevo, el polimorfismo de mayor riesgo fue el rs

7878703, que corresponde a la posición 11 en el HLA-DRB1 ( $p < 10^{-745}$ ). También se encontró asociación en la posición 71 ( $p = 6 \times 10^{-60}$ ) y 74 ( $p = 7 \times 10^{-19}$ ). Cuando se realizaron los estudios de asociación en AR con ACPA, los siguientes locus ANKRD55, PTPN22, CCR6, CD40, RASGRP1 y TAGAP tuvieron asociación significativa.

Con este tipo de estudios en pacientes con LES se han identificado aproximadamente 45 genes, algunos de los cuales han sido mencionados anteriormente, con polimorfismos que predisponen al LES.

## Metaanálisis de estudios de GWAS

Aunque con los estudios de GWAS simples se han identificado nuevas variantes genéticas asociadas a las enfermedades reumáticas, muchos de estos nuevos loci no explican totalmente la asociación de riesgo con la enfermedad; por tanto, la influencia genética es muy pequeña. Se necesitarían enormes tamaños de muestra para poder tener mayor asociación estadística. La utilización de los resultados de riesgos de alelos de forma conjunta, con nuevos análisis bioinformáticos, aumenta el poder estadístico, incluso encontrando nuevos loci de riesgo, y disminuye así la probabilidad de falsos positivos que pueden darse en los estudios simples de GWAS. Al disponer de gran cantidad de datos utilizando otros tipos de análisis, como los diseños pronósticos “*in silice paper*”, capaces de diseñar por aproximación de los genes vías metabólicas que pueden identificar mejor la patogénesis de las enfermedades. También pueden explorar nuevas dianas terapéuticas, que pueden servir para futuros tratamientos de las enfermedades reumáticas más complejas. También posibilitarían conocer si los medicamentos que están indicados en otras enfermedades podrían servir para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bax M, Van Heemst, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011; 63: 459-66.
- De Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996; 85: 311-8.
- Eyre S, Bowes J, Diogo JD, Lee A, Barton A, Martin P et al. High density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012; 44: 1336-40.
- Gregersen PK . Genetics of rheumatic diseases. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IA, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelly's Saunders Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders, 2013; 315-21.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506: 376-81.
- Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. En : López de Castro JA, editor. *The pathogenesis of ankylosing spondylitis: HLA-B27 and beyond*. *Molecular Immunology* 2014; 57: 2-11.

# Sección 2 Aproximación clínica al paciente reumático

EDITORA - BLANCA HERNÁNDEZ CRUZ

## S U M A R I O C A P Í T U L O S

---

- 7 SEMIOLOGÍA, HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA
- 8 PRUEBAS DE LABORATORIO EN REUMATOLOGÍA
- 9 IMAGEN: RADIOLOGÍA CONVENCIONAL EN REUMATOLOGÍA
- 10.1 IMAGEN: ECOGRAFÍA EN REUMATOLOGÍA
- 10.2 IMAGEN: RESONANCIA MAGNÉTICA, TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y GAMMAGRAFÍA



# SEMIOLOGÍA, HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

M. LARROSA PADRÓ

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### HISTORIA CLÍNICA

Historia de la enfermedad reumática  
Anamnesis por órganos y aparatos  
Antecedentes personales y familiares

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración general  
Examen osteomuscular

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La semiología clínica es la identificación de los diversos síntomas y signos de la enfermedad y su interpretación. Los datos se obtienen fundamentalmente con el interrogatorio y el examen físico del paciente y su registro constituye la historia clínica. Los síntomas que identifican las enfermedades reumáticas son básicamente el dolor, la tumefacción, la rigidez y la debilidad, aunque el dolor es el principal motivo que induce a los pacientes a acudir a la consulta del médico. La historia clínica debe contener la secuencia, gravedad y progresión de los síntomas, además de los síntomas asociados y la repercusión funcional que comportan. Realizar una historia clínica cuidadosa, y después la exploración física, es de gran importancia ya que habitualmente aporta información suficiente para establecer el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad. Las exploraciones de laboratorio o imagen solo deben solicitarse tras esta evaluación inicial.

## HISTORIA CLÍNICA

La anamnesis tiene que realizarse antes de la exploración física. Debe exponer todos los síntomas de la enfermedad ordenados cronológicamente y la descripción de sus características. Hay que recoger la localización de cada síntoma, sus características, intensidad, evolución, factores agravantes o aliviadores y factores asociados. Hay que analizar la respuesta de los síntomas a los tratamientos recibidos y su repercusión en las esferas física y emocional. Además se debe reflejar si coexisten síntomas correspondientes a otros aparatos o sistemas, y síntomas

constitucionales. La historia clínica debe incluir también la perspectiva del paciente en un amplio espectro de variables —como la evaluación de la intensidad de determinados síntomas (p. ej., dolor o rigidez matinal), el estado de salud y la calidad de vida— información que habitualmente se recoge en cuestionarios genéricos o específicos de la enfermedad.

### Historia de la enfermedad reumática

La historia clínica debe proporcionar datos suficientes para considerar si los síntomas tienen un origen articular o extraarticular; si el dolor presenta características inflamatorias o mecánicas; si la distribución de la enfermedad es simétrica o asimétrica, su patrón de distribución y el tiempo de evolución.

### Dolor

El dolor es uno de los signos semiológicos más difíciles de interpretar debido al importante y variable componente subjetivo que lo acompaña. Hay que detallar las características del dolor definiendo su localización, intensidad, duración, calidad y circunstancias coincidentes. Para medir la percepción individual de su intensidad se puede utilizar una escala analógica visual. El dolor osteoarticular puede tener una localización vertebral, articular, ósea o muscular, única o múltiple. Según el modo de instauración, el dolor puede ser agudo, insidioso o progresivo y puede percibirse como continuo, intermitente, sordo, punzante o urente. La duración —en horas, semanas o meses— también debe detallarse, así como las circunstancias en que aparece (p. ej., tras un sobreesfuerzo, en bipedestación o durante la marcha). El patrón de



**TABLA 7-1**  
**Principales localizaciones del dolor referido según su origen**

Origen del dolor	Localización del dolor referido
Región cervical inferior	Brazo y antebrazo Región escapular Región pectoral
Hombro	Brazo y antebrazo
Columna dorsal	Cinturón torácico Cinturón toracoabdominal
Esófago	Esternón Región dorsal
Diafragma	Base del cuello-región superior del hombro Parte inferior del tórax y paredes del abdomen
Región lumbar	Cinturón horizontal a región lumbar Fosa ilíaca-ingle Región inferior de nalga
Sacroilíaca	Nalga, cara posterior de muslo y pantorrilla
Órganos pélvicos	Sacro
Cadera	Nalga Región isquiotrocantérea Ingle, cara anterior de muslo Rodilla

presentación puede ser episódico (como en la gota), aditivo (como en la artritis reumatoide) o migratorio. Determinar el ritmo del dolor es de gran importancia. El dolor mecánico es un dolor que aparece con el movimiento y mejora con el reposo o en determinadas posiciones, mientras que el dolor inflamatorio es más continuo, con exacerbación nocturna y suele presentarse acompañado de rigidez después de la inactividad. Hay que identificar el dolor mecánico que aparece estando en cama, con los cambios de posición (p. ej., frecuente en la artrosis avanzada) o por la presión sobre estructuras sensibles (como el trocánter), y no confundirlo con un dolor inflamatorio.

Al valorar al paciente con dolor se debe considerar que no siempre hay coincidencia topográfica entre la zona en que se percibe el dolor y su origen. El dolor que se origina en las estructuras (músculos, articulaciones, huesos, tendones o bursas) en situación superficial provoca un dolor localizado en su proyección cutánea; es el caso de los codos, las muñecas, las rodillas, los tobillos y las pequeñas articulaciones de manos y pies. En cambio el dolor que se origina en estructuras profundas (p. ej., hombros, articulaciones sacroilíacas, caderas y columna vertebral) es sordo, mal localizado y, con frecuencia, referido a estructuras más distales (inervadas por el mismo segmento neurológico). Las vísceras también pueden provocar dolor referido que se puede confundir con un dolor de origen esquelético. Reconocer la presencia del dolor referido es de suma importancia para evitar errores en el diagnóstico. En la tabla 7.1 se detallan las principales localizaciones del dolor referido según su origen.

Es relativamente frecuente que el dolor con el que se presenta el paciente tenga un origen en el sistema nervioso, sobre

todo en el periférico. Este dolor se acompaña típicamente de combinaciones variables de otros síntomas dependientes de la perturbación de las funciones de este sistema; síntomas por los que siempre hay que interrogar. La alteración motora se presenta con debilidad, atrofia o calambres; la afectación sensitiva ocasiona dolor, parestesias, disestesia, hipoestesia o anestesia, y la afectación neurovegetativa se manifiesta con alteraciones vasomotoras (hipertermia, vasodilatación, acrocianosis), de la sudoración, o trastornos tróficos de la piel y faneras. Las afecciones que se observan con mayor frecuencia son las neuropatías por atrapamiento (sobre todo el síndrome del túnel carpiano) y las radiculopatías.

### **Tumefacción**

La tumefacción articular, de un tendón o de una bursa es el aumento del volumen de dicha estructura y su hallazgo es indicativo de inflamación. No siempre que el paciente refiere su presencia se trata de una verdadera tumefacción, ya que a menudo se describen como tales la contractura muscular (cervical o lumbar) o la presencia de tejido adiposo en la región periarticular.

### **Calor y enrojecimiento**

Ambos síntomas son indicativos de inflamación, aunque suelen faltar en muchos procesos inflamatorios. El enrojecimiento aparece característicamente en los ataques inflamatorios graves como la crisis aguda de gota o la infección articular.

### **Rigidez**

Es una sensación transitoria de dificultad para el movimiento que se percibe después de un período prolongado de inactividad. Las enfermedades articulares inflamatorias suelen acompañarse de rigidez matutina, por lo general superior a 1 h, en contraposición a los procesos artrósicos donde la rigidez suele ser de corta duración.

### **Impotencia funcional**

La impotencia funcional puede deberse al dolor que provoca el movimiento de la articulación, o de otra estructura enferma, o a la presencia de una verdadera limitación de la movilidad articular, aunque ello suele ser difícil de diferenciar únicamente con la anamnesis y se requerirá de la exploración física para interpretarlo. Es de utilidad realizar al paciente una serie de preguntas precisas para describir la presencia de limitación funcional, que además ayudan a determinar el origen del dolor. Así, si un paciente refiere tener dificultad o incapacidad para cruzar una extremidad inferior sobre la otra —o para ponerse el calcetín— sugiere una afectación coxofemoral, mientras que la dificultad para peinarse indica que el origen del dolor está en el hombro.

### **Deformidad articular**

Es poco frecuente que los pacientes consulten por este motivo, a excepción de la deformidad (por artrosis) de las articulaciones interfalángicas de las manos (fig. 7.1).

### Anamnesis por órganos y aparatos

Debe ser sistemática, interrogando por posibles síntomas en relación con la enfermedad actual (xerostomía, xeroftalmía, fenómeno de Raynaud, lesiones cutáneas, fotosensibilidad, fiebre, tos, vacunaciones previas, etc.) ya que el paciente no suele relacionarlos con su proceso reumático. No hay que olvidar los síntomas de la esfera psicológica —como la ansiedad y la depresión— presentes en muchos pacientes ante la angustia del diagnóstico o como consecuencia de la propia enfermedad.

### Antecedentes personales y familiares

Entre los antecedentes medicoquirúrgicos personales, los hábitos tóxicos y los tratamientos concomitantes, conviene constatar la presencia de alergia a fármacos y la tolerancia gastrointestinal a antiinflamatorios. Se debe preguntar por el tipo de trabajo, ya que puede tener relación con determinados síntomas del paciente, sobre todo si este requiere movimientos repetitivos, manipulación de pesos o posiciones no ergonómicas. También es importante recoger información sobre los antecedentes familiares preguntando directamente por ciertas enfermedades que pueden tener relación con el problema del paciente, como la presencia de psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, reumatismos inflamatorios articulares o los antecedentes de fractura de cadera en los padres.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

### Exploración general

La exploración tiene que incluir el registro de los signos vitales, el peso y la altura. La exploración de otros aparatos debe ser sistemática, prestando especial atención a piel y uñas en busca de psoriasis, exantema cutáneo, tofos o nódulos cutáneos. La exploración cardiorrespiratoria es de particular importancia en pacientes con enfermedad sistémica, así como la exploración del sistema nervioso periférico cuando se sospecha una neuropatía.

### Examen osteomuscular

La exploración no debe focalizarse en la región anatómica sintomática, sino formando parte de un examen global del sistema osteomuscular. Las técnicas de examen incluyen la inspección, la palpación, la valoración de la movilidad y la realización de maniobras específicas de algunos procesos.

#### Inspección

Es la parte inicial de la exploración. En bipedestación hay que comprobar si hay alteración de la estática vertebral como escoliosis; alteración de las curvaturas fisiológicas, por aumento (cifosis o hiperlordosis) o disminución (rectificación dorsal o lumbar). Las crestas ilíacas a distinta altura indican inclinación pélvica por coxopatía avanzada o disimetría de extremidades inferiores. También se visualizan las deformidades de rodilla, en varo, en valgo o *recurvatum*, y las alteraciones de la estática del pie.



**FIGURA 7-1** ■ Deformidades en articulaciones interfalángicas distales segunda y quinta e interfalángicas proximales tercera y cuarta secundarias a artrosis.

### Palpación y movilización

Permiten explorar la presencia de dolor provocado (por la palpación o la movilización), los signos de inflamación, la movilidad y la deformidad articular, y las maniobras específicas.

La tumefacción articular aparece por engrosamiento de la membrana sinovial y/o aumento de la cantidad de líquido sinovial. La articulación presenta un aspecto difusamente engrosado (fig. 7.2), y cuando existe derrame articular se percibe sensación de fluctuación con la palpación. La tumefacción originada en tejidos periarticulares suele estar provocada por bursitis, tendinitis (fig. 7.3) o tenosinovitis (fig. 7.4) y su aspecto suele remedar la región anatómica afecta. La tenosinovitis difusa en un dedo de la mano o del pie ocasiona un engrosamiento cilíndrico de este, conocido como “dedo en salchicha” o dactilitis. Solo con la clínica es difícil diferenciar si esta tenosinovitis se acompaña de artritis en el mismo dedo (fig. 7.5).

El aumento de la temperatura de la piel que recubre la articulación es indicativo de inflamación, y se detecta palpando con el dorso de los dedos de nuestra mano encima de la articulación afectada y comparando con la contralateral.

La palpación, junto a la inspección, también permite identificar la atrofia muscular y la deformidad articular. La deformidad aparece cuando la enfermedad articular es muy avan-



**FIGURA 7-2** ■ Tumefacción difusa de las articulaciones interfalángicas proximales segunda y tercera secundarias a artritis.



**FIGURA 7-3** ■ Tumefacción difusa del tendón de Aquiles izquierdo secundaria a tendinitis.



**FIGURA 7-4** ■ Tumefacción localizada en cara ventral de la muñeca secundaria a tenosinovitis de tendones flexores.



**FIGURA 7-5** ■ Tumefacción difusa del primer dedo del pie derecho secundaria a dactilitis. Onicopatía psoriásica en primer dedo izquierdo.

zada, aunque solo es visible en las articulaciones superficiales, y tiene una consistencia dura al tacto. En las articulaciones profundas se detecta únicamente una reducción de la movilidad.

La movilidad articular debe explorarse sistemáticamente en cada una de las articulaciones y no solamente en las que son sintomáticas. La amplitud articular normal es muy variable entre unos y otros sujetos y, por ello, para cada movimiento articular se acepta como normal un margen de movimiento. En la articulación normal la amplitud de los movimientos activos (realizados por el propio paciente) y la de los pasivos (realizados por el explorador) coincide. Cuando se observa una imposibilidad para realizar movimientos activos, estando conservados los movimientos pasivos, debe pensarse en una lesión musculotendinosa (habitualmente una rotura tendinosa) o neurológica (habitualmente parálisis), mientras que la limitación de la movilidad activa y pasiva indica enfermedad en la propia articulación. Esta disminución puede variar desde ser discreta a presentar una pérdida total del movimiento articular, denominada anquilosis. Cuando existe sinovitis suele haber dolor en todos los movimientos de la articulación, mientras que la inflamación localizada en una bolsa serosa, un tendón o una inserción tendinosa solo suele producir dolor en los movimientos que ponen en juego esta estructura. En ocasiones, la exploración detecta laxitud articular o mayor movilidad articular de la considerada como normal. Esta mayor distensibilidad de los ligamentos se presenta en determinadas enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo y en la hiperlaxitud articular.

#### **Maniobras específicas**

En la exploración se utilizan también muchas maniobras que —con movimientos, a menudo combinados, de tracción, compresión o elongación— provocan dolor en ciertas estructuras y que resultan imprescindibles para orientar el diagnóstico clínico. Entre estas maniobras las más habituales son:

- Maniobras subacromiales. Provocan dolor en los procesos degenerativos del manguito de los rotadores. Signo de Hawkins: se coloca el hombro afectado en flexión de 90°, con el codo en flexión de 90° y el paciente intenta levantar la mano con la oposición del explorador. Signo de Yochum: el hombro afectado se coloca a 90° de flexión, con la mano en el hombro opuesto, y se realiza una elevación activa del codo con la oposición del explorador.
- Maniobras de síndrome de túnel carpiano. Maniobra de Tinel: la percusión ligera sobre el trayecto del túnel carpiano, en cara ventral de muñeca, exagera las parestesias en los dedos. Maniobra de Phalen: mantener la muñeca en flexión forzada desencadena los mismos síntomas.
- Maniobras patelofemorales. Cepillo transversal: el paciente se halla en decúbito supino con la rodilla en extensión. El explorador provoca, pasivamente, un desplazamiento transversal de la rótula, apareciendo dolor en las lesiones del cartílago femoropatelar. Cepillo longitudinal: se realiza en la misma posición pero el explorador provoca un desplazamiento en el sentido craneocaudal de la rótula.
- Maniobras radicales lumbares. Maniobra de Lasègue: el paciente se halla en decúbito supino y se eleva la pierna afectada con la rodilla estirada. La aparición de dolor en los primeros 45° de movimiento indica compresión radicular de raíces L5 o S1. Maniobra de Bragard: la maniobra

se inicia como la maniobra de Lasègue. Cuando aparece dolor radicular, se baja un poco la pierna en extensión hasta que este desaparece y se realiza una flexión dorsal del pie reapareciendo el dolor radicular.

- Maniobras sacroilíacas. Maniobra de apertura: el paciente se halla en decúbito supino y el explorador se apoya (separando) en ambas espinas ilíacas anteriores. Maniobra de cierre: con el paciente en la misma posición el explorador intenta aproximar ambas crestas ilíacas anteriores. Maniobra de Fabere: con el paciente en decúbito supino, se coloca la cadera del lado enfermo en flexión, abducción y rotación externa, apoyando el pie del paciente en su rodilla contralateral. El explorador fija con una mano la cresta ilíaca del lado sano y con la otra efectúa presión hacia abajo en la rodilla que se halla en flexión.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carbonell Abelló J, director. *Semiología de las enfermedades reumáticas*. Monografías SER. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, Médica Panamericana, 2006.
- Meehan RT. History and physical examination. En: West SG, editor. *Rheumatology secrets*, 2nd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002; 45-52.
- Moder KG, Hunder GG. History and physical examination of the musculoskeletal system. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S et al, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 483-500.



# PRUEBAS DE LABORATORIO EN REUMATOLOGÍA

F.J. LÓPEZ-LONGO

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### PRUEBAS GENERALES

Hemograma

Bioquímica sanguínea

Alteraciones de la coagulación

Orina y sedimento

Serología viral y Mantoux con *booster*

#### REACTANTES DE FASE AGUDA

Velocidad de sedimentación globular

Proteína C reactiva

### PRUEBAS ESPECIALES

Factor reumatoide

Anticuerpos antinucleares

Anticuerpos anticitoplasmáticos

Anticuerpos antifosfolípidos

Otras pruebas inmunológicas

Estudio del líquido sinovial

Estudio de la membrana sinovial

Marcadores del remodelado óseo

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

En general, no existen pruebas sensibles y específicas para confirmar el diagnóstico o establecer el pronóstico de las enfermedades reumáticas. La mayoría de los estudios detectan o miden la inflamación, las manifestaciones de determinados órganos o la toxicidad de los tratamientos. En la práctica se pueden clasificar las pruebas de laboratorio en: pruebas generales, reactantes de fase aguda y pruebas especiales.

## PRUEBAS GENERALES

Sirven para evaluar manifestaciones de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), toxicidad por fármacos y comorbilidad.

### Hemograma

Debe realizarse periódicamente para detectar posibles alteraciones hematológicas.

### Anemia

Suele ser secundaria a hemorragia gastrointestinal provocada por fármacos o debida a inflamación crónica. Cuando la hemoglobina es  $< 9$  g/dl deben descartarse otras causas. Con frecuencia, el origen de la anemia es multifactorial.

**Anemia inflamatoria crónica.** Es frecuente en las ERAS, como la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES), y se relaciona con la actividad inflamatoria. Salvo en complicaciones como la hemorragia, la malnutrición, la hemodilución, las infecciones o la supresión medular farmacológica, es una anemia leve o moderada, normocítica y normocrómica o hipocrómica. La hemoglobina no suele ser  $< 9-10$  g/dl. El número de reticulocitos es normal o bajo. La sideremia puede ser normal, pero suele estar disminuida, la saturación de la transferrina es normal o baja y la ferritina sérica es normal o está aumentada.

**Anemia ferropénica.** Es una complicación frecuente ya que, solo en la AR, entre un 30-50% de los pacientes presentan hiposideremia. Es microcítica e hipocroma, con cifras de hemoglobina  $< 7-8$  g/dl. Se caracteriza por disminución de sideremia, aumento de transferrina y disminución de saturación de transferrina y ferritina sérica hasta valores  $< 60$   $\mu$ g/l. Suele deberse a pérdidas digestivas provocadas por fármacos, en especial antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

**Anemia hemolítica.** En muchos pacientes con ERAS se ha demostrado un cierto grado de hemólisis, pero —excepto en casos de LES— la anemia hemolítica es rara. Se caracteriza por aumento de reticulocitos, bilirrubina y lactatodehidrogenasa, y disminución de haptoglobina con una prueba de Coombs positiva. En ausencia de LES, puede estar relacionada con el

consumo de determinados fármacos (p. ej., ácido mefenámico, ibuprofeno, naproxeno, ciclosporina A o sulfasalacina) o con la presencia de neoplasias asociadas.

**Anemia megaloblástica.** Algunos pacientes presentan anemia megaloblástica producida por fármacos, como la sulfasalacina y el metotrexato.

**Anemia aplásica y aplasia pura de la serie roja.** La mayoría son inducidas por fármacos (indometacina, ciclofosfamida, sulfasalacina, metotrexato y azatioprina). La anemia aplásica por metotrexato aparece en un 1,4% de los pacientes y los factores predisponentes son la edad avanzada, la insuficiencia renal y la toma de dosis altas. La pancitopenia por azatioprina aparece en un 1-5% de los pacientes que reciben dosis entre 1,5 y 2,5 mg/kg/día. La aplasia pura de la serie roja se caracteriza por anemia grave, normocítica y normocrómica con reticulopenia. Es excepcional en ausencia de fármacos inductores.

**Otras anemias.** En pacientes con ERAS se han descrito casos de anemia sideroblástica por déficit de piridoxina y ácido fólico. Se caracterizan por la aparición de sideroblastos en anillo en la médula ósea, sideremia normal o aumentada y aumento de ferritina sérica.

#### **Leucopenia, linfopenia y neutropenia**

En la mayoría de los casos, la leucopenia ( $< 4.000$  células/ $\mu\text{l}$ ) y la linfopenia ( $< 1.500$  células/ $\mu\text{l}$ ) se deben a fármacos. Son frecuentes en casos de LES y constituyen uno de los criterios de clasificación de la enfermedad, pero aparecen hasta en el 10% de los pacientes con otras ERAS. La agranulocitosis inducida por fármacos es excepcional, aunque se ha descrito por indometacina, sulfasalacina o ciclofosfamida. El síndrome de Felty se caracteriza por la asociación de AR, esplenomegalia y neutropenia  $< 1.500$  células/ $\mu\text{l}$ . Cuando las cifras son  $< 100$  células/ml el riesgo de infección es elevado.

#### **Trombopenia**

La trombopenia suele ser farmacológica. Se considera importante cuando las cifras son  $< 100.000/\mu\text{l}$ . Por debajo de 20.000 hay riesgo grave de hemorragia. La trombopenia autoinmune es importante en caso de LES y puede aparecer en el síndrome antifosfolípido (SAF). Se han descrito púrpuras trombóticas trombocitopénicas fulminantes, pero son raras.

#### **Leucocitosis, eosinofilia y neutrofilia**

En las artritis idiopáticas juveniles (AIJ) sistémicas, en la enfermedad de Still del adulto y en pacientes tratados con glucocorticoides es frecuente encontrar leucocitosis ( $> 10.000$  células/ $\mu\text{l}$ ). No obstante, toda leucocitosis obliga a descartar una infección activa. Los glucocorticoides pueden ocasionar reacciones leucemoides ( $> 50.000$  células/ $\mu\text{l}$ ) pero solo debe considerarse una vez descartadas infecciones, hemólisis y neoplasias.

La eosinofilia periférica ( $> 5.000$  células/ $\mu\text{l}$ ) es característica de la enfermedad de Churg-Strauss, de la fascitis eosinofílica y del síndrome mialgia-eosinofilia, pero puede aparecer entre el 12 y el 24% de los pacientes con AR. En todos los casos

deben descartarse parasitosis, procesos alérgicos o neoplasias. La neutrofilia es característica de la enfermedad de Sweet o dermatosis neutrofilica.

#### **Trombocitosis**

El aumento de plaquetas  $> 400.000$  células/ $\mu\text{l}$  puede aparecer en cualquier proceso inflamatorio intenso y persistente, como en la AIJ sistémica, en la enfermedad de Still del adulto y en un 35-50% de los pacientes con AR.

#### **Bioquímica sanguínea**

En todos los pacientes deben realizarse controles de urea, glucosa, lípidos, iones, albúmina, creatinina, transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina cada 2-4 meses, dependiendo de la patología, del tratamiento y de la gravedad del paciente. La mayoría de las alteraciones se deben a consumo de fármacos.

#### **Alteraciones renales**

Los AINE pueden producir insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, cardíaca o hepática, en tratamiento con diuréticos o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, en diabéticos o en situaciones de hipovolemia. En algunos casos pueden producir nefritis intersticial e insuficiencia renal crónica. La ciclosporina A puede producir hipertensión arterial y aumento de la creatinina plasmática. La insuficiencia renal puede deberse a LES o vasculitis.

#### **Alteraciones hepáticas**

Casi un tercio de los pacientes con ERAS presentan un aumento transitorio de transaminasas durante las exacerbaciones de la enfermedad. El aumento es poco relevante en ausencia de alcohol, virus, esteatosis, congestión hepática y, en especial, fármacos hepatotóxicos (AINE, azatioprina, ciclosporina A, sulfasalacina y metotrexato). En la mayoría de los estudios no se ha encontrado relación entre el aumento de transaminasas y la aparición de lesiones histológicas hepáticas. Los pequeños aumentos de fosfatasa alcalina —en ausencia de fármacos inductores y enfermedad hepática u ósea— son a expensas de la fracción hepática y se correlacionan con la actividad inflamatoria. En ausencia de enfermedad hepática, un aumento importante de la fosfatasa alcalina obliga a descartar enfermedades óseas.

#### **Enzimas musculares**

En pacientes con rhabdomiólisis o polimiositis (PM) suele haber un aumento importante de creatinfosfoquinasa y otras enzimas musculares. Los aumentos menores pueden deberse a toxicidad farmacológica o a la presencia de miositis leves en el contexto de otras ERAS.

#### **Uricemia**

Es indispensable en caso de hiperuricemia e importante en el diagnóstico de la gota, aunque no sustituye al estudio del líquido sinovial.

### Otras alteraciones bioquímicas

El aumento de riesgo cardiovascular en muchas enfermedades reumáticas obliga al estudio periódico de las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y sus fracciones. Dependiendo de las complicaciones y de la comorbilidad puede ser necesario llevar a cabo un estudio de hormonas tiroideas, beta-microglobulina y biomarcadores. En pacientes tratados con metotrexato, micofenolato o azatioprina pueden determinarse sus concentraciones sanguíneas. Finalmente, es frecuente encontrar valores bajos de vitamina D y, en ancianos, deficiencia de vitamina B o ácido fólico.

### Alteraciones de la coagulación

En algunos pacientes con ERAS aparecen inhibidores adquiridos de la coagulación, como el anticoagulante lúpico característico del SAF. Produce un alargamiento en las pruebas de coagulación dependientes de los fosfolípidos que no se corrige al añadir plasma normal.

### Orina y sedimento

El estudio de orina debe solicitarse en la primera consulta y después periódicamente si el paciente recibe fármacos potencialmente nefrotóxicos. La proteinuria y la presencia de cilindros urinarios se deben principalmente a glomerulonefritis por inmunocomplejos o vasculitis renal, por lo que deben solicitarse determinaciones de proteínas en orina de 24 h o índices proteinuria o albuminuria/creatinina. Excepcionalmente, la proteinuria se debe a nefropatías por fármacos o amiloidosis. La administración de ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica. Los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) pueden presentar alteraciones en la capacidad de concentración renal y acidosis tubulorrenal subclínica y, a veces, aminoaciduria. En los pacientes con gota debe solicitarse uricosuria de 24 h o, mejor aún, otros parámetros para evaluar la excreción renal (cociente úrico/creatinina, aclaramiento y/o excreción fraccionada de ácido úrico).

### Serología viral y Mantoux con booster

La infección por el virus de la hepatitis B o C y la tuberculosis latente deberían descartarse siempre antes de iniciar la administración de glucocorticoides, inmunosupresores o terapias biológicas.

## REACTANTES DE FASE AGUDA

La respuesta inflamatoria se debe a la interacción de factores celulares y humorales, entre ellos una serie de proteínas plasmáticas que aumentan durante el proceso inflamatorio y que se denominan reactantes de fase aguda. El aumento se relaciona con el grado de inflamación, pero no tiene utilidad diagnóstica por su baja especificidad.

### Velocidad de sedimentación globular

Se aceptan como normales valores < 25 en las mujeres y < 15 en los varones (30 y 20, respectivamente, en las personas > 50 años). Puede estar muy aumentada en la polimialgia reu-

mática, las ERAS y las vasculitis sistémicas, pero cuando es > 100 deben descartarse infecciones, neoplasias o amiloidosis. Una velocidad de sedimentación globular (VSG) normal no excluye la inflamación.

### Proteína C reactiva

Su concentración aumenta rápidamente en los procesos inflamatorios y se normaliza a los pocos días o semanas de cesar la inflamación. El aumento se considera moderado entre 1 y 10 mg/dl, pero cuando es > 10 mg/dl obliga a descartar infecciones bacterianas, infartos, pancreatitis u otros procesos inflamatorios agudos. Actualmente se acepta que la determinación de VSG y proteína C reactiva es útil en el seguimiento de la AR, espondiloartritis y otras ERAS.

## PRUEBAS ESPECIALES

Son características de algunas enfermedades reumáticas pero casi ninguna es específica. Con frecuencia detectan autoanticuerpos y su significado clínico puede variar dependiendo de las técnicas de detección.

### Factor reumatoide

Es un autoanticuerpo de clase IgM dirigido contra epítopes localizados en el fragmento Fc de la IgG, en la unión de los dominios CH2 y CH3 de la cadena pesada gamma. Su detección sigue siendo uno de los criterios de clasificación, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico de AR. Su detección es poco útil en la población general. Puede detectarse en individuos sanos y en pacientes con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, hepatopatías, infecciones, neoplasias y otras enfermedades.

### Anticuerpos antinucleares

La mayoría de los anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticitoplasmáticos se detectan conjuntamente mediante técnicas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) o técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IIF) sobre monocapas de células HEp-2, cortes congelados de tejidos animales o neutrófilos humanos. La localización de los antígenos, la presencia simultánea de diferentes anticuerpos y la dilución de los sueros determinan diversos patrones nucleares de IIF. Los principales patrones nucleares son homogéneos, periféricos y granulares o moteados (tabla 8.1). El único patrón específico es el granular "en cielo estrellado", característico de los anticuerpos anticentrómero de pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. El resto de los ANA deben identificarse mediante técnicas de ELISA o inmunotransferencia (*immunoblotting*). Las principales enfermedades que cursan con ANA se resumen en la tabla 8.2. También pueden detectarse en otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias, así como en el curso de infecciones y neoplasias. En el 5-30% de los individuos sanos aparecen títulos bajos.

### Anticuerpos antinucleosomas

Reaccionan con el ADN, las histonas o los complejos ADN-histona.



TABLA 8-1

**Patrones de inmunofluorescencia indirecta nuclear sobre monocapas de células HEp-2**

Patrón	Localización	Tinción cromosomas	Anticuerpos
Homogéneo	Difusa	Positiva	Anti-ADN Antihistonas Anti-ADN (LES) Anti-ADN
Anular o periférico	Adyacente a la membrana nuclear	Positiva	Anti-ADN
Granular	Gránulos finos	Negativa	Anti-ENA
	Gránulos gruesos	Positiva	Anticentrómero
Nucleolar	Nucléolos	Negativa	Antinucleolares
Mixto	Variable	Positiva o negativa	Combinaciones

ENA: antígenos nucleares extractables; LES: lupus eritematoso sistémico.

TABLA 8-2

**Enfermedades que cursan con anticuerpos antinucleares detectados mediante inmunofluorescencia indirecta**

Enfermedad	%
Lupus eritematoso sistémico	96-100
Lupus inducido por fármacos	95-100
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	95-100
Esclerosis sistémica cutánea	70-96
Síndrome de Sjögren	70-90
Dermatomiositis-polimiositis	70-80
Artritis idiopática juvenil	30-70
Artritis reumatoide	30-60

**Anticuerpos anti-ADN nativo.** Reconocen los grupos fosfato desoxirribosa, son específicos de LES y se detectan en un 60-70% de los pacientes; hasta en un 90% cuando la enfermedad está activa.

**Anticuerpos antihistonas.** Pueden reaccionar con las fracciones aisladas (H1, H2A, H2B, H3 y H4) o con el octámero formado por los dímeros H2A-H2B y H3-H4. Son característicos del lupus inducido por fármacos pero aparecen también en sueros de pacientes con ERAS y en individuos sanos.

**Anticuerpos anticromatina.** Reaccionan con el complejo ADN-histona formado por series de nucleosomas. Se detectan hasta en el 70% de pacientes con LES, pero pueden aparecer en otras ERAS.

**Anticuerpos antiproteínas no histonas unidas al ADN**

Son característicos de la esclerosis sistémica cutánea.

**Anticuerpos anti-Scl70.** Reaccionan con la enzima ADN-topoisomerasa I y se detectan hasta en un 70% de los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa y en un 15% de los que presentan formas limitadas.

**Anticuerpos anticentrómero.** Reconocen la proteína centromérica de 19 kD y otras proteínas laminares del quinetocoro cromosómico. Se detectan en el 50-85% de las esclerosis sistémicas cutáneas limitadas y hasta en el 10-30% de las formas difusas, pero también en otras ERAS (< 10%).

**Anticuerpos contra proteínas relacionadas con ARN**

Los antígenos son ribonucleoproteínas de pequeño tamaño, nucleares (snRNP) o citoplasmáticas (scyRNP).

**Anticuerpos anti-Sm.** Precipitan snRNP con varios ARN (U1, U4, U5 y U6) y reaccionan con los polipéptidos BB' (28/29 kD) y D (14 kD). Son específicos de LES pero aparecen solo en un 5-15% de los pacientes europeos.

**Anticuerpos anti-U1RNP.** Precipitan exclusivamente U1-ARN y reaccionan con los polipéptidos 70 kD, A (33 kD) y C (22 kD). Son característicos de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (100%), pero se detectan en LES (30-50%) y en otras ERAS.

**Anticuerpos anti-Ro/SS-A.** Precipitan varios ARN humanos (hY1-5) y reconocen isoformas de las proteínas Ro de 52 kD y 60 kD. Los anticuerpos anti-Ro de 60 kD se detectan en SS primario (60-70%), en LES (30-40%), en SS secundario y en otras ERAS. Son característicos de pacientes con lupus neonatal (LEN), lupus cutáneo subagudo, lupus ANA-negativo y lupus asociado a deficiencia congénita de complemento. La respuesta anti-Ro de 52 kD es más frecuente en LEN y SS.

**Anticuerpos anti-La/SS-B.** Precipitan hY1-5 y otros ARN de origen humano y viral. Reconocen una proteína de 50 kD y se detectan en pacientes con SS primario (50-60%), LES (10-15%) y otras ERAS. Suelen aparecer junto a los anticuerpos anti-Ro.

**Anticuerpos antisintetasas.** Reaccionan con enzimas aminoacil-t-RNA sintetetasas. Los más frecuentes son los anticuerpos anti-Jo 1, que reconocen una subunidad de la enzima histidil-t-RNA sintetasa de 50 kD. Se detectan en el 20-30% de los pacientes con PM.

**Anticuerpos antinucleolares**

Los principales son los que se describen a continuación.

**Anticuerpos anti-PM/-Scl.** Reaccionan con varias proteínas nucleolares, de peso molecular entre 20 y 110 kD. Se detectan en pacientes con solapamiento PM-esclerodermia (50%) y en un pequeño número de pacientes con PM o esclerodermia.

**Anticuerpos anti-P ribosomal.** Reconocen 3 fosfoproteínas ribosómicas cuyos pesos moleculares son 17, 19 y 38 kD. Se detectan en el 10-20% de los pacientes con LES.

**Anticuerpos anticitoplasmáticos**

Entre los numerosos anticuerpos anticitoplasmáticos destacan los detectados en AR o en vasculitis sistémicas.

**Anticuerpos contra proteínas citrulinadas**

Los anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico o la vimentina citrulinada/Sa se detectan en un 60-80% de los pacientes con AR y son muy específicos (91-98%).

**Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo**

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) reaccionan con antígenos localizados en gránulos citoplasmáticos de neutrófilos y monocitos humanos. Se detectan conjuntamente mediante IIF y se diferencian patrones citoplasmáticos (C-ANCA), perinucleares (P-ANCA) y atípicos (A-ANCA). Utilizando técnicas de ELISA, el 90% de los sueros C-ANCA

**TABLA 8-3**  
**Enfermedades relacionadas con la detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo**

	C-ANCA anti-PR3 (%)	P-ANCA A-ANCA (%)	Anticuerpos anti-MPO (%)
Granulomatosis de Wegener	50-90	1-30	17-58
Poliarteritis nodosa microscópica	15-50	50-80	23-58
Glomerulonefritis necrosante	15-50	45-70	64-80
Enfermedad de Churg-Strauss	2-25	50-70	70-80
Poliarteritis nodosa clásica	2-25	10-20	20-50
Lupus eritematoso sistémico	< 5	7-50	< 5
Inducido por fármacos*	< 5	45-50	< 5
Artritis reumatoide	< 5	10-50	< 5
Artritis idiopática juvenil	< 5	30-35	< 5
Síndrome de Sjögren	< 5	5-10	< 5
Colitis ulcerosa	< 5	40-75	< 5
Enfermedad de Crohn	< 5	7-40	< 5
Hepatopatías autoinmunes	< 5	30-70	< 5
Infecciones	< 5	< 5	< 5
Individuos sanos	2	6	4

A-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón atípico; anti-MPO: anticuerpos antimieloperoxidasa; anti-PR3: anticuerpos antiproteína 3; C-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplásmico; P-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear.

\*Propiltiouracilo, hidralacina, carbamacepina, minociclina, metimazol, alopurinol, sílice.

reconocen la enzima proteinasa 3 (PR3) y entre un 40 y un 70% de los sueros P-ANCA contienen anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO). Los ANCA aparecen casi exclusivamente en pacientes con vasculitis de vaso pequeño, aunque no son específicos (tabla 8.3). La combinación de los anticuerpos C-ANCA/anti-PR3 y P-ANCA/anti-MPO tiene una sensibilidad de 72% y una especificidad de 98% en el diagnóstico de vasculitis sistémica. Por ello, los ANCA deben considerarse como un marcador serológico de estas enfermedades, aunque no permiten el diagnóstico en ausencia de síntomas y de lesiones histológicas compatibles.

### Anticuerpos antifosfolípidos

Reconocen complejos proteína-fosfolípido (tabla 8.4) y son indispensables para el diagnóstico del SAF en pacientes con trombosis o abortos. Los principales son los anticuerpos anticardiolipina de clase IgG o IgM. Estos anticuerpos no se unen a la cardiolipina a menos que esté presente una proteína plasmática de 50 kD denominada beta2-glucoproteína I.

### Otras pruebas inmunológicas

La hipergammaglobulinemia, la crioglobulinemia y los inmunocomplejos circulantes son frecuentes en las ERAS y en las vasculitis sistémicas, especialmente en las crioglobulinemias por virus de la hepatitis C o B. La hipocomplementemia C3 y C4 es un dato muy importante en el control de la actividad del LES, pero puede verse en otras ERAS o en vasculitis y se han descrito manifestaciones reumáticas asociadas a deficiencias congénitas del sistema de complemento. Los anticuerpos antiestreptolisina se producen en el curso de infecciones por estreptococo y solo deben solicitarse cuando se sospecha una fiebre reumática o una artritis reactiva postestreptocócica.

La identificación de antígenos de histocompatibilidad (HLA) B27 puede ser útil en el diagnóstico de espondili-

tis anquilosante atípica y otras espondiloartritis. Los subtipos del HLA-DR4 DRB1\* 04 y 01 (epítoto compartido), el HLA-Cw0602 y el HLA-B51 pueden ser útiles en AR, artritis psoriásica y enfermedad de Behçet, respectivamente, pero no suelen estudiarse de rutina. En pacientes con enfermedades autoinflamatorias puede ser útil el estudio de las mutaciones de algunos genes, como el gen *MEFV* (fiebre mediterránea familiar), el gen *mevalonato quinasa* (hiperinmunoglobulinemia D) o los genes relacionados con las criopirinosopatías o los síndromes periódicos asociados a los receptores del factor de necrosis tumoral.

### Estudio del líquido sinovial

El estudio del líquido sinovial es indispensable en el diagnóstico de las artritis sépticas y las artritis por microcristales. Deben evaluarse los que se describen a continuación.

#### Características macroscópicas

En condiciones normales, el líquido sinovial es escaso, amarillo pálido y transparente. En las articulaciones grandes de enfermedades inflamatorias suelen extraerse al menos 1-2 ml de líquido amarillo intenso y ligeramente turbio. En artritis por microcristales y sépticas el volumen es variable y el aspecto puede ser amarillo o blanquecino, siempre turbio. Si es séptico puede ser purulento, marrón o verdoso. En los procesos inflamatorios el líquido sinovial gotea como el agua por la pérdida de viscosidad, en el normal o de procesos degenerativos forma un filamento que suele superar los 5 cm.

#### Características microscópicas

Son esenciales las tres que se describen a continuación.

**Recuento celular.** Según el número de leucocitos pueden ser mecánicos (< 2.000/μl), inflamatorios moderados (2.000-5.000/μl), inflamatorios (5.000-50.000/μl) o sépticos (> 50.000/μl). Si son > 10.000 hematíes/μl son hemorrágicos. En artritis

TABLA 8-4

## Fosfolípidos y proteínas plasmáticas relacionadas con los anticuerpos antifosfolípidos

Anticuerpos	Antígenos
Falsos positivos en las pruebas de sífilis (reaginas)	Lecitina, colesterol y cardioplipina (VDRL)
Anticoagulante lúpico	Fosfolípidos aniónicos
Anticardioplipina	Cardioplipina
Otros anticuerpos antifosfolípidos de carga negativa	Beta-2 glucoproteína 1
	Fosfatidilserina
	Fosfatidilcolina
	Ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol
	Fosfatidilinositol
Anticuerpos antifosfolípidos de carga neutra	Fosfatidiletanolamina
Anticuerpos antilipoproteínas de baja densidad	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
	Apolipoproteína B100 modificada
Anticuerpos contra proteínas del sistema de coagulación	Tromboplastina
	Protrombina, trombomodulina
	Proteína S, proteína C
	Factor XI, factor XII
	Factor activador del plasminógeno
	Precalcreína, quinínógenos
Anticuerpos contra proteínas del sistema de complemento	Componente C4
	Factor H
Anticuerpos antianexinas	Anexina V
	Anexina XI (asociada a la calciclina de 56 kD)

VDRL: *venereal disease research laboratory*.

por microcristales y en artritis piógenas hay un predominio de polimorfonucleares. En procesos degenerativos e inflamatorios y en artritis virales, tuberculosas o fúngicas predominan los leucocitos mononucleares.

**Examen en fresco con luz polarizada.** Es indispensable para identificar microcristales. Los cristales de urato monosódico (específicos de gota) son agujas de 2 a 40  $\mu$ , de fuerte birrefringencia en campo oscuro, ángulo de extinción paralelo y color amarillo cuando son paralelos al eje del compensador rojo de primer orden.

Los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, específicos de seudogota, son bastones o ladrillos de 1 a 20  $\mu$ , de birrefringencia débil en campo oscuro, ángulo de extinción oblicuo y color azul cuando son paralelos al eje del compensador. Los cristales de hidroxapatita miden menos de 1  $\mu$  y solo pueden verse si se tiñen con rojo alizarina. Cuando los cristales son intracelulares la inflamación es aguda. El examen en fresco permite identificar células LE (LES), ragicitos (AR) y células de Reiter (espondiloartropatías), pero no son específicas.

**Tinciones y cultivos.** Todos los líquidos sinoviales, como cualquier muestra biológica, deben ser remitidos al laboratorio de microbiología para realizar de forma sistemática las tinciones de Gram o de Ziehl y proceder a su siembra en los medios de cultivo apropiados en función de la sospecha clínica.

### Estudio de la membrana sinovial

La biopsia sinovial está indicada en toda sinovitis no filiada, especialmente cuando se sospecha artritis tuberculosa o

fúngica. Puede realizarse por punción, artroscopia o artrotomía.

### Marcadores del remodelado óseo

En el caso de la osteoporosis es recomendable determinar las concentraciones séricas de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, vitamina D y hormona paratiroidea, así como la excreción urinaria de calcio. No hay consenso en cuanto a la determinación de los nuevos marcadores de formación ósea en suero (osteocalcina o el propéptido aminoterminal del procolágeno) o de resorción ósea en suero (fosfatasa ácida resistente al tartrato o el telopéptido carboxiterminal del colágeno I) o en orina (piridinolina, la deoxipiridinolina y los telopéptidos carboxiterminal y aminoterminal del colágeno I).

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 53-72.
- Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005; 98: 185-91.
- Ghirardello A, Bendo R, Rampudda ME, Bassi N, Zampieri S, Doria A. Commercial blot assays in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 645-9.
- Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 249-69.
- Waits JB. Rational use of laboratory testing in the initial evaluation of soft tissue and joint complaints. *Prim Care* 2010; 37: 673-89.

# IMAGEN: RADIOLOGÍA CONVENCIONAL EN REUMATOLOGÍA

J. IVORRA CORTÉS

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

UTILIDAD Y LIMITACIONES DE LA RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

IMÁGENES RADIOGRÁFICAS NORMALES DEL APARATO LOCOMOTOR

Huesos

Articulaciones

Partes blandas

IMÁGENES ANORMALES EN LA RADIOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR

Partes blandas

Alineación

Hueso

Espacio articular/cartílago

### CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO

RADIOGRÁFICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Patrón inflamatorio

Patrón metabólico. Gota

Patrón degenerativo. Artrosis, enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS VERTEBRALES

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La radiología es la primera exploración de imagen que se solicita en el estudio de las enfermedades del aparato locomotor debido a su fácil acceso, bajo coste y a que la mayoría de los médicos tienen las habilidades necesarias para su interpretación.

## UTILIDAD Y LIMITACIONES DE LA RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiología convencional proporciona una imagen plana de una realidad tridimensional, por lo que tendremos casi siempre imágenes superpuestas. Las imágenes aparecen en una escala de blanco a negro, dependiendo de la absorción de rayos X por los diferentes tejidos. El blanco representa tejidos con densidad hueso, que absorben los rayos X. La densidad aire aparece negra e indica que los rayos X atraviesan sin dificultad. La mayoría de tejidos blandos y vísceras tienen densidad agua y se ven de color gris. En este caso encontramos una variedad de tonos dependiendo de que se trate de vísceras huecas, como el intestino, o vísceras rellenas de sangre como el corazón.

La radiología rara vez es diagnóstica por sí misma, porque diferentes procesos provocan lesiones y fenómenos reparativos semejantes. Las radiografías tienen baja sensibilidad porque cuando aparece el signo radiográfico ya hay un daño estructural, la mayoría de las veces de difícil regresión.

Para una correcta interpretación es importante la correcta colocación y orientación de la estructura a visualizar (tabla 9.1).

En general, la radiología nos sirve para observar lesiones óseas establecidas. En las partes blandas, solo detectamos si están aumentadas o disminuidas, sin embargo, en ocasiones podemos orientar la etiología de lesiones situadas en partes blandas por su repercusión sobre las estructuras óseas. Por ejemplo, la pérdida del cartílago supone un acercamiento de las carillas articulares o las infecciones en partes blandas pueden provocar lesiones a nivel de la cortical o reacciones periólicas.

La radiología convencional también se utiliza para medir la progresión de las lesiones, sobre todo en la artritis reumatoide (AR), para ello se cuenta con diferentes métodos como los de Sharp, Larsen o van der Heijde. Se han desarrollado métodos para cuantificar los signos radiográficos en la artrosis, la artritis psoriásica y en la espondilitis anquilosante.

**TABLA 9 - 1**  
**Proyecciones más útiles en reumatología**

Área anatómica	Proyección	Comentarios
Dedos	PA y L	En la AR la PA de manos es suficiente
Mano	PA	
Carpo	F y L	
Cúbito y radio	AP y L	
Codo	AP y L	Coronoides (proyección oblicua)
Húmero	Frontal y L	
Hombro	AP en rotación externa/interna	En traumatismos son útiles otras proyecciones
Acromioclavicular	F	Proyección en estrés para luxación
Esternón	Oblicua y L	
Esternoclavicular	Superoinferior (Hobbs) y lordótica	Valora luxaciones
Columna cervical	AP y L	Habituales
	L en flexión y extensión	Subluxación atloaxoidea
	AP con boca abierta	Atlas y axis (odontoides)
	Oblicuas	Agujeros de conjunción
Columna dorsal	AP y L	
Columna lumbar	AP y L	Oblicuas para valorar agujeros de conjunción
	L en flexión y extensión, AP y en flexión lateral	
Pelvis	AP	Sacroilíacas: AP con 25-30° de angulación cefálica
Sacro y coxis	AP y L	
Cadera	AP en rotación interna y axial	
Fémur, tibia y peroné	AP y L	
Rodilla	AP en carga, L y axial a 45°	
Tobillo	AP, L	AP con 15-20° de rotación interna visualiza bien la mortaja tibioastragalina
Pie	AP, L, oblicuas	Para AR; AP
Dedos del pie	AP, L	Oblicuas en ocasiones

AP: anteroposterior; AR: artritis reumatoide; F: frontal; L: lateral; PA: posteroanterior.

## IMÁGENES RADIOGRÁFICAS NORMALES DEL APARATO LOCOMOTOR

Es importante identificar las estructuras del aparato locomotor normal, para detectar luego imágenes patológicas. Básicamente, nos vamos a encontrar huesos, articulaciones y partes blandas. Estas comprenden ligamentos, tendones, músculos, piel y los planos grasos que los delimitan.

### Huesos

Están formados por una zona externa de hueso compacto, denominada *cortical*, que está revestida por una *membrana perióstica* con arteriolas y capilares que perforan la corteza. Es la estructura más radiopaca, motivo por el cual aparece blanca. Por debajo de la cortical tenemos un hueso poroso o esponjoso formado por una red de trabéculas (blancas), entre cuyos espacios encontramos áreas grises formadas por la sustancia mieloide, la médula grasa o ambas. Esta zona entre corticales recibe el nombre de *cavidad medular*.

### Articulaciones

Están constituidas por los extremos óseos denominados carillas articulares. En ellas, la cortical se adelgaza y recubre las trabéculas que forman el hueso subcondral. Las carillas articulares están separadas por un espacio con densidad de partes blandas. En él se sitúan el cartílago articular, que recubre las carillas articulares, los meniscos y la membrana sinovial. Esta

se une al hueso en una zona cercana al cartílago. El espacio virtual que queda lo ocupa una película de líquido sinovial. Rodeándolo todo se encuentra la cápsula articular.

### Partes blandas

Se sitúan alrededor de los huesos y articulaciones. Nos referimos a la cápsula articular, ligamentos, tendones, zonas de inserción de estos en el periostio (entesis), bursas o planos musculares. Todo recubierto por piel. Los planos grasos que se interponen entre estas estructuras aparecen como líneas negras y ayudan a su delimitación y diferenciación.

## IMÁGENES ANORMALES EN LA RADIOLOGÍA DEL APARATO LOCOMOTOR

La lectura de las placas del aparato locomotor debe seguir un orden, para no pasar por alto ninguna lesión. Se ha sugerido una regla nemotécnica sencilla, aunque en inglés, que se conoce como el S+ABC, cuyo significado es: A (alineación = *alignement*), B (mineralización ósea = *bony*), C (cartílago = *cartilage*) más S (partes blandas = *soft*). Cuando se incluyen varias articulaciones en una placa es importante examinarlas de forma ordenada, por ejemplo de proximal a distal. La obtención de las placas del lado contralateral en las extremidades puede ayudar a detectar ciertas anomalías.

**TABLA 9-2**  
**Imágenes anormales en partes blandas**

<b>Aumento</b>	Generalizado	Acromegalia, osteoartropatía hipertrófica Insuficiencia cardíaca, renal o hepática. Hipotiroidismo Síndrome R3SPE, distrofia simpaticorrefleja, siringomielia, AR, LES, gota, pseudogota Celulitis, oclusión linfática o venosa
	Localizado Masa aislada	Tendinitis, artritis, dedo en salchicha Tumor benigno/maligno, nódulo reumatoide, granulomas, absceso (TBC, sarcoidosis), amiloidosis, tofos, vasculitis, quistes mucoides
<b>Disminución</b>	Generalizada	Atrofia muscular. Déficit neurológico Esclerodermia
<b>Calcificación</b>	Localizada	Traumatismos, vasculitis, artropatía neuropática, esclerodactilia
	Subcutánea	Esclerodermia, hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, síndrome de Ehlers-Danlos. Traumatismo local, congelación, hematomas calcificados
	Periarticular	Enfermedad por depósito de hidroxipatita
	Bursas	Periartritis, bursitis o tendinitis calcificante. CREST
	Tendones	
	Músculo	Hematomas calcificados, dermatomiositis
<b>Aire/gas</b>	Cartílago	Cristales de pirofosfato. Pseudogota, hiperparatiroidismo, hemocromatosis, enfermedad de Wilson
	Disco	Un disco. Hallazgo frecuente sin patología asociada Depósito de cristales de pirofosfato Generalizado. Ocronosis
	Planos musculares, subcutáneo	Descartar infección por anaerobios
	Disco, articulación	Enfermedad degenerativa

AR: artritis reumatoide; CREST: esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada; LES: lupus eritematoso sistémico; TBC: tuberculosis.

## Partes blandas (tabla 9.2)

### Aumento generalizado

Es el aumento de las partes blandas en todo el cuerpo, o en un área anatómica extensa, por ejemplo toda una mano. Se produce por hiperplasia, infiltración o edema.

### Aumento localizado

Se observa alrededor de las articulaciones en presencia de sinovitis articular o tenosinovitis. El denominado “dedo en salchicha” hace referencia a la hinchazón de todos los tejidos blandos de un dedo. Puede reflejar una celulitis o una osteomielitis, si bien es característico de las espondiloartropatías en las que se produce, sobre todo por tenosinovitis.

Un aumento aislado de partes blandas, o una mayor densidad bien delimitada en tejidos blandos, puede atribuirse a diversos procesos (tabla 9.2).

### Disminución generalizada

Se observa en la atrofia muscular, por desuso en déficits neurológicos, y en las fases avanzadas de la esclerodermia, por atrofia del tejido subcutáneo.

### Disminución localizada

La provocan traumatismos, vasculitis, artropatía neuropática o esclerodactilia.

### Calcificaciones

Su localización orienta sobre su composición y enfermedad de base. Las calcificaciones periarticulares, en tendones o en bursas, suelen ser por cristales de hidroxipatita. Los cristales

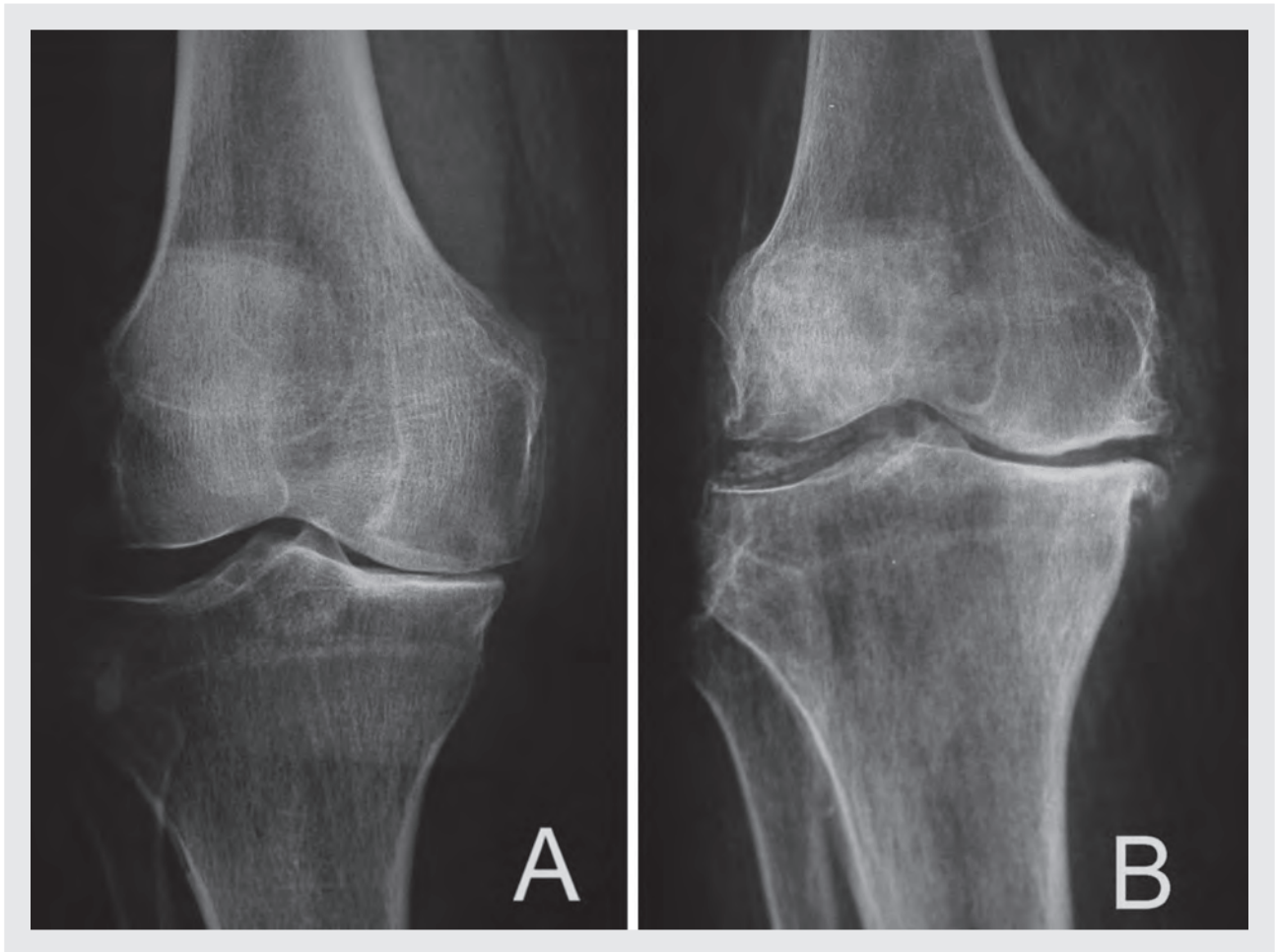
de pirofosfato suelen formar calcificaciones que dibujan el cartílago articular. Localizaciones frecuentes son la articulación tibiofemoral (fig. 9.1B), la sínfisis del pubis y el ligamento triangular del carpo. Este depósito puede ser primario o secundario a hiperparatiroidismo, hemocromatosis o enfermedad de Wilson.

### Presencia de aire/gas

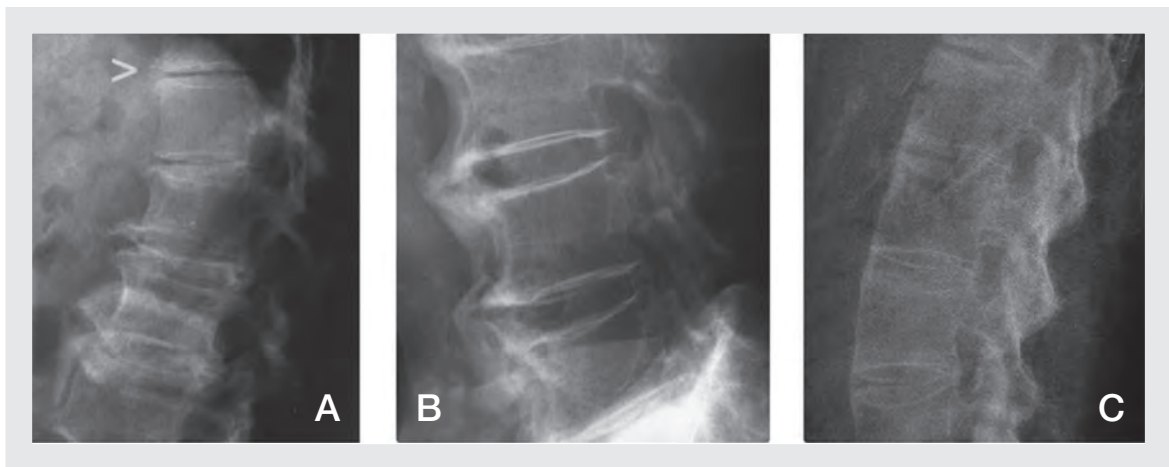
Las imágenes radiolúcidas en partes blandas, sobre todo entre planos musculares, obligan a descartar infección por gérmenes productores de gas, como *Clostridium* sp. En cambio, la presencia de radiolucencias lineales dentro de los discos vertebrales es típica de discopatía degenerativa (fig. 9.2A). También puede observarse en la artrosis de sacroilíacas o de articulaciones interapofisarias.

### Alineación

En segundo lugar se estudian las anomalías en la relación espacial entre los huesos. La articulación garantiza la correcta disposición, tanto en reposo como en movimiento, de 2 huesos adyacentes. La tracción de los tendones sobre articulaciones anormales produce alineaciones incorrectas. Por ello, alteraciones en el cartílago articular, en las carillas articulares, en la cápsula o en los ligamentos periarticulares pueden modificar la disposición adecuada de las estructuras óseas. También es necesario un equilibrio entre las fuerzas que ejercen los distintos tendones para mantener una alineación correcta. Para evitar la aparición de falsas deformidades es importante colocar correctamente la estructura a explorar. Por ejemplo, se sospecha una falsa desviación cubital de los dedos de la mano cuando el quinto dedo muestra la mayor desviación.



**FIGURA 9-1** ■ A) Gonartrosis con disminución del espacio del compartimiento interno y esclerosis subcondral. B) Gonartrosis con condrocalcinosis, disminución de espacio de compartimiento interno articular, osteofitos y esclerosis subcondral.



**FIGURA 9-2** ■ A) Artrosis de columna dorsal y lumbar con osteofitos, pérdida de altura de los discos vertebrales y aire en disco (>). B) Hiperostosis esquelética idiopática difusa. Obsérvese la separación entre la calcificación del ligamento y el cuerpo vertebral. C) Sindesmofitos en paciente con espondilitis anquilosante.

**TABLA 9-3**  
**Trastornos de alineación en articulaciones periféricas**

	Mecanismo	Deformidad	Enfermedad subyacente/asociada
<b>Mano</b>	Flexión		Dupuytren. Fascitis estenosante palmar Queiroartropatía diabética. Artrosis
	Flexión IFP	Dedo en gatillo	Artritis inflamatorias, tenosinovitis por movimientos repetitivos
	Flexión IFD	Dedo en martillo	Artritis inflamatorias, rotura tendón extensor
	Flexión IFP-extensión IFD	En ojal	Artritis inflamatoria
	Extensión IFP-flexión IFD	Cuello de cisne	Artritis inflamatoria
	Lateral. Ángulo < 180°	Desviación	Artritis inflamatorias Artrosis
<b>Pie</b>	Lateral. Carillas desplazadas	Subluxación	Artritis inflamatorias
	Flexión IFD, IFP	Martillo	Fuerzas biomecánicas Deformidades congénitas
	Dorsiflexión MTF-flexión IFP	Garra	Fuerzas biomecánicas. Deformidades congénitas
	Lateral. Desviación peroneal 1.ª FP	Hállux valgus	Anomalía del desarrollo. Fuerzas biomecánicas. Artropatías inflamatorias. Artrosis
<b>Rodilla</b>	Lateral. Desviación peroneal dedos	Desviación, subluxación	Artropatía inflamatoria
	Lateral. Ángulo externo < 180°	Genu valgum	Artritis inflamatorias, artrosis, pies planos, fractura de platillo tibial, rotura de ligamento medial
	Lateral. Ángulo externo > 180° Hiperextensión	Genu varum Genu recurvatum	Idiopático, Paget, raquitismo, artrosis, artropatía neuropática Osgood-Schlatter, artropatía neuropática, Ehlers-Danlos, rotura ligamento cruzado posterior
<b>Cadera</b>	Angulo femoral < 120°	Coxa vara	Congénita, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, AR, Paget, raquitismo, osteonecrosis, osteodistrofia renal
	Angulo femoral > 130°	Coxa valga	Idiopática, artritis idiopática juvenil, enfermedades neuromusculares

AR: artritis reumatoide; IFP/D: interfalángica proximal/distal; FP: falange proximal; MTF: metatarsofalángica.

En la tabla 9.3 se detallan los trastornos de alineación de articulaciones periféricas.

### Columna

El desplazamiento de una vértebra sobre otra hacia adelante se denomina anterolistesis, y retrolistesis cuando es hacia atrás. Si las estructuras que mantienen la relación espacial de las vértebras (ligamentos, carillas articulares, discos) se lesionan gravemente o destruyen se producen luxaciones o subluxaciones. En la AR es típica la subluxación atloaxoidea. Se observa en las proyecciones cervicales laterales dinámicas en flexión y extensión.

La alteración de la curvatura de la columna en el plano coronal se denomina escoliosis. Suele ser de causa desconocida y se inicia en la infancia. Otras causas son las neoplasias, la radiación, las displasias o los trastornos neurológicos. La cifosis es un aumento de la curvatura en la parte superior de la columna. Las etiologías más frecuentes son la congénita y las anomalías del desarrollo (Scheuermann), pero también tenemos la cifosis osteoporótica, senil o por infecciones.

### Hueso

A nivel óseo se valora si está aumentada o disminuida la mineralización y si hay erosiones (tabla 9.4). La desmineralización se produce por causas metabólicas, por aumento de la vas-

cularización (enfermedad inflamatoria) o por lesión directa (infección o tumor).

### Desmineralización generalizada

Se observa en procesos sistémicos como la osteoporosis, el hiperparatiroidismo y la osteomalacia. Se caracteriza por una disminución del grosor de la cortical y la desaparición de trabéculas en la cavidad medular. Esta adquiere un aspecto de vidrio esmerilado. En zonas de carga, las trabéculas principales se hacen más evidentes (trabéculas verticales en la columna). Su apreciación no es fácil porque se ve muy influenciada por factores técnicos. La imagen de la cortical depende menos de las circunstancias técnicas.

### Desmineralización rápida generalizada

La rapidez en la pérdida de calcio da un aspecto “apolillado” o “parcheado”.

### Desmineralización yuxtaarticular

Afecta a los extremos articulares delimitados por la cápsula respetando la diáfisis.

### Desmineralización subcondral

Consiste en la reabsorción de hueso subcondral. Por debajo de la fina cortical aparece una línea negra que refleja la ausencia de trabéculas.



**TABLA 9-4**  
**Imágenes anormales en el hueso**

**Mineralización**

<b>Disminución</b>	Osteoporosis generalizada	Osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo		
	Rápida generalizada	Distrofia simpaticorrepleja Desuso, artritis inflamatorias		
<b>Aumento</b>	Yuxtaarticular	Artritis reumatoide		
	Subcondral	Artritis infecciosa, desuso, artritis inflamatorias		
	Localizada delimitada (quistes, geodas)	Artrosis, artritis crónicas, sarcoidosis, artritis microcristalinas		
	Localizada mal delimitada	Infecciones (TBC), coccidiomucosis, tumores		
	Artritis mutilante	Artritis neuropática, quirúrgica. Artritis reumatoide, artritis psoriásica		
	Vértices localizadas	Vértices	Espondiloartropatías	
	Erosiones	Disco	Espondilitis infecciosa	
	Erosiones	Marginales	Metabólicas (gota), artritis reumatoide/psoriásica	
		Subcondrales	Artritis reumatoide/psoriásica	
	<b>Aumento</b>	Yuxtaarticular	Metabólica (gota, amiloide)	
Periostitis		Localizada	Espondiloartropatías, tumores, infecciones	
Hipertrofia		Difusa	Osteoartropatía idiopática, difusa	
		Subcondral	Artrosis	
Cortical		Paget		
Trabecular		Paget		
Inserción tendón, cápsula		Acromegalia, enfermedad por cristales de pirofosfato, espondiloartropatías		
Osteofitos		Artrosis		
		Vértices	Sindesmofitos	Espondilitis, Crohn
		Vértices	Paravertebral	Psoriasis
	Ligamento longitudinal anterior		Hiperostosis esquelética idiopática difusa	

TBC: tuberculosis.

**Erosiones**

La desmineralización subcondral en su grado extremo provoca erosiones. En la AR suelen aparecer primero en la zona limítrofe con el cartílago, son las *marginales* (fig. 9.3.B), y algo más tarde en el hueso subcondral. Tienen bordes poco nítidos. En la mano hay que buscarlas en el borde radial de las cabezas de los metacarpianos. En las espondiloartropatías pueden observarse zonas de resorción con esclerosis en las entesis (hombro, pubis, talón) y en las sacroilíacas (fig. 9.4A).

**Resorción localizada. Quistes y geodas**

Son áreas radiolucetas que aparecen en el hueso subcondral y pueden contener líquido sinovial o sinovial inflamada. Los encontramos en la artrosis, artritis crónicas, artritis por microcristales (fig. 9.3D), sarcoidosis, tuberculosis y coccidiomucosis. Ante una resorción localizada trabecular y/o cortical mal definida debe descartarse infección o tumor. La resorción del extremo distal de las interfalángicas distales es típica de la esclerodermia.

**Resorción vertebral**

La reabsorción de los vértices anteriores de las vértebras se observa en las espondiloartropatías y da lugar a una vértebra cuadrada. Cuando es el platillo el que se afecta sugiere la presencia de una espondilodiscitis, infecciosa o no. Si desaparece alguna de las estructuras de la vértebra, como un pedículo,

se debe sospechar un proceso destructivo, por ejemplo una metástasis.

**Resorción ósea. Artritis mutilante**

Es una resorción difusa conafilamiento de los extremos óseos articulares.

**Periostitis localizada**

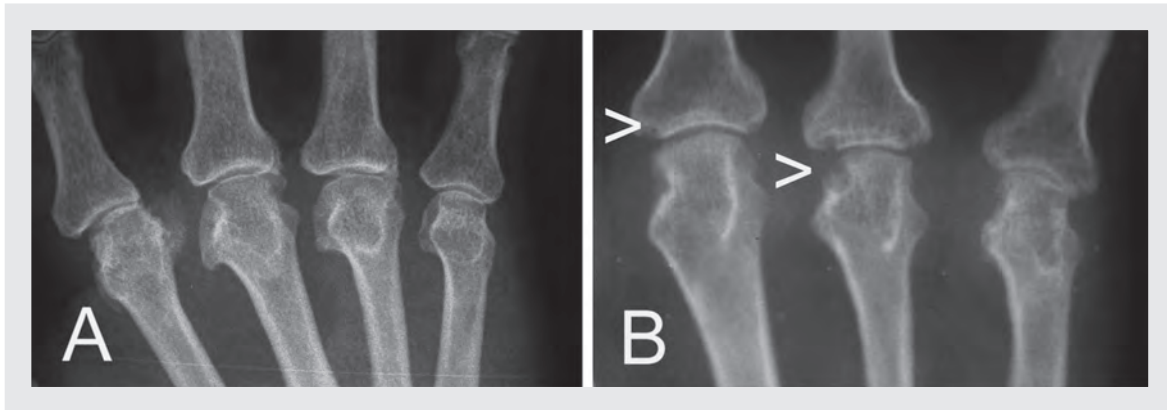
Se trata de hueso cortical neoformado que se deposita en la cara externa de la cortical. Aparece como un intento reparador en osteomielitis y tumores. En los procesos agresivos, el intento restaurador se ve abortado por la destrucción ósea y se dibujan varias capas de líneas periósticas (piel de cebolla) o incluso se separan de la cortical en dirección perpendicular. Aparece también en la artritis psoriásica o en el síndrome de Reiter en las falanges.

**Periostitis difusa**

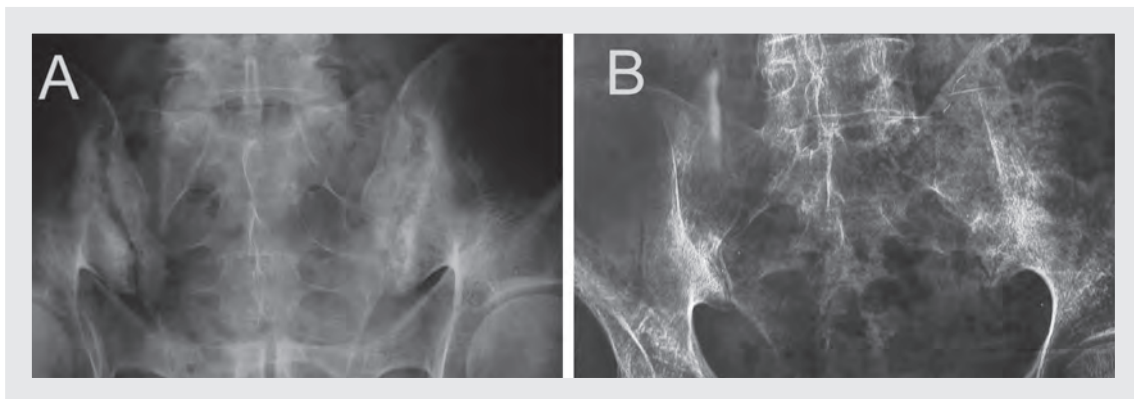
Se observa en la osteoartropatía hipertrófica, tanto en la hereditaria como en la idiopática, y en el hiperparatiroidismo.

**Hipertrofia ósea**

En la acromegalia se produce un crecimiento óseo en las zonas de inserción de tendones y cápsulas, con formación de espículas. En las falanges distales es típica la hipertrofia de los extremos distal y proximal, las espículas en esta



**FIGURA 9-3** ■ A) Artrosis en metacarpofalángicas (MTCF) en paciente con enfermedad por cristales de pirofosfato. Se observa pérdida de espacio y osteofitos. B) Artritis reumatoide. MTCF con pérdida de espacio y erosiones marginales (>). Obsérvese la ausencia de osteofitos.



**FIGURA 9-4** ■ Sacroileítis en pacientes con espondilitis anquilosante. A) Ensanchamiento del espacio articular por erosiones, bordes de la articulación mal definidos y esclerosis. B) Fusión o anquilosis articular.

localización tienden a converger al crecer en dirección contraria.

Aunque en las fases iniciales de la enfermedad de Paget predomina la osteólisis, posteriormente se produce una hipertrofia ósea, tanto cortical como trabecular. Las trabéculas tienen un aspecto tosco y están ensanchadas (fig. 9.5) en los huesos largos tubulares. En la calota craneal se produce engrosamiento de la bóveda y un aspecto moteado algodónoso. En los cuerpos vertebrales, estos cambios dan lugar a la vértebra en marco y la vértebra de marfil. En la pelvis se observan radiodensidades focales o difusas que plantean el diagnóstico diferencial con metástasis blásticas. Un aspecto que diferencia la enfermedad de Paget es el engrosamiento de las líneas ileopectínea e ilioisquiática.

#### **Esclerosis subcondral**

En la artrosis (figs. 9.1A y B), el hueso subcondral adquiere un tono más blanquecino y denso. Este fenómeno no se observa en las artropatías inflamatorias.

#### **Osteofitos**

Son excrecencias óseas situadas en el margen articular en pacientes con artrosis (fig. 9.1B). En las vértebras adoptan una

disposición horizontal (fig. 9.2A) en contraposición a la verticalidad de los sindesmofitos (fig. 9.2C).

#### **Sindesmofitos**

Son auténticos puentes óseos verticales, radiodensos y finos situados en la cara externa del anillo vertebral y que van de un cuerpo vertebral a otro (fig. 9.2C). Típicos de la espondilitis anquilosante.

#### **Osificación anterolateral de los cuerpos vertebrales**

En la hiperostosis idiopática esquelética difusa encontramos la calcificación a lo largo de la cara anterolateral de los cuerpos vertebrales, que se prolonga a lo largo del espacio intervertebral (fig. 9.2B). Se observan zonas radiolucidas en el interior de la zona calcificada adyacente al disco.

#### **Osificación de las entesis**

Se observa en las espondiloartropatías, en la hiperostosis idiopática difusa y en la enfermedad por cristales de pirofosfato.

#### **Neoformación de hueso endóstico**

Se ensancha la cortical hacia adentro, con reducción de la cavidad medular y sin alterarse el diámetro del hueso. Se sue-



**FIGURA 9-5** ■ Enfermedad de Paget. Aumento de grosor de las trabéculas en la tibia con algún foco de osteólisis y aumento de la curvatura anterior “tibia en sable”.

le producir por procesos que alteran la médula ósea como la fibrosis medular y la anemia depreanocítica del adulto. Es un signo característico de la osteopetrosis, que es una enfermedad hereditaria. A veces puede observarse una hipertrofia endóstica en las falanges distales sin que haya ninguna enfermedad de base.

### Espacio articular/cartílago

El espacio articular está ocupado por el cartílago. Cuando el primero disminuye se asume que el cartílago está alterado. Sin embargo, un espacio articular intacto no excluye que el cartílago esté dañado.

#### Aumento del espacio articular

Por hipertrofia cartilaginosa en la acromegalia. En las artritis agudas, la separación de las carillas articulares se produce por el aumento del líquido sinovial. La resorción ósea intensa que se observa en la artritis mutilante aumenta el espacio, si bien el cartílago está destruido.

#### Disminución del espacio articular

El deterioro del cartílago articular se produce en las artritis crónicas y en las infecciosas de forma más o menos rápida, dependiendo de la agresividad de la enfermedad y es responsable de la pérdida de la función articular. A medida que el proceso avanza disminuye la distancia entre las carillas articulares hasta que aparece una *anquilosis* de la articulación (fig. 9.4B).

En la artrosis, la disminución es lenta. En las grandes articulaciones de las extremidades inferiores (cadera y rodilla), la pérdida es asimétrica en contraposición a la disminución simétrica de las artritis.

## CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO RADIOGRÁFICO DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Como se ha descrito más arriba, los signos radiográficos se repiten en varias enfermedades articulares, por lo que carecen de especificidad. Para una correcta aproximación diagnóstica se valora el predominio de unos signos sobre otros, su distribución o el orden de aparición. En términos generales se distinguen 3 grandes patrones de afectación articular (tabla 9.5).

#### Patrón inflamatorio

Las erosiones y pérdida de cartílago aparecen de forma simultánea, no se observan osteofitos (fig. 9.3B). La pérdida del espacio articular es difusa. Dentro de este grupo encontramos varias entidades diferenciadas. Como más relevantes desarrollaremos con más detalle la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis infecciosa.

#### Artritis reumatoide

El área diana fundamental de la AR es la sinovial que reviste las articulaciones, bolsas y vainas tendinosas. Afecta de manera característica a las articulaciones de manos y pies de forma simétrica. En la mano, las lesiones típicas se sitúan en la muñeca, metacarpofalángicas (MTCF) e interfalángicas proximales (IFP) y en los pies en metatarsofalángicas y en caras plantar y dorsal del calcáneo. Pero también encontramos lesiones con mucha frecuencia en caderas, rodillas, tobillos, articulaciones glenohumeral y acromioclavicular, codos y columna cervical.

Las lesiones características de la AR son la osteoporosis regional o periarticular, la tumefacción fusiforme de partes blandas, las erosiones y quistes óseos marginales y centrales, la pérdida difusa del espacio interóseo y las alteraciones en la alineación.

En las primeras semanas de la enfermedad se observa aumento de las partes blandas y osteopenia yuxtaarticular. Da lugar a bandas de osteopenia que se extienden por las MTCF e IFP. La valoración, tanto de la osteopenia como del aumento de partes blandas, depende demasiado de la calidad de la técnica utilizada, lo que provoca una gran variabilidad interobservador en su apreciación. El otro signo radiográfico característico de la AR es la erosión en los márgenes de las articulaciones (fig. 9.3B). La destrucción del cartílago que

TABLA 9-5

## Características diferenciales de las principales artropatías

	AR	Artritis séptica	Artritis psoriásica	Gota	EA	Artrosis
Distribución articular simétrica	Sí	No	A veces	No	No	A veces
Aumento partes blandas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	A veces
Osteoporosis	Sí	Sí	No	No	A veces	No
Proliferación ósea	No	Irregular	Sí	Irregular	Sí	Sí
Erosiones/quistes	Sí/sí	Sí/sí	Sí/sí	Sí/sí	Sí/sí	No/sí
Pérdida de espacio/regular	Sí/sí	Sí/sí	Sí/sí	Tardío/sí	Sí/sí	Sí/no
Anquilosis	A veces	Sí	Sí	No	Sí	No

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante.

se manifiesta como pérdida del espacio articular puede ocurrir de forma simultánea a las erosiones (fig. 9.3B), aunque la relación temporal entre ambos signos es variable. En la AR, los fenómenos reparativos como esclerosis u osteofitos no son habituales.

Como fenómeno tardío encontramos trastornos de la alineación como la desviación cubital de las MTCE, las luxaciones articulares, el dedo en martillo, la deformidad en *boutonnière* y en cuello de cisne que se han comentado más arriba.

Las erosiones y la pérdida de alineación cervical de la articulación atloaxioidea son complicaciones graves de la AR, ya que pueden comprimir la médula cervical.

### Espondilitis anquilosante

Las lesiones afectan tanto a las articulaciones cartilaginosas como a las sinoviales, y a los puntos de inserción de tendones y ligamentos al hueso (entesis). Encontramos una clara predilección por el esqueleto axial, sobre todo en articulaciones sacroilíacas, interapofisarias, discovertebrales y costovertebrales.

El rasgo característico de la enfermedad es la afectación de sacroilíacas (fig. 9.4), que es simétrica y bilateral en fases avanzadas, si bien en los primeros estadios de la enfermedad puede ser unilateral y asimétrica. Las lesiones predominan en el ilion. Los cambios iniciales consisten en osteoporosis periarticular y erosiones superficiales que dan lugar a una pérdida de definición de la línea articular y del hueso subcondral. Este signo radiológico es muy sugerente de sacroileítis y no se observa en la artropatía degenerativa de sacroilíacas. En el hueso subcondral aparecen zonas focales de esclerosis. A medida que avanza la enfermedad, las erosiones pueden provocar un aumento del espacio articular (fig. 9.4A). Más tarde predomina la proliferación ósea con esclerosis y puentes óseos, que van de una superficie articular a otra hasta llegar a la fusión y anquilosis (fig. 9.4B).

En la columna encontramos alteraciones en la unión discovertebral, en las articulaciones apofisarias y costovertebrales y en las inserciones ligamentosas posteriores. En todas estas estructuras se repite el patrón de destrucción ósea (osteítis) y reacción proliferativa con esclerosis y sindesmofitos (fig. 9.2C), con clara tendencia a la anquilosis.

Se observa un aspecto cuadrado de las vértebras al erosionarse los vértices anterosuperior y anteroinferior del cuerpo

vertebral. Otras veces, nos encontramos erosiones en la unión discovertebral indistinguibles de una discitis.

La columna en caña de bambú aparece cuando hay muchos sindesmofitos que le dan un contorno ondulante. El signo de las vías del tranvía aparece por la formación de 3 líneas radiodensas verticales en la radiografía anteroposterior de columna. Se relacionan con la calcificación de los ligamentos supraespinoso, infraespinoso y de las cápsulas articulares interapofisarias.

La entesopatía de la espondilitis anquilosante provoca erosiones con proliferación ósea en el punto de inserción de tendones y ligamentos. Localizaciones típicas son la inserción de la fascia plantar o del tendón de Aquiles en el calcáneo.

Si hay afectación articular periférica, esta es asimétrica y de predominio en grandes articulaciones como hombros, caderas, rodillas y tobillos. No suele haber osteoporosis periarticular y hay una tendencia a la anquilosis articular.

### Artritis psoriásica

Se clasifica dentro de las espondiloartropatías, porque afecta tanto a las articulaciones sinoviales como a las cartilaginosas y también a la unión de tendones y ligamentos al hueso (entesis). Puede tener varios patrones distributivos, el más característico, aunque no el más frecuente, es el que afecta a las articulaciones interfalángeas distales de los dedos. En la artritis psoriásica predomina una cierta asimetría, tanto en la afectación de articulaciones periféricas como en sus manifestaciones en columna o sacroilíacas. Esta característica la distingue de la simetría de la AR, pero también de la espondilitis anquilosante, que es bastante simétrica en la afectación de sacroilíacas (fig. 9.4). Las lesiones radiográficas en las grandes articulaciones se asemejan a las que se observan en la AR.

En las articulaciones de manos y pies podemos encontrar diferencias entre ambas entidades:

- Las erosiones óseas, a semejanza de lo que ocurre en la AR, suelen empezar en las áreas marginales de la articulación, posteriormente se extienden a zonas centrales, en ocasiones de forma muy destructiva (artritis mutilante). La carilla articular proximal de las interfalángicas puede afilarse de tal manera que adquiere la forma de lápiz y proyectarse sobre la concavidad de la carilla distal. Esta imagen típica de la artropatía psoriásica recibe el nombre de signo en lápiz y copa. La reabsorción ósea que se

produce es tan importante que puede ensanchar el espacio articular. Este patrón destructivo es menos frecuente en la AR.

- La osteoporosis periarticular es típica de la AR y no de la artritis psoriásica.
- En la artritis psoriásica hay una tendencia a la fusión intraarticular, especialmente en manos y pies.
- La inflamación de los tendones en manos y pies da lugar a periostitis en metáfisis y diáfisis en la artritis psoriásica.
- En la artritis psoriásica encontramos proliferación ósea en las erosiones, tanto articulares como en las asociadas a entesitis.

Cuando afecta a la columna se producen osificaciones para-vertebrales paralelas a la superficie lateral de los cuerpos vertebrales y a los discos intervertebrales, al final pueden acabar fusionándose con la vértebra y el disco. Estas prominencias óseas se distinguen de los sindesmofitos de la espondilitis anquilosante en que son más grandes, tienen una distribución asimétrica y están al menos al principio separadas de la columna vertebral.

### Artritis séptica

El inicio clínico de la infección precede a la aparición de las lesiones radiográficas, por lo que una exploración radiográfica normal no excluye en absoluto una artritis séptica. La obtención de una radiografía basal nos ayuda a conocer si hay alguna patología previa y, de esta forma, poder hacer un seguimiento correcto del proceso y valorar mejor las posibles secuelas. Otras técnicas como la gammagrafía o la resonancia magnética son más sensibles en la detección de las lesiones iniciales.

En general, los hallazgos radiológicos que podemos encontrar son semejantes a los que aparecen en otra patología inflamatoria, sin embargo evolucionan de forma más rápida y llevan a una destrucción acelerada de la articulación, sobre todo cuando el responsable es un germen piógeno. Los hallazgos iniciales son la osteoporosis periarticular y el aumento de partes blandas. En ocasiones se delimitan líneas radiolucidas que reflejan zonas de supuración. Las erosiones pueden ser tanto marginales como centrales y provocan la desestructuración de las carillas articulares. La pérdida de la interlínea articular es difusa y puede ser rápida. También puede aparecer periostitis. Todavía, en un alto porcentaje de casos, el desenlace es la destrucción articular y eventualmente la anquilosis ósea.

En las infecciones causadas por hongos o en la tuberculosis, los cambios mencionados arriba se producen de forma más lenta. Por ejemplo, en la tuberculosis podemos encontrar erosiones marginales y osteoporosis periarticular con preservación de la interlínea articular.

La traducción de estos cambios en la columna vertebral es la disminución rápida de la altura del disco intervertebral y la pérdida de definición de la línea de los platillos subcondrales de las dos vértebras adyacentes. Posteriormente se suele apreciar una reacción esclerosa en los márgenes vertebrales en contacto con el disco y la formación de puentes óseos entre ambas vértebras.

En la infección tuberculosa, el proceso es más lento. Aparecen erosiones en los márgenes vertebrales anteriores, mientras que el disco se preserva hasta fases avanzadas. La reacción esclerosa es, en general, menos evidente que en las infecciones piógenas.

### Patrón metabólico. Gota

La entidad que con más frecuencia lo produce es la gota, aunque se puede ver en la reticulohistiocitosis, la amiloidosis o en la hiperlipidemia.

Las erosiones preceden a la pérdida del cartílago, que es un signo tardío. Son erosiones marginales o periarticulares, excéntricas, bien definidas, con márgenes escleróticos. Suelen respetar el hueso subcondral. Muchas veces, cerca de la erosión encontramos, superpuesto, un depósito de la sustancia anormal (tofo, amiloide, lípido) en las partes blandas. Los quistes intraóseos también son frecuentes. En cambio, no suele observarse osteoporosis periarticular.

### Patrón degenerativo. Artrosis, enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

#### Artrosis

Se caracteriza por la pérdida irregular y asimétrica del cartílago, que se acompaña de esclerosis del hueso subcondral y crecimiento de los márgenes óseos, que reciben el nombre de osteofitos (figs. 9.1 y 9.2A). Se observan también quistes óseos denominados geodas.

Se localiza predominantemente en las articulaciones de carga de las extremidades inferiores como la rodilla (fig. 9.1A), la cadera, primera metatarsofalángica y tarsometatarsiana, en algunas articulaciones de la mano, acromioclaviculares, esternoclaviculares y en la columna. Cuando se detecta en otras articulaciones, como el hombro o el codo, debemos pensar que el paciente realiza actividades que sobrecargan dicha articulación o en artrosis secundarias a otras patologías.

En la mano predomina en la primera MTCF y carpometacarpiana, en la trapecioescafoidea y en las interfalángicas. La afectación de otras MTCF es más rara. Si no hay antecedentes de actividad manual intensa hay que descartar una causa secundaria (fig. 9.3A) como la enfermedad por cristales de pirofosfato, la hemocromatosis o la acromegalia.

Hay una variedad de artrosis en las manos denominada artrosis inflamatoria. Se caracteriza por una clínica de inflamación, con erosiones y anquilosis como manifestaciones radiográficas. Por su distribución de predominio en interfalángicas plantea el diagnóstico diferencial con la artropatía psoriásica.

En la columna puede afectar tanto al segmento anterior constituido por el disco y los cuerpos vertebrales como al segmento posterior formado por las articulaciones interapofisarias sinoviales. En general encontramos una combinación de lesiones en ambos segmentos.

Los cambios degenerativos discales se manifiestan radiográficamente como un estrechamiento del espacio discal y esclerosis bien definida de los márgenes vertebrales (fig. 9.2A). En ocasiones aparece gas intradiscal (fig. 9.2A), que aunque

no es patognomónico, sí es característico de la degeneración discal. A veces, los discos pueden calcificarse.

En el segmento anterior podemos encontrar osteofitos, tanto en la cara anterior como en la posterior de los cuerpos vertebrales. Al principio siguen un trayecto horizontal, si bien luego crecen verticalmente y pueden fundirse con el osteofito de la vértebra adyacente (fig. 9.2A).

En el segmento posterior encontramos la artrosis típica de otras articulaciones sinoviales con estrechamiento del espacio articular, esclerosis de las carillas e hipertrofia ósea.

La enfermedad degenerativa de columna da lugar a alteraciones en la alineación de las vértebras. Entre las más comunes encontramos la anterolistesis y retrolistesis degenerativa, cifosis torácica senil y escoliosis y cifosis lumbar.

Los hallazgos de la enfermedad degenerativa de la columna los encontramos tanto a nivel cervical, como dorsal y lumbar. En la columna cervical, las lesiones tanto del disco como de las articulaciones predominan en los segmentos inferiores (C5-C6 y C6-C7).

A nivel dorsal es más frecuente en sus segmentos medios e inferiores. En la columna lumbar los cambios predominan en todos los segmentos.

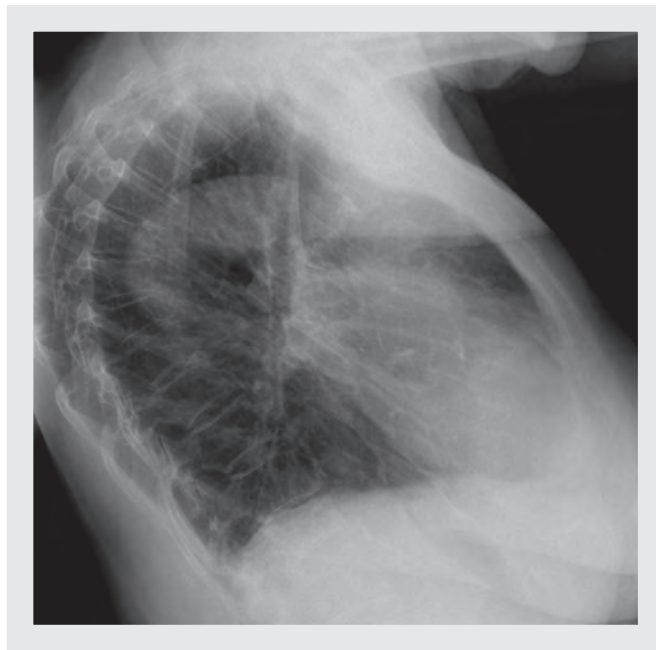
#### **Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado**

La característica radiológica de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD) es la presencia de calcificaciones intraarticulares o periarticulares y la artropatía de características degenerativas que provoca.

Los depósitos cálcicos pueden localizarse en el cartílago (fig. 9.1B), la membrana sinovial, las bolsas, los tendones, los ligamentos y las partes blandas. Para detectar calcificaciones en la enfermedad por depósitos de CPPD, la serie radiográfica a utilizar para obtener una alta sensibilidad comprende una radiografía anteroposterior (AP) de ambas rodillas, una radiografía posteroanterior de las 2 muñecas y una radiografía AP de la pelvis (sínfisis del pubis).

En la artropatía por depósito de CPPD observamos estrechamiento del espacio articular, esclerosis ósea subcondral y se forman quistes igual que en la artrosis, si bien hay unas ciertas diferencias que ayudan a distinguirla de esta, aun en ausencia de calcificaciones. Entre ellas destacan:

- Distinta localización articular. Aunque de forma similar a la artrosis afecta a las grandes articulaciones de carga como la rodilla y la cadera, también es frecuente en articulaciones como la muñeca, el codo, la glenohumeral o las MTCF que suelen respetarse en la artrosis.
- Distribución intraarticular infrecuente. Se debe sospechar que nos encontramos ante una enfermedad por CPPD cuando existe una afectación preponderante en la articulación femoropatelar de la rodilla, en la articulación astragalocalcaneoescafoidea en el tarso o en la radiocarpiana o trapecioescafoidea de la muñeca.
- Los quistes subcondrales suelen ser múltiples y mayores que en la artrosis.



**FIGURA 9-6** ■ Acuñaes vertebrales en el área dorsal media. Radiografía lateral de tórax informada como normal de una paciente con artritis reumatoide.

- Los cambios destructivos son, con frecuencia, importantes con colapso subcondral, fragmentación ósea y formación de cuerpos libres intraarticulares.
- En ocasiones se forman grandes osteofitos (fig. 9.1B), mientras que otras veces están ausentes, con independencia del resto de lesiones radiográficas.

#### **OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS VERTEBRALES**

La radiología no es una buena técnica para evaluar la disminución de densidad mineral ósea (DMO) porque tiene mucha variabilidad, es muy dependiente de la técnica radiográfica, es poco sensible y es inespecífica.

La disminución de la DMO generalizada se manifiesta radiográficamente en la columna como una disminución o desaparición de las trabéculas horizontales, que se evidencia por una acentuación de las trabéculas verticales que soportan las fuerzas de carga. La pérdida de las estructuras trabeculares provoca un realce, en forma de marco, del contorno cortical, aunque también se encuentre adelgazado. La imagen típica de la vértebra sería *un marco con estriás verticales*. Estos signos son tardíos y aparecen cuando se ha perdido un 30% de masa ósea, no son específicos de la osteoporosis y podemos encontrarlos, por ejemplo, en la osteomalacia.

La debilidad de los cuerpos vertebrales provoca el hundimiento de los platillos, con herniaciones de los discos vertebrales de los cuerpos vertebrales adyacentes; son los denominados nódulos de Schmorl.

Las fracturas vertebrales se manifiestan como deformidades del contorno vertebral, que cuando son moderadas o gra-

ves son fáciles de reconocer por radiología, pero a veces los cambios son sutiles y difíciles de interpretar. Las deformidades pueden aparecer en la parte anterior de la vértebra (deformidad en cuña), en el centro (deformidad bicóncava) o afectar a toda la vértebra (vértebra plana). Cuando detectamos una pérdida de altura de la zona afectada superior al 20% respecto a la zona posterior, nos encontramos con bastante seguridad ante una fractura vertebral. Si la deformidad afecta a toda la vértebra (vértebra plana) se debe comparar su altura respecto a las vértebras contiguas. Los aplastamientos vertebrales no son específicos de la osteoporosis y los podemos encontrar en la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo o la osteomalacia. Las metástasis óseas y los procesos neoplásicos primarios también deben descartarse, sobre todo cuando nos encontramos con una vértebra plana.

Por lo tanto, a nivel radiológico nos encontramos con 2 estadios: *a)* desmineralización, a veces denominada osteopenia radiológica, y *b)* fractura. Estos 2 estadios no se corresponden con la clasificación densitométrica de osteopenia/

osteoporosis, que es una técnica más sensible y precisa para cuantificar la DMO.

Debemos prestar especial atención a la evaluación radiográfica del tórax de nuestros pacientes, que por diversos motivos suelen tener un elevado riesgo de sufrir osteoporosis. Las fracturas vertebrales muchas veces pasan desapercibidas en los informes de las radiografías de tórax (fig. 9.6).

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Forrester DMS, Brown JC. Radiología de las enfermedades articulares. Barcelona, Salvat Editores, 1990.
- Ivorra Cortés J, Batlle-Gualda E. Medida de la progresión radiográfica en la artritis reumatoide. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2001; 2: 21-32.
- Resnick D, Kransdorf MJ. Huesos y articulaciones en imágenes radiológicas. Madrid, Elsevier, 2006.
- Resnick DWB. Bone and Joint Imaging. Philadelphia: Saunders Co., 1989.
- Taylor JAM, Resnick D. Aparato locomotor. Diagnóstico radiológico. Madrid: Marbán Libros, 2003.

## 10.1

## IMAGEN: ECOGRAFÍA EN REUMATOLOGÍA

E. NAREDO SÁNCHEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## PRINCIPIOS FÍSICOS Y TÉCNICOS

## ECOGRAFÍA CLÍNICA DEL APARATO

## LOCOMOTOR

Patología extraarticular

Patología intraarticular

## APLICACIONES DE LA ECOGRAFÍA

## EN REUMATOLOGÍA

Artritis reumatoide

Espondiloartritis

Artritis idiopática juvenil

Artrosis

Artritis microcristalinas

Conectivopatías

Vasculitis

Síndromes de partes blandas

Guía de punciones del aparato locomotor

Evaluación ecográfica del riesgo cardiovascular

## CONCLUSIÓN

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La ecografía es una modalidad de imagen no invasiva cada vez más empleada por los reumatólogos para optimizar el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes. Esta técnica ha desplegado un amplio abanico de posibilidades en el diagnóstico y la investigación de las enfermedades del aparato locomotor. La ecografía aplicada al aparato locomotor incluye el modo B o escala de grises, que aporta información morfológica sobre las estructuras anatómicas y el modo Doppler, el cual detecta flujo vascular.

La ecografía es una técnica accesible que puede realizarse en la misma consulta, lo que permite una correlación inmediata con los datos clínicos del paciente. Es inocua, relativamente económica comparada con otras técnicas de imagen, rápida en manos expertas y muy bien aceptada por el paciente; entre sus ventajas exclusivas destacan que permite el estudio dinámico-funcional de las estructuras osteomusculares y examinar múltiples articulaciones en la misma visita clínica y en repetidas ocasiones. Así, la ecografía es un valioso complemento de la evaluación clínica, ya que proporciona una mejor caracterización y un diagnóstico más exacto de los procesos reumatológicos.

Las limitaciones para la realización de ecografía en la práctica clínica incluyen el tiempo del entrenamiento requerido para realizar ecografía fidedigna (de forma orientativa, de 3 meses a 1 año según la dedicación), el coste de las máquinas (amplio rango de precios) y el tiempo de realización de la exploración (mínimo para expertos, pero prolongado para principiantes).

## PRINCIPIOS FÍSICOS Y TÉCNICOS

La técnica de la ultrasonografía o ecografía se fundamenta en la emisión y recepción de ondas sonoras de frecuencias altas, muy superiores a las audibles por el oído humano (15.000-20.000 Hz), es decir, ultrasonidos. La frecuencia de los ultrasonidos empleados para el diagnóstico médico oscila entre 3 y 25 MHz. Los ultrasonidos son emitidos por un transductor o sonda, que actúa como emisor y receptor de ultrasonidos gracias a los cristales piezoeléctricos que contiene, cuya vibración transforma la energía eléctrica en sonora y la sonora en eléctrica, respectivamente.

La transmisión del sonido requiere la presencia de materia, a diferencia de los rayos X, que pueden propagarse en el vacío. La velocidad de transmisión del sonido depende de una propiedad de cada material, proporcional a su densidad, denomi-



nada impedancia acústica. Cuando 2 materiales con diferente impedancia acústica están en contacto se produce una interfase entre ellos. Al llegar a una interfase, parte de los ultrasonidos que se propagaban por el primer material se transmiten por el segundo material mientras que el resto, los “ecos” (a ellos se le da el nombre de “ecografía”), se reflejan en la interfase y vuelven al transductor emisor-receptor. Este fenómeno se denomina reflectividad y es directamente proporcional a la diferencia de impedancia acústica existente entre los 2 materiales que forman la interfase. Los ecos generan la imagen ecográfica en escala de grises. Las estructuras que reflejan mucho los ultrasonidos son hiperecoicas o hiperecogénicas (blanco-gris claro) mientras que son hipoecoicas o hipoeecogénicas y anecoicas o anecogénicas (gris oscuro-negro, respectivamente) aquellas que los propagan mejor y los reflejan en menor o mínima cuantía. El agua es el componente del cuerpo humano que mejor transmite los ultrasonidos, por lo que da lugar a una imagen ecográfica anecoica. En general, los tejidos muy celulares, debido a su gran contenido en agua, son hipoecoicos mientras que los tejidos fibrosos son hiperecoicos. Los ultrasonidos no se propagan a través del hueso, materiales cálcicos ni el aire, por lo que se reflejan en su superficie. Debido a este fenómeno, los huesos y las calcificaciones se visualizan como líneas hiperreflectivas (muy ecogénicas), que corresponden a su superficie más próxima a la sonda.

La aplicación de la ecografía al estudio del aparato locomotor surge del desarrollo tecnológico, en la última década del siglo xx, de transductores lineales de alta frecuencia mediante los cuales se consiguen imágenes de alta resolución, con gran definición anatómica, de las regiones superficiales del cuerpo humano, donde se encuentra gran parte de las estructuras del aparato locomotor. En la actualidad, en ecografía osteomuscular se emplean generalmente frecuencias de entre 8 y 18 MHz.

Las estructuras intraarticulares son accesibles a través de las llamadas ventanas acústicas que, generalmente, corresponden a recesos sinoviales de localización variable según la articulación examinada. Estas son zonas desde donde, debido a la ausencia de hueso, los ultrasonidos penetran en el interior de la articulación y, por tanto, es posible obtener imágenes intraarticulares.

El efecto Doppler se produce por el cambio de frecuencia que sufren los ultrasonidos al incidir en células o tejidos en movimiento durante la exploración ecográfica, como la sangre en las extremidades. Inicialmente se desarrolló el Doppler pulsado o espectral, que detecta el flujo de vasos sanguíneos y lo muestra como una onda arterial o venosa. Posteriormente se desarrollaron el Doppler color (CD) y el “power Doppler” (PD) (Doppler de energía), que muestran color sobre la imagen en escala de grises. El PD es la modalidad de CD más reciente; se caracteriza porque, a diferencia del CD, que muestra el cambio medio de frecuencia que experimenta el haz de ultrasonidos, muestra este cambio en cada célula en movimiento y, por tanto, la intensidad de la señal potencialmente es mayor; además, el PD es prácticamente independiente del ángulo, a diferencia del CD. La señal de color representa el

flujo vascular en tiempo real existente en la imagen seleccionada. En la mayoría de los equipos de ecografía de gama baja y media, el PD ofrece mayor sensibilidad para detectar flujo lento en vasos pequeños que el CD convencional, pero en los de equipos de gama alta de última generación, la sensibilidad de ambos modos suele ser muy similar.

El aprendizaje y dominio de la ecografía del aparato locomotor exige un conocimiento riguroso de la anatomía topográfica para poder localizar e identificar las estructuras osteomusculares. La exploración ecográfica de rutina debe seguir una sistemática, con una combinación de barridos longitudinales y transversales de las estructuras objeto de estudio. La exploración comparativa del lado contralateral puede ser muy útil con el fin de distinguir lesiones de las múltiples variaciones anatómicas normales. Asimismo, el examen ecográfico dinámico de los tendones y músculos es obligatorio para valorar su función y movilidad.

Para optimizar las imágenes ecográficas es necesario el manejo adecuado de los parámetros de la máquina, como la frecuencia de la sonda, los focos, la ganancia, el rango dinámico y la profundidad de campo en escala de grises y la frecuencia, velocidad, filtro de pared y ganancia en la modalidad Doppler.

## ECOGRAFÍA CLÍNICA DEL APARATO LOCOMOTOR

### Patología extraarticular

#### *Tendones*

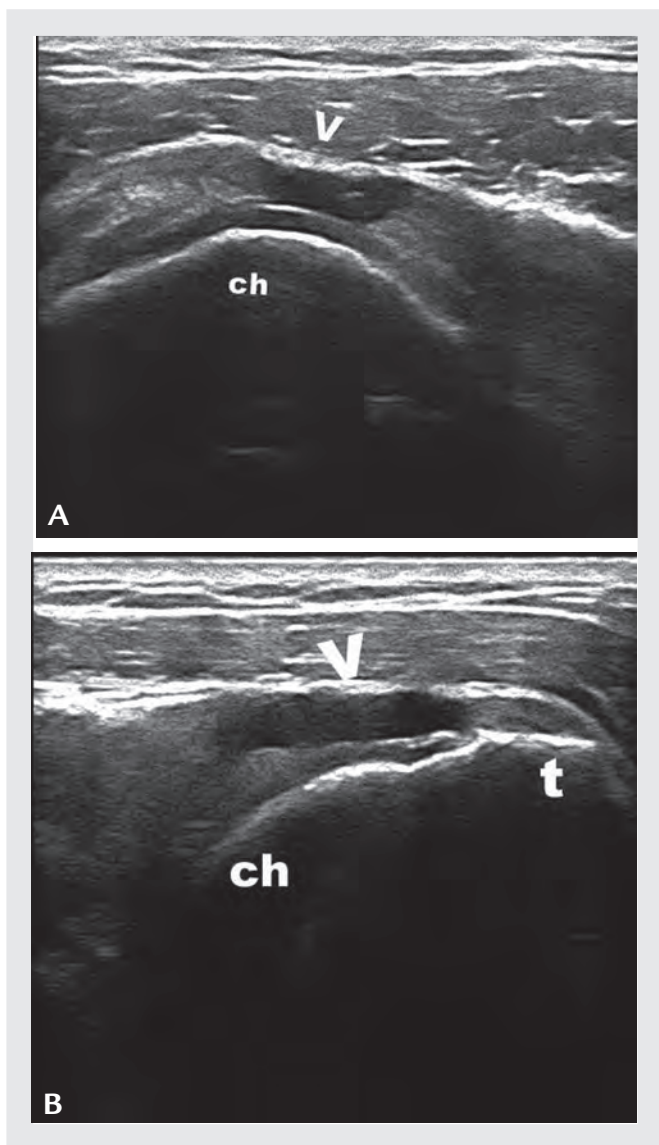
La ecografía está ampliamente considerada como técnica de elección en el diagnóstico de la patología de los tendones superficiales.

La ecografía ha demostrado validez comparada con artroscopia y/o hallazgos quirúrgicos en la detección e identificación de distintos procesos patológicos de los tendones como tendinosis, paratenonitis, tenosinovitis, entesitis, calcificación, subluxación-luxación y rotura tendinosa (figs. 10.1.1A y B). Estas lesiones identificables por ecografía pueden tener un origen degenerativo, inflamatorio o traumático y, con frecuencia, varias de ellas coexisten en un mismo tendón, por lo que su diagnóstico diferencial clínico suele ser complejo y poco preciso. La orientación pronóstica y las opciones terapéuticas, médicas o quirúrgicas, sin embargo, se benefician del conocimiento exacto de la o las lesiones existentes en el tendón patológico. La ecografía detecta también depósitos microcristalinos, habitualmente subclínicos, en el interior o alrededor de los tendones (fig. 10.1.2).

El modo Doppler proporciona información muy útil sobre la presencia de hipervascularización en las lesiones tendinosas, que es característica de procesos inflamatorios o procesos degenerativos activos.

#### *Bursas sinoviales*

Las bursitis, de etiología muy diversa (mecánica, inflamatoria, microcristalina, traumática) son causa frecuente de dolor

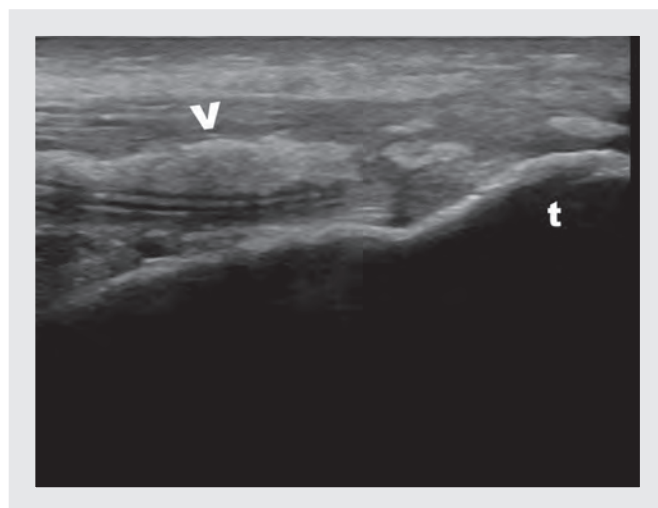


**FIGURA 10.1-1** ■ Imagen ecográfica transversal (A) y longitudinal (B) de un desgarro (área hipoeoica, cabeza de flecha) del tendón del supraespinoso. ch: cabeza humeral; t: troquíter.

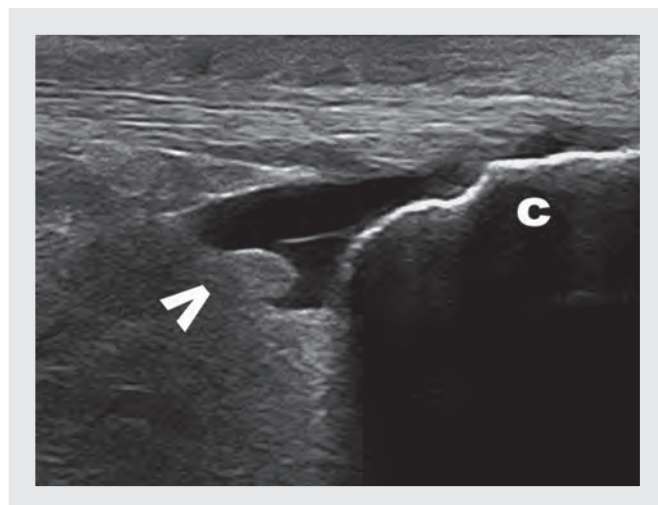
periarticular, en muchas ocasiones, difícil de distinguir clínicamente de la afectación de tendones u otras estructuras periarticulares anatómicamente próximas o de la afectación del tejido celular subcutáneo. La ecografía es la técnica idónea en la identificación de bursitis superficiales, ya que ofrece una imagen muy definida de estas y bien diferenciada de los tejidos circundantes (fig. 10.1.3).

#### Ligamentos

La exploración clínica es poco rentable en las lesiones crónicas de ligamentos, secundarias a un traumatismo antiguo, a sobrecarga o microtraumatismos de repetición o a artritis inflamatorias crónicas. La utilidad de la ecografía en el diagnóstico de lesiones, agudas y crónicas, de ligamentos superficiales se ha



**FIGURA 10.1-2** ■ Imagen ecográfica longitudinal del tendón rotuliano con depósitos hiperecoicos de microcristales (cabeza de flecha) en un paciente con gota. t: tibia.



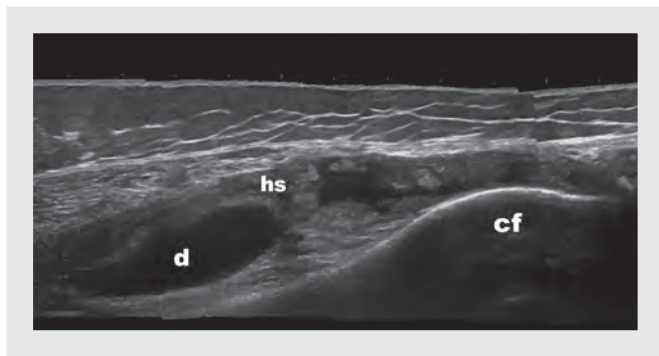
**FIGURA 10.1-3** ■ Imagen ecográfica longitudinal del tendón de Aquiles con una bursitis hipoeoica retrocalcánea (cabeza de flecha). c: hueso calcáneo.

demostrado en estudios comparativos con resonancia magnética (RM) y hallazgos quirúrgicos.

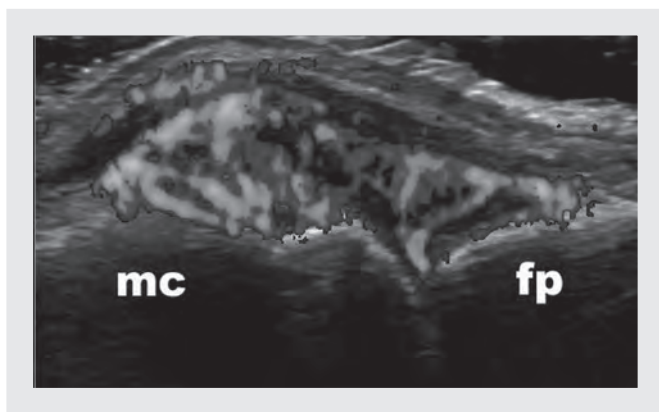
#### Músculos

Las miositis inflamatorias e infecciosas dan lugar a una imagen ecográfica inespecífica pero fácil de detectar. Por ello, cuando existe la sospecha clínica, la técnica es muy útil en la valoración de la extensión de estos procesos y en la localización de zonas musculares afectadas apropiadas para la biopsia con finalidad diagnóstica.

La ecografía ha demostrado validez diagnóstica en la detección de roturas musculares y caracterización de estas respecto a su extensión, localización y tamaño, lo cual tiene implicaciones terapéuticas. Esta modalidad de imagen es, asimismo, muy útil



**FIGURA 10.1-4** ■ Imagen ecográfica longitudinal del receso sinovial medial de la rodilla, el cual muestra sinovitis con derrame (d) e hipertrofia sinovial (hs). cf: cóndilo femoral.



**FIGURA 10.1-5** ■ Imagen ecográfica longitudinal de una articulación metacarpofalángica con sinovitis en modo B e intensa señal de Doppler. fp: falange proximal; mc: hueso metacarpiano.

para monitorizar el proceso de reparación y curación de las roturas musculares y para detectar la aparición de complicaciones como miositis osificante. La mayor ventaja de la ecografía sobre la RM es la factibilidad de realizar exámenes múltiples y periódicos en el estudio de músculos superficiales.

### **Nervios periféricos**

La ecografía aporta a la clínica la objetivación de signos patológicos de compresión nerviosa y, también, de un amplio espectro de causas extrínsecas de esta como tenosinovitis, gangliones, tumores de partes blandas, alteraciones óseas y anomalías musculares que condicionan el abordaje terapéutico. Algunas tumoraciones de nervios periféricos, como los neuromas de Morton y otras, pueden identificarse con facilidad por ecografía.

### **Huesos**

A pesar de la imposibilidad de detectar lesiones subcorticales, limitación técnica esencial a la ecografía, las corticales óseas se visualizan con alta definición. Por ello, la rentabilidad de la ecografía en la detección precoz de lesiones que afecten a la cortical ósea como fracturas ocultas a la radiología simple,

osteomielitis o infecciones protésicas está ampliamente aceptada.

## **Patología intraarticular**

### **Sinovitis**

La ecografía proporciona una visualización y, por tanto, valoración directa de la sinovitis, el fenómeno patológico primario de la artritis reumatoide (AR) y otras artritis inflamatorias en prácticamente todas las articulaciones periféricas. La ecografía permite evaluar distintos aspectos de la sinovitis: aspectos morfológicos en escala de grises como derrame e hipertrofia o proliferación sinovial (fig. 10.1.4) y flujo sanguíneo sinovial patológico mediante el modo Doppler (fig. 10.1.5).

Un número creciente de estudios publicados han demostrado la validez de la ecografía en modo B en la identificación de derrame e hipertrofia sinovial, comparada con RM con contraste y hallazgos de artroscopia. Asimismo, se ha demostrado una alta concordancia entre la evaluación de la actividad inflamatoria de la sinovial reumatoide detectada en modo Doppler (CD o PD) y por RM con contraste, lo que indica que ambas técnicas de imagen detectan, aunque de forma diferente, el mismo fenómeno sinovial. A favor de la ecografía frente a la RM destaca su considerable menor coste y la posibilidad de múltiple repetición. Además, varios estudios han comunicado una alta correlación entre el flujo sinovial detectado por Doppler y la vascularización histológica del *pannus* reumatoide.

La fiabilidad intraobservador e interobservador en la detección de sinovitis en modo B y modo Doppler ha resultado adecuada en los estudios con 2 o múltiples investigadores expertos en ecografía del aparato locomotor.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que muestran la respuesta terapéutica de los hallazgos ecográficos en modo B y modo Doppler en pacientes con AR que recibieron corticosteroides intraarticulares y fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos. Estos estudios han mostrado una reducción significativa de los parámetros ecográficos de inflamación sinovial como respuesta a un tratamiento efectivo de la enfermedad paralela a la respuesta clínica y analítica.

La ecografía ha demostrado ser más sensible que la exploración clínica en la detección de sinovitis en grandes y pequeñas articulaciones. En la práctica clínica, esto es especialmente relevante en articulaciones profundas, de difícil acceso a la palpación (cadera, hombro, tobillo). La superioridad de la ecografía sobre la exploración clínica de sinovitis, sin embargo, también es patente en articulaciones pequeñas superficiales. Así, se ha mostrado la capacidad de esta técnica para detectar sinovitis en escala de grises y señal de Doppler sinovial en pequeñas articulaciones de las manos y los pies en un alto porcentaje de pacientes con AR en remisión clínica tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos. Esta sinovitis subclínica, en particular la hipertrofia sinovial con flujo vascular detectado por Doppler, parece ser

relevante, ya que ha demostrado valor predictivo con relación a la progresión de daño estructural radiológico y reactivación de la enfermedad.

### **Cortical ósea articular**

La ecografía ha demostrado validez comparada con la tomografía computarizada, los modelos experimentales y la RM, así como buena reproducibilidad en la detección de erosiones óseas en articulaciones superficiales, diana de daño estructural temprano de la AR, como las metacarpofalángicas y metatarsfalángicas. El valor de la ecografía sobre la radiología simple, el método clásicamente empleado para detectar erosiones óseas articulares en artritis inflamatorias, es su mayor sensibilidad para detectar la presencia y progresión de estas lesiones. Esto es relevante, ya que significa que la ecografía es capaz de detectar daño estructural articular aún no visible en radiología simple, la presencia del cual es un factor de mal pronóstico que condiciona el tratamiento de la AR. Es necesario, sin embargo, diferenciar las erosiones de defectos corticales óseos fisiológicos como vasos nutricios o inserciones de ligamentos y cápsulas mediante su objetivación en los 2 planos perpendiculares y un buen conocimiento anatómico.

La ecografía detecta también osteofitos precoces, aún no visibles en radiología simple, en la artrosis.

### **Cartílago articular**

Una parte del cartílago articular de muchas articulaciones periféricas puede ser evaluado por ecografía, mediante la cual se identifican lesiones típicas de artrosis y AR o depósito de microcristales en la gota y la artropatía por depósito de pirofosfato cálcico (fig. 10.1.6).

### **Fibrocartílagos**

La ecografía tiene utilidad diagnóstica en las roturas periféricas de fibrocartílagos, quistes meniscales y depósitos microcristalinos.

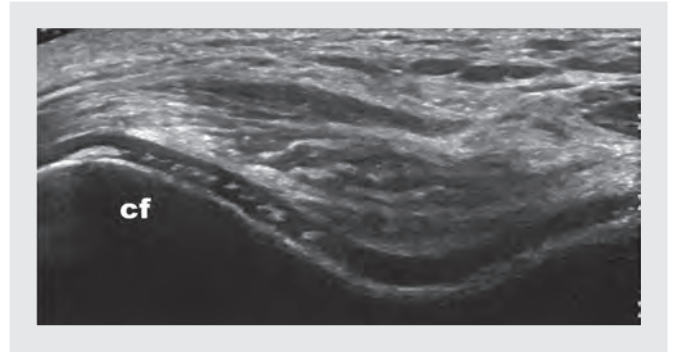
## **APLICACIONES DE LA ECOGRAFÍA EN REUMATOLOGÍA**

Las aplicaciones actuales más importantes de la ecografía en las enfermedades reumatológicas están expuestas en el cuadro 10.1.1.

### **Artritis reumatoide**

La AR y otras artritis inflamatorias crónicas generan un porcentaje muy elevado de los pacientes atendidos en la clínica reumatológica y son de mayor importancia por su gravedad, discapacidad y repercusión socioeconómica.

La ecografía permite la evaluación directa de la inflamación (hipertrofia sinovial, derrame, tenosinovitis) y del daño estructural (erosiones óseas, daño del cartílago articular, lesiones tendinosas y de ligamentos) intra y periarticulares desde el punto de vista morfológico mediante el modo B y desde el punto de vista del flujo vascular mediante el modo Doppler. Esta técnica proporciona, así, información articular añadida a



**FIGURA 10.1-6** ■ Imagen ecográfica transversal del cartílago articular femoral (banda hipoeoica) con depósitos de pirofosfato cálcico (focos hiperecoicos en el interior del cartílago). cf: cóndilo femoral.

la información clínica, de laboratorio y de radiología simple en el diagnóstico y manejo terapéutico de la AR y otras artritis inflamatorias.

La ecografía es superior a la exploración clínica en la detección de sinovitis intraarticular y de afectación inflamatoria de estructuras periarticulares como tendones (tenosinovitis, paratenonitis) (figs. 10.1.7A y B) y bursas (bursitis). El modo Doppler muestra la actividad inflamatoria sinovial, tanto clínicamente objetivable como subclínica (fig. 10.1.8), que ha demostrado ser un factor de mal pronóstico sobre desenlaces clínicos y de daño estructural en la AR. Así, esta información ofrece la posibilidad de mejorar el manejo terapéutico de las artritis inflamatorias, especialmente en pacientes en remisión clínica que, sin embargo, presentan aún sinovitis activa ecográfica. La exploración ecográfica de sinovitis en un número reducido de articulaciones, con un consumo mínimo de tiempo, se ha validado frente a la exploración articular comprehensiva, gracias a lo cual la técnica es aplicable a la práctica clínica habitual.

La capacidad de la ecografía para detectar erosiones óseas articulares en zonas anatómicas fácilmente accesibles que, a su vez, son localización de daño estructural inicial en la AR (articulaciones de las manos y los pies) supone la aplicación de esta técnica como método de detección temprana del daño estructural articular en las artritis erosivas. Asimismo, el daño estructural articular no óseo (erosiones tendinosas, rotura de tendones y ligamentos), responsable en gran medida de las deformidades y limitación funcional, también puede ser identificado precozmente por ecografía.

### **Espondiloartritis**

La ecografía en modo B detecta la afectación de las entesis periféricas, marcador patológico de las espondiloartritis (EpA), con mayor sensibilidad que la exploración clínica. La presencia de vascularización detectada por Doppler en las entesis ha demostrado un papel diagnóstico en la EpA precoz (fig. 10.1.9). En este grupo de enfermedades, la ecografía es útil, además, para evaluar la afectación inflamatoria sinovial y tendinosa periférica, el daño estructural articular periférico y la afectación cutánea en la artritis psoriásica.

**CUADRO 10.1-1****Aplicaciones de la ecografía en reumatología****Artritis reumatoide (otras artritis inflamatorias)**

- Evaluación de la actividad inflamatoria y el daño estructural articular en artritis temprana y durante su evolución
- Detección de actividad inflamatoria subclínica y daño estructural subradiológico en pacientes en remisión clínica
- Monitorización de la respuesta terapéutica
- Identificación de sinovitis en los pacientes con artralgias inflamatorias o inespecíficas con sospecha diagnóstica de artritis reumatoide u otras artritis inflamatorias
- Diagnóstico diferencial (inflamación frente a daño estructural) en la articulación periférica sintomática
- Guía de punciones e infiltraciones
- Evaluación del riesgo cardiovascular

**Espondiloartritis**

- Detección de entesitis subclínica
- Diagnóstico precoz de espondiloartritis
- Guía de punciones e infiltraciones
- Evaluación del riesgo cardiovascular

**Artritis idiopática juvenil**

- Evaluación de la actividad inflamatoria y el daño estructural articular en artritis temprana y durante su evolución
- Monitorización de la respuesta terapéutica
- Identificación de sinovitis activa en los pacientes con artralgias inflamatorias o inespecíficas con sospecha diagnóstica de artritis idiopática juvenil
- Guía de punciones e infiltraciones

**Artrosis**

- Evaluación del cartílago articular
- Detección de cambios óseos precoces
- Detección de inflamación articular
- Detección de lesiones periarticulares asociadas
- Guía de punciones e infiltraciones

**Artritis microcristalinas**

- Detección de depósitos de microcristales intra y periarticulares
- Guía de punciones e infiltraciones

**Conectivopatías**

- Detección de sinovitis subclínica
- Evaluación de la afectación cutánea en esclerodermia
- Evaluación de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren
- Detección y evaluación de inflamación muscular
- Guía de punciones e infiltraciones

**Vasculitis**

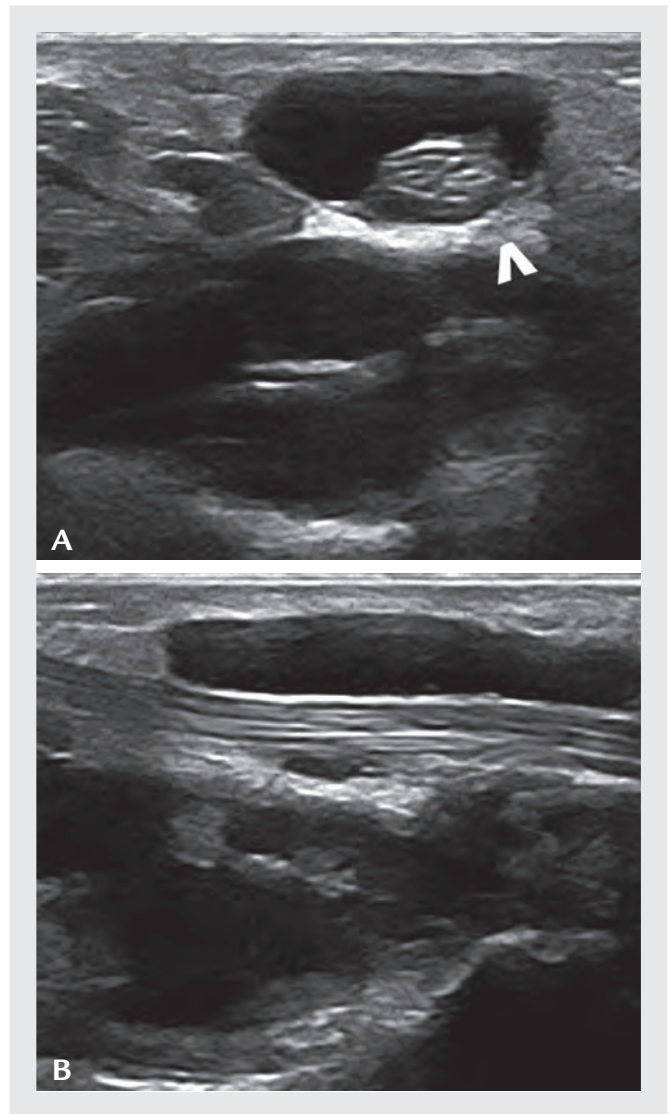
- Detección de inflamación vascular

**Síndromes de partes blandas**

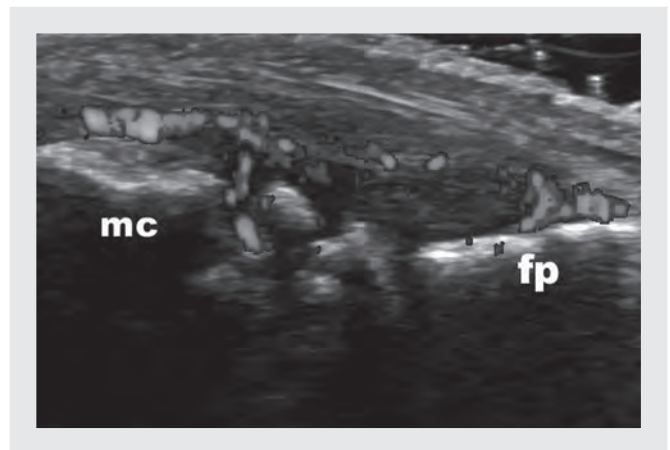
- Identificación anatómica de las lesiones
- Diagnóstico diferencial entre síndromes de partes blandas: estructura afectada y tipo de lesión
- Síndromes de atrapamiento de nervios periféricos
- Guía de punciones e infiltraciones

**Artritis idiopática juvenil**

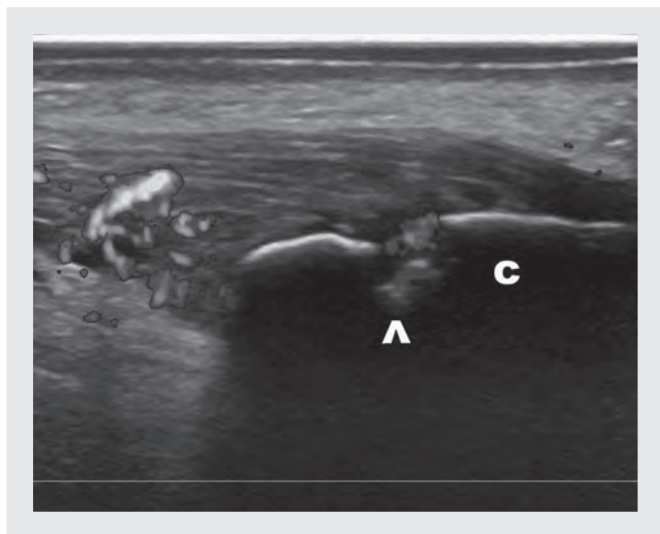
Tal como ocurre en adultos, la ecografía aporta a la clínica una evaluación más objetiva de los procesos peri e intraarticulares en los niños. La ecografía es más sensible que la exploración clínica en la detección de sinovitis y entesitis y también detecta sinovitis subclínica en niños con artritis idiopática juvenil (fig. 10.1.10). Asimismo se ha utilizado para monitorizar la respuesta terapéutica en esta enfermedad. Todas las ventajas de la práctica de la ecografía en adultos son aplicables a



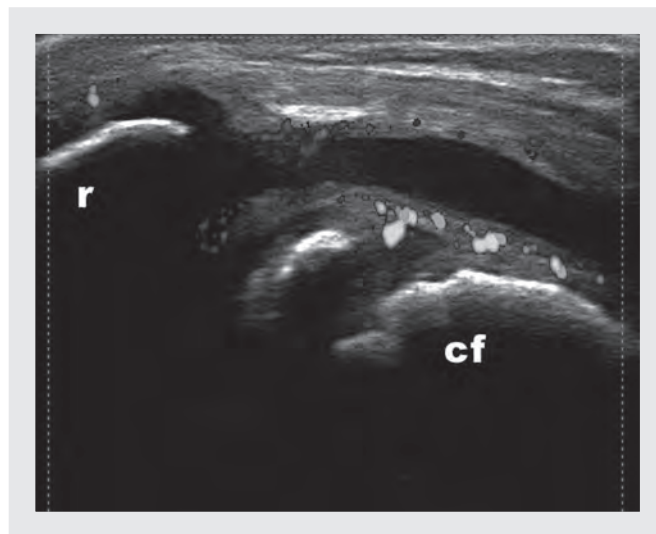
**FIGURA 10.1-7** ■ Imagen ecográfica transversal (A) y longitudinal (B) de una tenosinovitis (ensanchamiento hipoeoico de la vaina sinovial) del tendón flexor radial del carpo (cabeza de flecha).



**FIGURA 10.1-8** ■ Imagen ecográfica longitudinal de una articulación metacarpofalángica con sinovitis subclínica. fp: falange proximal; mc: hueso metacarpiano.



**FIGURA 10.1-9** ■ Imagen ecográfica longitudinal del tendón de Aquiles que presenta entesopatía en modo B (engrosamiento hipoeoico) y señal de Doppler en la entesis (cabeza de flecha) y en el cuerpo del tendón. c: hueso calcáneo.



**FIGURA 10.1-10** ■ Imagen ecográfica transversal del recesso medial de la rodilla de un niño, el cual presenta sinovitis (distensión hipoeoica) y señal de Doppler en las paredes sinoviales del recesso. cf: cóndilo femoral; r: rótula.

la población infantil. Además, la realización de ecografía no requiere sedación del niño.

### Artrosis

La artrosis es la enfermedad más prevalente del aparato locomotor. Por su inocuidad, sencillez y bajo coste, la ecografía es una modalidad de imagen idónea para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con artrosis. La ecografía permite, en las articulaciones artrósicas de las extremidades, la detección de osteofitos más precoz que la radiología simple, la evaluación de la integridad o lesión y grosor del cartílago articular, la detección de la actividad inflamatoria sinovial y de alteraciones asociadas en las estructuras periarticulares (fig. 10.1.11). La detección ecográfica de sinovitis en el paciente con artrosis es muy frecuente, se ha asociado con mayor dolor, ha sido utilizada para monitorizar los efectos terapéuticos de algunos fármacos y se considera un factor independiente de peor pronóstico evolutivo en estos pacientes. La ecografía complementa el estudio del paciente con artrosis tras el recambio protésico, ya que ayuda a detectar complicaciones del procedimiento quirúrgico como infecciones o desplazamiento protésico.

### Artritis microcristalinas

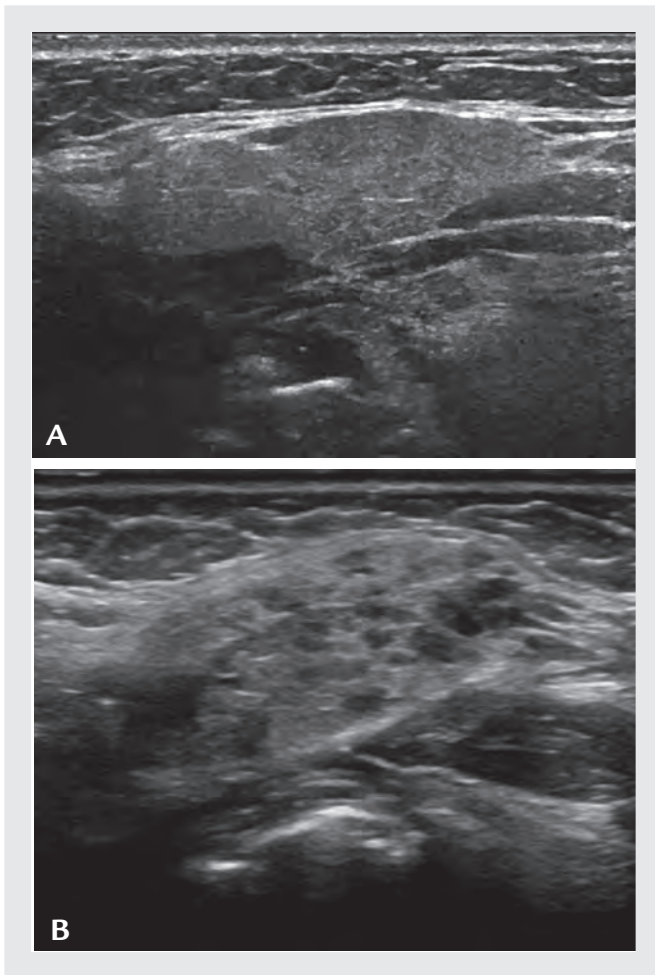
La ecografía detecta depósitos de microcristales intraarticulares (sinoviales, en el cartílago articular) y periarticulares en articulaciones sintomáticas y asintomáticas característicos de la gota y otras artropatías microcristalinas. Por ello, la ecografía se emplea como ayuda diagnóstica, ya que proporciona imágenes muy específicas del depósito articular de los distintos tipos de microcristales y, además, localiza y guía la punción de los depósitos más accesibles para su confirmación microscópica. Asimismo, esta modalidad de imagen muestra inflamación sinovial clínica y subclínica en estas enfermedades.



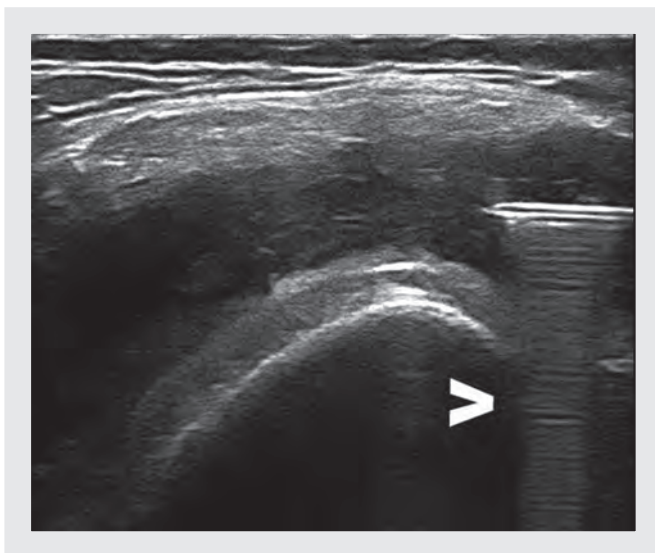
**FIGURA 10.1-11** ■ Imagen ecográfica longitudinal de una articulación interfalángica proximal de la mano con artrosis, la cual muestra osteofitos (cabezas de flecha) y sinovitis (s). fm: falange media; fp: falange proximal.

### Conectivopatías

La ecografía se emplea en la detección de inflamación articular poco expresiva clínicamente o subclínica en el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren. La ecografía de glándulas salivales, parótidas o submaxilares detecta diferentes grados de la afectación de estas en el síndrome de Sjögren (figs. 10.1.12A y B). Asimismo, la ecografía y la modalidad de la sonoelastografía tienen una aplicación potencial, aun en investigación, en la evaluación de la piel en la esclerodermia. En la polimiositis y la dermatomiositis, la ecografía detecta inflamación muscular inespecífica, lo que puede ser útil para seleccionar el músculo más afectado accesible para la biopsia diagnóstica.



**FIGURA 10.1-12** ■ Imagen ecográfica longitudinal de una glándula submaxilar normal (A) y patológica en síndrome de Sjögren (B).



**FIGURA 10.1-13** ■ Punción guiada por ecografía de una sinovitis de rodilla. La aguja se visualiza hiperecólica con el artefacto de reverberación (cabeza de flecha), propio de los metales.

### Vasculitis

El CD puede emplearse para detectar la inflamación de la pared vascular en las vasculitis. Los signos ecográficos de vasculitis presentan alta especificidad y aceptable sensibilidad. Estos hallazgos de imagen se pueden encontrar en arterias craneales, como la temporal en la arteritis de células gigantes (ACG) y también en arterias extracraneales en esta y otras vasculitis. El CD es, por tanto, una herramienta diagnóstica complementaria a la clínica en algunas vasculitis como la ACG, así como una ayuda valiosa para seleccionar el tramo arterial más afectado de las arterias temporales y, por tanto, con más rentabilidad diagnóstica para la biopsia en la ACG.

### Síndromes de partes blandas

Los síndromes de partes blandas engloban los procesos patológicos locales, no sistémicos, que afectan a tejidos periarticulares incluyendo tendones, ligamentos, bursas y nervios periféricos. La ecografía en los síndromes de partes blandas permite el diagnóstico diferencial anatómico y funcional y ayuda en las decisiones terapéuticas sistémicas o locales. La evaluación ecográfica en estas localizaciones complementa considerablemente el estudio clínico, pero requiere el dominio de la anatomía regional. La exploración ecográfica dinámica de las diferentes estructuras es imprescindible en estos pacientes para obtener la máxima rentabilidad diagnóstica.

### Guía de punciones del aparato locomotor

La aplicación de la ecografía como guía en la aspiración diagnóstica (líquido, depósitos de microcristales, masas sólidas o líquidas) o infiltración terapéutica, extra o intraarticular, en el aparato locomotor es de máxima utilidad en la práctica clínica (fig. 10.1.13). La biopsia sinovial también puede realizarse de forma sencilla y muy poco cruenta mediante punción guiada por ecografía. Estos procedimientos son asépticos, seguros, sencillos y rápidos. La ecografía permite, en primer lugar, confirmar el diagnóstico clínico y, así, la indicación de aspiración o infiltración (derrame articular, tenosinovitis, bursitis, etc.). Tanto las agujas como los fármacos que se emplean en las infiltraciones terapéuticas son visibles por ecografía. El éxito en el alcance del objetivo con la aguja y en la aspiración de líquido o la colocación de la medicación en el sitio anatómico decidido es muy superior con guía ecográfica que usando referencias anatómicas externas. Las inyecciones que precisan la colocación intraarticular segura del fármaco, como la sinoviortesis radioisotópica en las artritis inflamatorias o la viscosuplementación en la artrosis, se benefician especialmente de la guía ecográfica.

### Evaluación ecográfica del riesgo cardiovascular

La evidencia científica acerca del aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AR y otras artritis crónicas ha motivado que varias sociedades científicas hayan recomendado la medición ecográfica rutinaria del espesor de las capas íntima-media de la pared de la arteria carótida como marcador subrogado, válido y no invasivo, de aterosclerosis subclínica.

El aumento del espesor íntima-media de la carótida común evaluado por ecografía ha demostrado en numerosos estudios ser un factor predictivo de ambos, aterosclerosis subclínica y episodios cardiovasculares, relacionado, pero también independiente, de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en diferentes poblaciones de AR precoz y AR de larga duración. En algunos estudios, la supresión de la inflamación en pacientes con AR tratados con fármacos biológicos ha mostrado un papel protector frente al desarrollo de aterosclerosis y episodios cardiovasculares.

## CONCLUSIÓN

La ecografía es una modalidad de imagen incorporada a la reumatología clínica como método diagnóstico de muchos procesos, de evaluación de la inflamación y daño articular y de ayuda en las decisiones terapéuticas y tratamientos locales.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bruyn GAW, Moller I, Klauser A, Martinoli C. Soft tissue pathology: regional pain syndromes, nerves and ligaments. *Rheumatology* 2012; 51: vii22-5.
- Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, Van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 804-14.
- Collado P, Ceccarelli F, Jousse-Joulin S. Role of ultrasound in the assessment of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: vii10-2.
- D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara k, Salliot C, Judet O, Chimenti MS et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1433-40.
- Iagnocco A, Naredo E. Osteoarthritis. Research update and clinical applications. *Rheumatology* 2012; 51 Suppl 7: vii2-5.
- Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1522-8.





# IMAGEN: RESONANCIA MAGNÉTICA, TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y GAMMAGRAFÍA

J. USÓN JAEGER

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### PRINCIPIOS FÍSICOS, CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS E INCONVENIENTES

Resonancia magnética  
Tomografía computarizada  
Gammagrafía

#### APLICACIONES E INDICACIONES CLÍNICAS

Resonancia magnética  
Tomografía computarizada  
Gammagrafía

### ENFERMEDADES ARTICULARES

INFLAMATORIAS  
Artritis reumatoide  
Espondiloartritis  
Artrosis

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La radiología convencional y la ecografía del aparato locomotor son hoy, sin duda alguna, las técnicas de imagen más empleadas en reumatología clínica. La resonancia magnética (RM) ha supuesto un notorio avance en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas. Es más, ha desplazado a la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía, limitando estas dos técnicas a aplicaciones concretas o cuando no se dispone de RM. Sin embargo, la RM es una herramienta cara con un tiempo de exploración largo y todavía poco accesible.

A la hora de solicitar una de estas pruebas de imagen, el clínico debe tener varias cuestiones presentes. Primero, estas pruebas complementan la historia y la exploración clínica del paciente y por ello se deben emplear solo para ayudar a tomar una decisión diagnóstica y/o terapéutica. Segundo, dependiendo del proceso patológico en cuestión, la prueba a escoger debe obedecer al criterio científico que incluye la validez, la discriminación y la factibilidad.

Actualmente “la imagen”, y concretamente la RM y la ecografía, ayudan al reumatólogo más allá que para establecer un diagnóstico morfológico. Ayudan a diagnosticar, monitorizar y pronosticar precozmente diferentes artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartritis.

El autor de este capítulo pretende que el lector interesado en las enfermedades médicas del aparato locomotor conozca

las aplicaciones diagnósticas de la RM, la TC y la gammagrafía en la rutina clínica.

## PRINCIPIOS FÍSICOS, CARACTERÍSTICAS, VENTAJAS E INCONVENIENTES

### Resonancia magnética

El principio físico de la RM se basa en las propiedades magnéticas del núcleo atómico. Los protones nucleares de los átomos de hidrógeno tienen un movimiento continuo de giro sobre sí mismos (SPIN) y generan un pequeño campo magnético. En presencia de un campo magnético externo, potente y constante creado a través de un imán (se mide en Teslas) los protones adquieren orientaciones a favor del campo magnético o en contra del campo magnético. A continuación, se aplica una energía externa de pulsos de radiofrecuencia y los núcleos captan esta energía cambiando su orientación y vector magnético. Cuando se detiene los pulsos de radiofrecuencia, los núcleos se sitúan nuevamente en su estado basal y liberan energía (relajación). Esta energía liberada, que es un impulso de radiofrecuencia, se denomina señal y se mide en tiempos T1 y T2. T1 es el tiempo necesario para que los protones se relajen de su dirección longitudinal y T2 es el tiempo necesario para que los protones se relajen de su dirección transversal. La señal es detectada por el escáner de RM, que por un

TABLA 10.2-1

**Intensidad de la señal en resonancia magnética de los diferentes tejidos osteomusculares según secuencia**

Tejido	T1	T2	STIR
Líquido sinovial	I	B	B
Grasa	B	B	O
Cartilago	I	I-O	I
Músculo	I-B	O-I	O
Disco intervertebral	O-I	I-B	B
Tendón	O	O	O
Ligamento	O	O	O
Médula ósea	I	O-I	O
Hueso/calcio	O	O	O

I: intermedio (isointenso); B: brillante (hiperintenso); O: oscuro (hipointenso); STIR: *short-tau inversion-recovery*.

procesamiento informático genera la imagen. La diferencia entre unas secuencias y otras depende del tipo de pulsos de radiofrecuencia empleados y el tiempo que hay entre ellos. Existen muchísimas secuencias, de las cuales cabe destacar las secuencias de supresión grasa (STIR [*short-tau inversion-recovery*] y FAT-SAT [saturación grasa]), que disminuyen la señal grasa de la médula ósea, el tejido subcutáneo, el interfascial y el intermuscular aumentando la sensibilidad de la RM para detectar edema óseo de origen inflamatorio, infiltrativo o traumático, así como inflamación articular y tendinosa. En la tabla 10.2.1 se describe la señal de los tejidos del aparato locomotor según secuencia T1, T2 y supresión grasa STIR. Las imágenes de RM son como mapas anatómicos extensos y en varios planos.

En ocasiones se emplean contrastes, compuestos de gadolinio, para caracterizar mejor una lesión determinada. Es necesario emplear contraste para distinguir correctamente la hipertrofia sinovial del líquido articular. También en patología tumoral permite diferenciar edema y necrosis en la zona tumoral.

La artrografía por RM (artro-RM) consiste en inyectar directamente el contraste en la articulación (arteriografía directa). Se utiliza para estudiar patología del fibrocartilago y los ligamentos.

La RM no visualiza bien tejidos que contienen aire, hueso y calcio. Es una técnica excelente para el estudio de partes blandas como músculos, tendones, ligamentos, bolsas sinoviales, articulaciones, médula espinal, médula ósea, discos intervertebrales o fibrocartilagos. Detecta lesiones óseas precoces, no visibles por radiología convencional como edema óseo, fracturas de estrés, necrosis avascular y erosiones.

En general, la RM está contraindicada en pacientes portadores de materiales ferromagnéticos como marcapasos cardíacos, neuroestimuladores, clips, *coils*, etc., y en la mujer embarazada.

### Tomografía computarizada

La TC utiliza radiaciones ionizantes X. Consiste en un tubo emisor de rayos X que gira alrededor del paciente y unos detectores situados en el lado opuesto que recogen la radiación que atraviesa al paciente. La información se envía a un ordenador

que integra y reconstruye la información y la presenta como una imagen morfológica en el monitor. El plano de la imagen es paralelo al eje longitudinal del cuerpo y se obtienen cortes sagitales y coronales. En la TC multidetector o helicoidal el tubo de rayos X gira de forma continua sin invertir su movimiento, mientras la camilla se desplaza con el paciente a través del plano de rotación del haz de la radiografía. Las imágenes de la TC multidetector poseen una mayor resolución espacial que la TC y reconstruye la imagen en los 3 ejes del espacio obteniendo imágenes tridimensionales (voxel). La atenuación de la intensidad del haz de rayos X al atravesar los tejidos se expresa de forma numérica en una magnitud llamada unidades de Hounsfield (UH) por cada centímetro y para cada tejido que atraviesa. Así, los tejidos más densos, como el hueso que absorbe más cantidad de rayos, tienen una elevada UH.

La TC es la mejor técnica para estudiar el hueso. Visualiza mal las partes blandas pero mejor que la radiografía y peor que la ecografía y la RM. Es más sensible que la radiografía en la detección de calcificaciones, aire y grasa. La TC irradia al paciente (no se puede usar en la mujer embarazada) y requiere conocer la localización concreta que hay que estudiar (no permite rastreos). Los objetos metálicos artefactan la exploración.

### Gammagrafía

La gammagrafía es una técnica de imagen funcional de medicina nuclear que informa sobre el metabolismo óseo y tejidos blandos. Emplea un radiofármaco (isotopo inestable con una molécula biológicamente activa) intravenoso como el tecnecio-99 metaestable-metileno de difosfato o de hidroximetileno de difosfato (los más usados en patología articular) que se fija en los huesos mediante quimioabsorción en los cristales de hidroxiapatita. Mediante una gammacámara se detectan las radiaciones gamma y posteriormente se genera la imagen que representa la distribución del radiofármaco en los tejidos. Las imágenes gammagráficas se adquieren en 3 fases. La fase angiográfica representa la perfusión arterial (en forma de bolo); la fase vascular representa el flujo venoso (en los primeros minutos) y la fase ósea, el metabolismo óseo (a las 2-4 h). En la fase angiográfica y vascular se puede detectar una hipervascularización del hueso o procesos inflamatorios de los tejidos blandos. Cuando hay un aumento de recambio óseo (metástasis ósea osteoblástica) o un descenso de recambio óseo (metástasis ósea osteolítica) en la fase ósea se observa una imagen hipercaptante o hipocaptante, respectivamente. El hueso joven en desarrollo frecuentemente muestra hipercaptación.

Técnicas de medicina nuclear más recientes como SPECT (*single photon emission computed tomography*) y PET (*positron emission tomography*) llevan la palabra "emission", que significa que las radiaciones gamma detectadas se originan en el interior del cuerpo. La SPECT genera imágenes con una órbita de 360° en los 3 planos del espacio y mejora la resolución espacial y el contraste respecto a la gammagrafía ósea. En la PET, los radioisótopos emiten positrones que anihilan con el electrón para formar 2 radiaciones gamma para generar las

imágenes en 4 dimensiones. Actualmente, en muchos servicios de medicina nuclear acoplan la SPECT o la PET a la TC e incluso a la RM (técnicas híbridas o duales), lo cual mejora la localización e interpretación y, por ello, el uso clínico de la medicina nuclear. Estas técnicas nucleares, al emitir radiaciones, no pueden usarse en la mujer embarazada.

## APLICACIONES E INDICACIONES CLÍNICAS

En el cuadro 10.2.1 se muestra la mejor técnica de imagen que hay que utilizar por proceso patológico médico del aparato locomotor.

### Resonancia magnética

Si bien la RM visualiza de forma excelente las lesiones de partes blandas, raramente se emplea para confirmar la sospecha clínica de tendinosis, entesopatía, tenosinovitis, rotura tendinosa, bursitis, rotura muscular, gangliones, porque actualmente la técnica más coste-efectiva es la ecografía (v. capítulo 10.1). No obstante, se emplea la RM cuando no se dispone de ecografía o si la exploración ecográfica no es concluyente y el resultado morfológico condiciona la manera de tratar al paciente.

La RM es más sensible que la exploración clínica y la radiografía e igual que la ecografía para diagnosticar sinovitis en un paciente con sospecha clínica de inflamación articular de cualquier origen. La ventaja clara de la ecografía frente a la RM es la posibilidad de estudiar muchas articulaciones en una sesión; no emplea contraste y ayuda a guiar la aguja intraarticular para el estudio del líquido sinovial y/o para realizar una infiltración intraarticular. La RM es la mejor técnica de imagen para diagnosticar sinovitis villonodular y amiloidosis. Los depósitos de hemosiderina en sinovitis villonodular muestran una intensidad de señal baja en T1 y T2 (fig. 10.2.1). Los depósitos de amiloide en la membrana sinovial y la cápsula dan una señal baja en T1 e intermedia en T2. Otra indicación importante de la RM articular es para descartar la presencia de osteomielitis y/o absceso en pacientes con artritis séptica. En estadios precoces de la condromatosis sinovial, en los que todavía no se ha producido la osificación, la RM puede diferenciar la sinovial endondromatosa de otras sinovitis con derrame articular.

La RM es más sensible que la TC y la gammagrafía ósea para detectar necrosis avascular. La necrosis avascular afecta más frecuentemente la cabeza femoral, la cabeza humeral y los cóndilos femorales. El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano mejoran el pronóstico funcional de la articulación. Por ello, ante la sospecha clínica de necrosis avascular con radiografía convencional normal es perceptivo realizar una RM de la articulación dolorosa (fig. 10.2.2). También la RM es la técnica de imagen de elección para diagnosticar la osteocondritis, donde hay una lesión tanto del hueso subcondral como del cartílago articular. La condromalacia rotuliana se visualiza muy bien con la RM y ha demostrado una buena correlación con los 4 grados descritos por artroscopia.

### CUADRO 10.2-1

#### Técnica de imagen recomendada por proceso patológico médico del aparato locomotor

##### Resonancia magnética

- Infiltración neoplásica ósea
- Fractura osteoporótica reciente
- Osteomielitis
- Discitis
- Afectación inflamatoria de la articulación atloaxoidea
- Miositis infecciosa
- Necrosis avascular
- Sinovitis villonodular
- Rotura de menisco, ligamentos cruzados de rodilla
- Condromalacia rotuliana
- Hernia de disco
- Sospecha de espondilitis: sacroilíaca y columna

##### Tomografía computarizada

- Extensión de condromatosis sinovial
- Abscesos/artritis infecciosas en articulaciones complejas
- Cuerpos libres intraarticulares
- Fracturas radiológicamente ocultas
- Guía punción

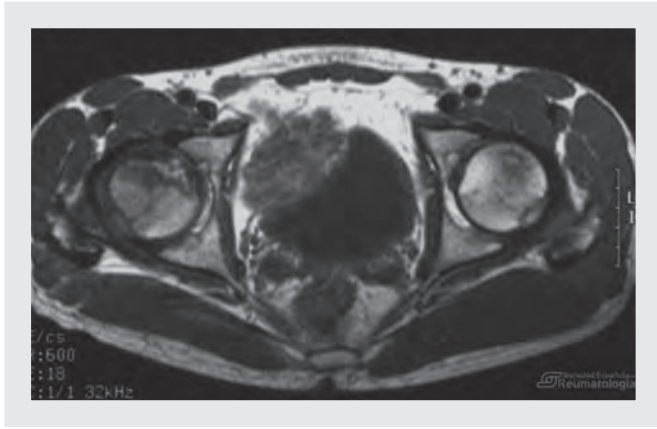
##### Gammagrafía

- Dolor regional complejo tipo II
- Extensión enfermedad de Paget
- Extensión de metástasis óseas



**FIGURA 10.2-1** ■ Sinovitis villonodular de rodilla: imagen de resonancia magnética sagital potenciada en T2. Sinovitis con señal heterogénea con los focos hipointensos de hemosiderina. Quiste de Baker multilobulado.

La RM es de elección para el diagnóstico morfológico de las lesiones intraarticulares, como la rotura y degeneración de menisco y la rotura de los ligamentos cruzados de rodilla, y de la lesión de fibrocartílagos y ligamentos en diferentes articulaciones periféricas. En muchas ocasiones se precisa de un



**FIGURA 10.2-2** ■ Osteonecrosis de caderas: imagen de resonancia magnética axial potenciada en T1 de caderas. En zona anterior de cabeza femoral derecha existe una línea hiperintensa rodeada de un área hipointensa. La cabeza femoral izquierda muestra una señal heterogénea.



**FIGURA 10.2-3** ■ Hernia cervical: imagen de resonancia magnética sagital potenciada en T2 de columna cervical. Se observa una hernia cervical extruida C5-C6 que produce impronta medular con cambio de señal intramedular.

estudio de artro-RM con inyección de gadolinio intraarticular, sobre todo si se sospecha de inestabilidad glenohumeral. En las rodillas, se ha elaborado un sistema de graduación por RM de la lesión de menisco (grado 1, 2 y 3) que correlaciona las imágenes con los cambios histológicos de los meniscos. Comparada con la artroscopia, la sensibilidad de la RM para diagnosticar roturas de menisco oscila entre el 85 y el 100%.

La RM casi ha reemplazado a la TC en el estudio rutinario de discopatía degenerativa, infecciones, traumatismos, neoplasias y enfermedades medulares de la columna vertebral. En la valoración de la hernia discal, la RM ha demostrado ser más sensible que la TC en el estudio de las de localización cervical y dorsal (fig. 10.2.3). La interpretación de las imágenes obtenidas ha de ser muy cautelosa, siempre buscando la correlación clínica con la imagen. Con la edad aparecen cambios morfológicos del disco asintomáticos. Tanto el tamaño como la forma de la hernia no se relacionan con la gravedad o la cronicidad de los síntomas. Hay discrepancia en cuanto a la correlación clínica con la presencia de fisuras anulares en discos intervertebrales en RM. La protrusión anular difusa es cuando un disco sobresale circunferencialmente de forma concéntrica sobrepasando el borde vertebral; es hernia contenida cuando el núcleo sobresale focalmente del margen vertebral pero no de los ligamentos y hernia extruida cuando el material nuclear atraviesa completamente el anillo hasta el espacio epidural.

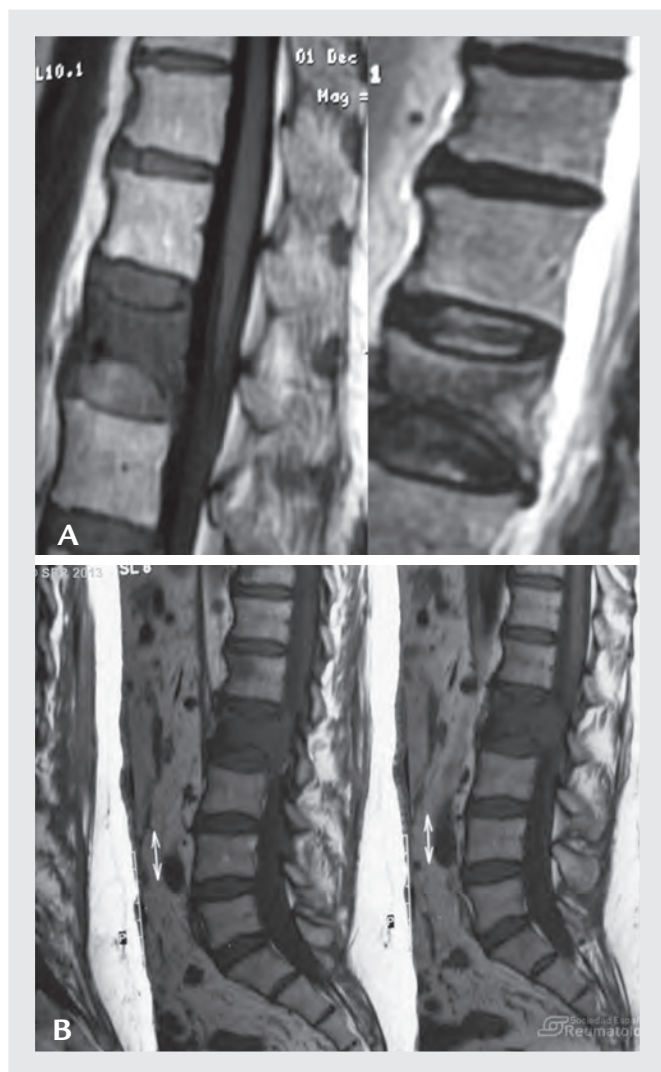
En el canal estrecho su diagnóstico no depende tanto de las dimensiones del canal óseo como de la cantidad de espacio extradural que persista en un determinado nivel. La elección de RM o TC depende de la sospecha etiológica causante de la estenosis.

En las fases iniciales de la discitis infecciosa, la RM es más sensible que la radiografía convencional y la TC y más específica que la gammagrafía ósea, con intensidad de señal alta en T2 en el hueso y en el espacio discal. Posteriormente aparece irregularidad de la cortical y masa de partes blandas. A diferencia de la infiltración neoplásica, en la discitis hay una pérdida de la altura del disco que evoluciona a la destrucción y que suele afectar a las 2 vértebras adyacentes, la superior y la inferior.

En cuanto a la valoración de una fractura vertebral, la RM aporta información valiosa tanto para diferenciar la fractura osteoporótica aguda de la crónica, como la fractura benigna (osteoporótica) de la maligna. La fractura osteoporótica aguda muestra una señal aumentada en T1 y normal en T2. En las fracturas patológicas puede haber aumento de partes blandas con alteración de la señal en el cuerpo vertebral y en los elementos posteriores (fig. 10.2.4).

La RM muscular evidencia exquisitamente la anatomía muscular. En general, las alteraciones musculares en RM son muy sensibles pero poco específicas y por ello es fundamental conocer la clínica y, en especial, si el proceso es agudo o crónico. En las miositis inflamatorias agudas hay un aumento de señal en T2 debido a la inflamación y al edema muscular.

La RM se emplea para el estudio de tumores musculoesqueléticos benignos y malignos. En los tumores de partes blandas, la ecografía y la RM han sustituido a la TC, ya que



**FIGURA 10.2-4** ■ Fractura benigna (A) y fractura maligna (B). Imagen de resonancia magnética sagital de la columna. Metástasis óseas en L2 con invasión medular hiposeñal en T1 y T2 (B).

permiten evaluar mejor la localización, el tamaño y su relación con nervios, aponeurosis, vasos, etc., aportando incluso datos que apoyan la sospecha de malignidad. La RM es la mejor técnica para estudiar la extensión de la lesión y, actualmente, mediante técnicas funcionales y metabólicas de RM, se pueden caracterizar mejor los tumores malignos así como estudiar las recidivas posteriores a tratamiento.

### Tomografía computarizada

La TC del aparato locomotor se usa principalmente para estudiar diferentes lesiones óseas. Visualiza muy bien las articulaciones complejas en radiología, como la sacroilíaca, la subtalar y la esternoclavicular. Ayuda a estudiar enfermedades congénitas como la coalición tarsal, la anteversión femoral y la torsión tibial.

Cuando la radiografía en prono de ambas sacroilíacas no es concluyente para sacroileítis, la TC ayuda a caracterizar lesiones estructurales como las erosiones intraarticulares típicas.



**FIGURA 10.2-5** ■ Enfermedad de Paget. Gammagrafía ósea de cuerpo entero: hipercaptación poliostótica con afectación excepcional de la diáfisis del radio derecho.

Si se sospecha clínicamente la presencia de una fractura que no se ve, como las fracturas de acetábulo, la TC con reconstrucción volumétrica es la técnica de elección. Se emplea para valorar la extensión de la osteocondromatosis sinovial, de las lesiones osteocondrales, e identifica cuerpos libres intraarticulares.

La TC es útil para descartar abscesos de partes blandas, pared torácica, mediastínicos y abdominales. Evalúa bien la extensión de la infección y sirve como guía de punción en cualquier localización.

La TC está especialmente indicada para valorar metástasis óseas cuando la gammagrafía muestra captaciones patológicas, mientras que la RM es más sensible, por detectar infiltraciones medulares muy precozmente.

### Gammagrafía

La gammagrafía detecta procesos no visibles por radiología convencional como metástasis, fracturas de estrés, dolor regional complejo tipo II, necrosis avascular y osteomielitis. Pero es una técnica poco específica. Se puede usar para el diagnóstico de lesiones ocultas radiológicas como el osteoma osteoide y la fractura de estrés; la detección de metástasis y el estudio de extensión de las lesiones óseas neoplásicas; el estudio de la patología infecciosa articular en combinación con otros radio-trazadores, y para el estudio de la patología metabólica ósea, como en el estudio de extensión de la enfermedad de Paget (fig. 10.2.5).

## ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS

Sinovitis, tenosinovitis, bursitis, entesitis, edema óseo (osteítis) y periostitis son procesos inflamatorios reversibles, mientras que la erosión ósea, los osteofitos, la necrosis ósea, la degene-

ración del cartílago y la rotura tendinosa son procesos irreversibles debidos a daño estructural. Todas las enfermedades reumáticas inflamatorias articulares comienzan por inflamación y, posteriormente, si no se diagnostican correctamente y/o se tratan adecuadamente, se siguen de un deterioro estructural.

### Artritis reumatoide

Hasta hace muy poco, la radiología convencional ha sido la única técnica empleada para diagnosticar y para evaluar el daño y la progresión articular. La RM detecta precozmente las alteraciones inflamatorias y es mucho más sensible que la radiología convencional. La RM con gadolinio en imágenes potenciadas en T1 ha mostrado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73% para la identificación precoz de la sinovitis del carpo y metacarpofalángicas en la AR.

Además, la presencia de edema óseo tiene un valor predictivo del 86,1% para el desarrollo de AR. Por ello, los recientes criterios de clasificación AR del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism de 2010 incluyen la ecografía y la RM de la muñeca y la mano como herramienta diagnóstica de sinovitis cuando la exploración clínica es dudosa. La presencia de edema óseo en las articulaciones de la muñeca y los dedos predice a largo plazo la progresión estructural radiológica. La RM es sensible y reproducible y, por ello, se puede usar para monitorizar la inflamación articular y la destrucción ósea en pacientes en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y/o terapia biológica. Sin embargo, en la práctica diaria —por su accesibilidad y bajo coste— se emplea la ecografía en modo B y modo Doppler, reservando en la actualidad la RM para los ensayos clínicos. Si se sospecha de sinovitis atlantoaxial, la mejor técnica de imagen es la RM con contraste. La TC visualiza muy bien las erosiones óseas, pero no tiene utilidad clínica. Actualmente no se emplea ni la gammagrafía ósea ni la PET de imagen nuclear para el diagnóstico clínico de inflamación articular.

### Espondiloartritis

La RM detecta la inflamación en las articulaciones sacroilíacas y en las vértebras mucho antes de que aparezcan lesiones

radiológicas. La inflamación se observa como edema óseo o también denominado osteítis. La incorporación de la RM para el diagnóstico de sacroileítis mejora la sensibilidad y la especificidad de los criterios diagnósticos previos para las espondiloartropatías. La TC estudia mejor las alteraciones estructurales de la articulación sacroilíaca y la columna vertebral que la radiografía y la RM. En particular, la erosión intraarticular o entesítica cuando la radiografía no es concluyente. La gammagrafía de la articulación sacroilíaca no es específica de sacroileítis inflamatoria y actualmente está en desuso.

### Artrosis

La artrosis es un diagnóstico clinicorradiológico. Con la radiografía se valora indirectamente el cartílago articular mediante la disminución o pinzamiento del espacio articular y los osteofitos pequeños que no se encuentran en el plano de incidencia del rayo X no se visualizan. La RM detecta alteraciones del cartílago y los osteofitos en el aspecto medial de la rótula y en el compartimento femorotibial medial de rodillas dolorosas en pacientes > 50 años con radiografía de rodillas normal. Están en desarrollo técnicas de RM para valorar el volumen total del cartílago, el espesor del cartílago y la calidad de la composición de la matriz cartilaginosa. Asimismo, se espera que esta última ayude a diagnosticar precozmente la artrosis. En la rutina clínica se emplea la RM para diagnosticar lesiones asociadas (osteonecrosis, osteocondritis, sinovitis villonodular y roturas de menisco y ligamentosas) en pacientes con artrosis.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Østergaard M, Lambart M, Grassi W. Imaging modalities in rheumatic diseases. En: Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia, Elsevier, 2013; 830-69.
- Resnick D. Bone and joint imaging. Philadelphia, WB Saunders, 2005.
- Roth TD, Buckwalter KA, Choplin RH. Musculoskeletal computed tomography: current technology and clinical applications. *Semin Roentgenol* 2013; 48: 126-39.
- Stoller DW. Magnetic resonance imaging in orthopaedics and sports medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- Van der Laken CJ, Huisman MH, Voskuyl AE. Nuclear imaging of rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 787-804.

# Sección 3 Evaluación del paciente con

EDITOR - ALEJANDRO BALSA CRIADO

## S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 11 MONOARTRITIS
- 12 POLIARTRITIS
- 13 DOLOR RAQUÍDEO
- 14 DOLOR ARTICULAR EN MIEMBROS SUPERIORES
- 15 DOLOR EN MIEMBROS INFERIORES
- 16 NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO
- 17 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 18 MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS





## MONOARTRITIS

P. VELA CASASEMPERE

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## ABORDAJE DEL PACIENTE: LA HISTORIA CLÍNICA

Cronología

Edad y sexo

Localización

Antecedentes epidemiológicos

Antecedentes familiares

Otros datos complementarios

## EXAMEN FÍSICO

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Artrocentesis y examen del líquido sinovial

Radiología convencional

Laboratorio

Otras técnicas de imagen

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON MONOARTRITIS

## PUNTOS CLAVE

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Cualquier proceso inflamatorio agudo que sucede en una única articulación se denomina “monoartritis”. La membrana sinovial inflamada da lugar a un aumento en la producción de líquido sinovial (LS) y a la presencia de dolor, tumefacción, impotencia funcional, hipertermia y eritema, en mayor o menor cuantía dependiendo de diferentes factores, como el proceso causal, la articulación afectada o de factores del propio individuo. La tumefacción articular no siempre tiene una causa inflamatoria: otros procesos pueden producir manifestaciones clínicas muy similares y han de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial (tabla 11.1).

Una monoartritis puede aparecer en cualquier articulación sinovial, si bien es más frecuente en ciertas localizaciones, como rodillas, tobillos, carpos o codos. La forma de presentación puede ser aguda o bien la inflamación puede permanecer durante días: cuando se prolonga durante 6 semanas o más, se denomina crónica. Es útil tener presente que toda artritis crónica comienza siendo “aguda”.

## ABORDAJE DEL PACIENTE: LA HISTORIA CLÍNICA

## Cronología

Es importante establecer la cronología de los síntomas. Un inicio muy abrupto —de horas o pocos días, con enrojeci-

miento, calor, aumento llamativo del volumen de la articulación y dolor e impotencia funcional— orienta hacia una causa infecciosa o microcristalina. Ha de tenerse en cuenta que son muy frecuentes los episodios de artritis microcristalinas desencadenados por otros procesos agudos, como la cirugía, o durante un ingreso hospitalario debido a una neumonía o una hemorragia digestiva. El hecho de haber presentado episodios previos similares orienta también en este sentido. Las lesiones de menisco o ligamentosas, si bien pueden cursar con derrame articular y discretos signos inflamatorios, suelen tener un claro origen traumático. Otras lesiones, como las fracturas por insuficiencia, pueden aparecer de forma aguda y sin trauma aparente, pero suelen cursar con dolor de características mecánicas (con el movimiento o la carga, mejorando en reposo). En ocasiones, una monoartritis puede constituir la forma de comienzo de un proceso inflamatorio crónico, como la artritis psoriásica, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante. Las infecciones fúngicas o por micobacterias suelen tener un curso prolongado e indolente.

## Edad y sexo

La edad y el sexo pueden ofrecer alguna pista. En niños y jóvenes no es esperable una artritis microcristalina, siendo las causas más probables las virales, las sépticas o la forma de inicio de una enfermedad inflamatoria crónica. Las mujeres jóvenes premenopáusicas presentan gota solo de forma excepcional; sin embargo, las artritis por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD) no son infrecuentes.

**TABLA 11-1**  
**Principales causas de derrame articular**

Causa inflamatoria	Causa no inflamatoria
<b>Frecuentes</b>	
Microcristalinas: urato monosódico, pirofosfato cálcico dihidratado Infecciosas: virus, bacterias, hongos, micobacterias	Artrosis Traumatismo o sobreuso Fractura de estrés intra o periarticular Lesión interna: rotura de menisco, plica Hemartrosis
<b>Menos frecuentes</b>	
Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal Artritis idiopática juvenil Artritis psoriásica Artritis reumatoide Artritis reactivas Conectivopatías (lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo)	Necrosis ósea avascular Cuerpo intraarticular
<b>Raras</b>	
Infecciosas: enfermedad de Lyme Por simpatía (osteomielitis, tumor óseo) Sarcoidosis Microcristalinas: apatita, oxalato cálcico Fiebre mediterránea familiar Enfermedad de Still Hidrartritis intermitente Vasculitis Enfermedad de Behçet	Amiloidosis Osteoartropatía hipertrófica Sinovitis villonodular pigmentada Sinovitis por cuerpo extraño Metástasis sinoviales

## Localización

La localización puede sugerir ciertas etiologías más frecuentes. La artritis de la primera metatarsofalángica (“podagra”) es característica de la gota, pero no es en absoluto la única causa posible, por lo que no debe prescindirse del resto de exploraciones complementarias: especialmente la artrocentesis diagnóstica. La rodilla y la muñeca son localizaciones frecuentes de las artritis por cristales de PPCD (“seudogota”), diagnóstico que siempre debe confirmarse mediante la detección de los cristales con el estudio microscópico del LS.

## Antecedentes epidemiológicos

Entre los antecedentes epidemiológicos tienen enorme importancia: *a*) un cuadro catarral o el contacto con personas que hayan presentado enfermedades exantemáticas (orienta a un origen viral); *b*) la ingesta de productos lácteos no higienizados, aunque muy infrecuente hoy día, debe hacer descartar una brucelosis, y *c*) la presencia de síntomas sistémicos (diarrea, uretritis, exantema o uveítis), que alerta de una artritis reactiva. Los principales factores de riesgo de artritis séptica son: ser portador de prótesis de cadera o rodilla; haber presentado una infección cutánea; haber tenido una intervención quirúrgica articular reciente; presentar una artritis reumatoide; tener una edad > 80 años, y ser diabético. El consumo de fármacos por vía intravenosa (i.v.) o haber llevado un catéter i.v. son factores predisponentes de infección en articulaciones poco frecuentes, como la esternoclavicular. Es importante pre-

guntar si ha habido contactos sexuales de riesgo que pueden orientar a una gonococia.

## Antecedentes familiares

Algunos antecedentes familiares, como la presencia en familiares cercanos de enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide o gota, son de especial interés.

## Otros datos complementarios

Entre otros antecedentes personales que hay que investigar se incluyen: el uso de ciertos fármacos, como las tiazidas; la existencia previa de hiperuricemia o cólicos renoureterales, o presentar psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o hipertiroidismo. La presencia de ciertos síntomas asociados —fiebre, lesiones cutáneas, dolor e inflamación en los lugares de inserción de tendones, fascias y ligamentos (entesitis) o el dolor axial o glúteo— puede aportar importantes claves en el diagnóstico.

## EXAMEN FÍSICO

El primer paso de la exploración será confirmar la presencia de artritis, excluyendo otras causas de dolor articular con origen en tejidos periarticulares (como las tendinitis o bursitis), o en estructuras alejadas (como el dolor irradiado al hombro de origen pleural). La exploración física ha de ser completa, incluyendo la piel, los ojos y los sistemas cardíaco, pulmonar

y neurológico; el aparato locomotor también debe explorarse de forma global, incluyendo articulaciones axiales, periféricas y entesis.

La presencia de lesiones cutáneas o mucosas tiene un importante valor: las aftas orales, si bien frecuentes en la población general, pueden sugerir la presencia de enfermedad de Behçet, artritis enteropática, síndrome de Reiter, o lupus eritematoso sistémico. Las aftas genitales orientan hacia la enfermedad de Behçet, y la balanitis circinada y la queratodermia blenorragica son muy sugerentes de síndrome de Reiter. En la piel se pueden hallar lesiones características de la psoriasis que indican la necesidad de explorar zonas poco visibles —como el cuero cabelludo, el pliegue interglúteo o la zona umbilical— que en ocasiones son las únicas afectadas. La detección de tofos hace muy plausible el diagnóstico de gota. Los nódulos subcutáneos son característicos de la artritis reumatoide, y el eritema nodoso puede verse en las artritis enteropáticas y en la sarcoidosis. La presencia de pápulas vesiculopustulosas debe hacer pensar en una artritis gonocócica. La presencia de patología ocular orienta a espondiloartropatía, síndrome de Reiter o una enfermedad de Behçet, siendo menos frecuente en la artritis reumatoide.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En general pocas pruebas son necesarias al comienzo de la enfermedad, pudiendo ampliarse si la evolución del paciente lo exige.

### Artrocentesis y examen del líquido sinovial

Es una técnica poco invasiva, con escaso riesgo si se lleva a cabo en condiciones de asepsia rigurosa, fácil tras un adecuado entrenamiento y de una enorme rentabilidad, ya que permite establecer el diagnóstico de certeza en un elevado número de ocasiones. Es inexcusable no efectuarla a todo paciente que presente derrame articular. En articulaciones profundas, como las de las caderas o las sacroilíacas, puede realizarse bajo guía de ecografía o tomografía computarizada (TC).

El examen macroscópico es inmediato (durante o tras la extracción); simplemente observando el aspecto del LS en la propia jeringuilla. El grado de transparencia o turbidez orienta hacia un problema mecánico o inflamatorio respectivamente, siendo más turbio a mayor contenido de leucocitos. La presencia de líquido hemático tras una artrocentesis no traumática puede deberse a una contusión o a un trastorno de coagulación. El examen microscópico permite la identificación de cristales. Tanto los de urato monosódico (UMS) como los de PPCD son fácilmente distinguibles y diferenciables con un mínimo entrenamiento. El primer examen debe realizarse con microscopio óptico de luz ordinaria que —al ser diferente la morfología de ambos tipos de cristal (aciculares los cristales de UMS y romboidales o con forma de barras cortas o cuadrados los de PPCD)— permite el diagnóstico en la mayoría de ocasiones. A veces es de ayuda el uso de un microscopio con luz polarizada, pero ha

de tenerse en cuenta que, con mucha frecuencia, los cristales de PPCD no son birrefringentes y, por tanto, no van a ser detectados si solo se emplea la luz polarizada. Nunca se ha de olvidar que infección y cristales pueden coexistir en un mismo líquido.

El recuento celular es de relativa ayuda. Si bien los textos clásicos clasifican el LS —dependiendo de su celularidad— en mecánico (< 2.000 células/ $\mu$ l), inflamatorio (> 2.000 células/ $\mu$ l) y séptico (> 50.000 células/ $\mu$ l), no es infrecuente encontrar artritis sépticas con menor celularidad y, a la inversa, artritis de causa inflamatoria no infecciosa (como las microcristalinas, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y el síndrome de Reiter) con celularidades > 50.000 células/ $\mu$ l.

Para que la concentración de glucosa sea valorable, es de crucial importancia procesar el LS de forma inmediata tras su extracción; especialmente aquellos líquidos muy celulares donde el consumo de glucosa por parte de las células es rápido e intenso. Los valores próximos a cero son muy indicativos de la presencia de artritis séptica.

La tinción de Gram y el cultivo son siempre necesarios; puede ser conveniente solicitar cultivos de LS en medios especiales (micobacterias, hongos, gonococo). Ante sospecha de artritis infecciosa, es obligado realizar hemocultivos, cultivos de orina, orofaringe, cérvix, uretra y otras posibles fuentes distantes, ya que el cultivo del LS va a ser positivo solamente en un 10-25% de artritis gonocócicas y en un 50-75% de las no gonocócicas.

### Radiología convencional

Aunque es de poca utilidad en procesos agudos, donde generalmente tan solo se observará un aumento de partes blandas, puede servir para excluir ciertas etiologías, así como de base para futuras comparaciones. La radiología convencional puede poner de manifiesto lesiones osteolíticas, tumores óseos, osteocondritis, disminución del espacio articular, erosiones o geodas características de la artrosis, líneas de fractura, signos de necrosis aséptica, calcificaciones peri e intraarticulares, cuerpos extraños o condromas. En caso de sospecha de artritis por cristales de PPCD resulta útil la proyección anteroposterior de rodillas, pelvis (sífnisis del pubis) y carpos (ligamento triangular del carpo) para valorar la presencia de calcificaciones articulares (condrocalcinosis). Si se sospecha una espondiloartritis, la proyección anteroposterior de pelvis permite valorar las articulaciones sacroilíacas y descartar una sacroileítis.

### Laboratorio

Se debe solicitar hemograma completo con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica sanguínea elemental, sistemático de orina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y coagulación. La serología viral permitirá el diagnóstico de artritis frecuentes, como las asociadas a parvovirus B19, hepatitis B, hepatitis C o rubéola. La determinación de factor reumatoide, anticuerpos antipéptido citrulinado, anticuerpos antinucleares o HLA-B27, se realizará solamente tras descartar las causas más habituales.

## Otras técnicas de imagen

### Ecografía

La ecografía se utiliza especialmente en el estudio de la cadera para asegurar la presencia de derrame articular y facilitar la artrocentesis. En la rodilla permite confirmar la presencia de un quiste poplíteo. En manos expertas, establece la presencia de tenosinovitis, roturas tendinosas y colecciones periarticulares.

### Tomografía computarizada

La TC puede confirmar osteocondritis, fracturas de estrés, focos de osteomielitis, abscesos periarticulares y cuerpos extraños.

### Gammagrafía ósea con tecnecio 99

Es útil para localizar osteomielitis, fracturas o tumores no observados con la radiología convencional.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética es de especial utilidad para diagnosticar precozmente procesos intraóseos como la necrosis aséptica o las fracturas de estrés, así como lesiones intraarticulares en ligamentos o meniscos. Permite además valorar las partes blandas, siendo muy útil en el diagnóstico de patologías poco frecuentes como la sinovitis villonodular pigmentada, donde el depósito de hemosiderina en los macrófagos sinoviales origina zonas heterogéneas de disminución de señal en las secuencias potenciadas en T2 muy características.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La monoartritis se debe diferenciar de condiciones que simulan artritis, como la afectación de tejidos periarticulares (edema, abscesos, celulitis, paniculitis), estructuras yuxtaarticulares (fascitis, bursitis, tendinitis, miositis) e intraarticulares (ligamentos, osteomielitis, fracturas). Es importante ser cuidadoso y evitar ciertos errores muy frecuentes que pueden llevar a situaciones de riesgo para el paciente (cuadro 11.1).

## TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON MONOARTRITIS

La presencia de inflamación aguda en una articulación siempre debe considerarse una urgencia y, si existe una sospecha razonable de que se trata de una artritis séptica, el paciente debe ser hospitalizado. En la figura 11.1 se muestra un algoritmo de actuación que puede ayudar a orientar el proceso diagnóstico y evitar, en muchas situaciones, exploraciones complementarias innecesarias.

En las artritis por microcristales, el primer objetivo será mejorar los síntomas inflamatorios como el dolor y la incapacidad funcional. Pueden emplearse antiinflamatorios no esteroideos, corticoides (15-30 mg/día de prednisona por vía oral durante 3-4 días; por vía parenteral en caso de que el paciente

### CUADRO 11-1

#### Errores frecuentes en el abordaje de una monoartritis

- Confundir un problema periarticular con un origen intraarticular (p. ej., bursitis olecraneana en codo, bursitis prepatelar en rodilla)
- Descartar gota sin examen del líquido sinovial, por presentar el paciente normouricemia en el momento del episodio agudo (es frecuente que el valor de ácido úrico en sangre sea bajo en el momento de una crisis aguda)
- Diagnosticar como "gota" un episodio de artritis aguda por tener el paciente hiperuricemia o historia de esta, sin realizar examen del líquido sinovial (se pueden encontrar valores elevados de ácido úrico en sangre coexistiendo con otras patologías)
- Descartar una artritis séptica por hallar cristales (de UMS o PPCD) en el examen microscópico del líquido sinovial (pueden coexistir cristales e infección)
- Etiquetar como séptica una monoartritis por el hecho de que el paciente presente fiebre (es frecuente la fiebre coincidiendo con un ataque de gota o pseudogota, mientras que puede estar ausente en pacientes con artritis séptica). No realizar estudio de cristales del líquido sinovial puede generar un ingreso hospitalario innecesario, con riesgos para el paciente (pruebas, riesgo de infecciones nosocomiales, toxicidad por fármacos administrados) y un elevado gasto sanitario evitable
- Iniciar antibioterapia empírica antes de realizar artrocentesis y cultivo del líquido sinovial (enmascarará el resultado de los cultivos dificultando el manejo del paciente)

PPCD: pirofosfato cálcico dihidratado; UMS: urato monosódico.

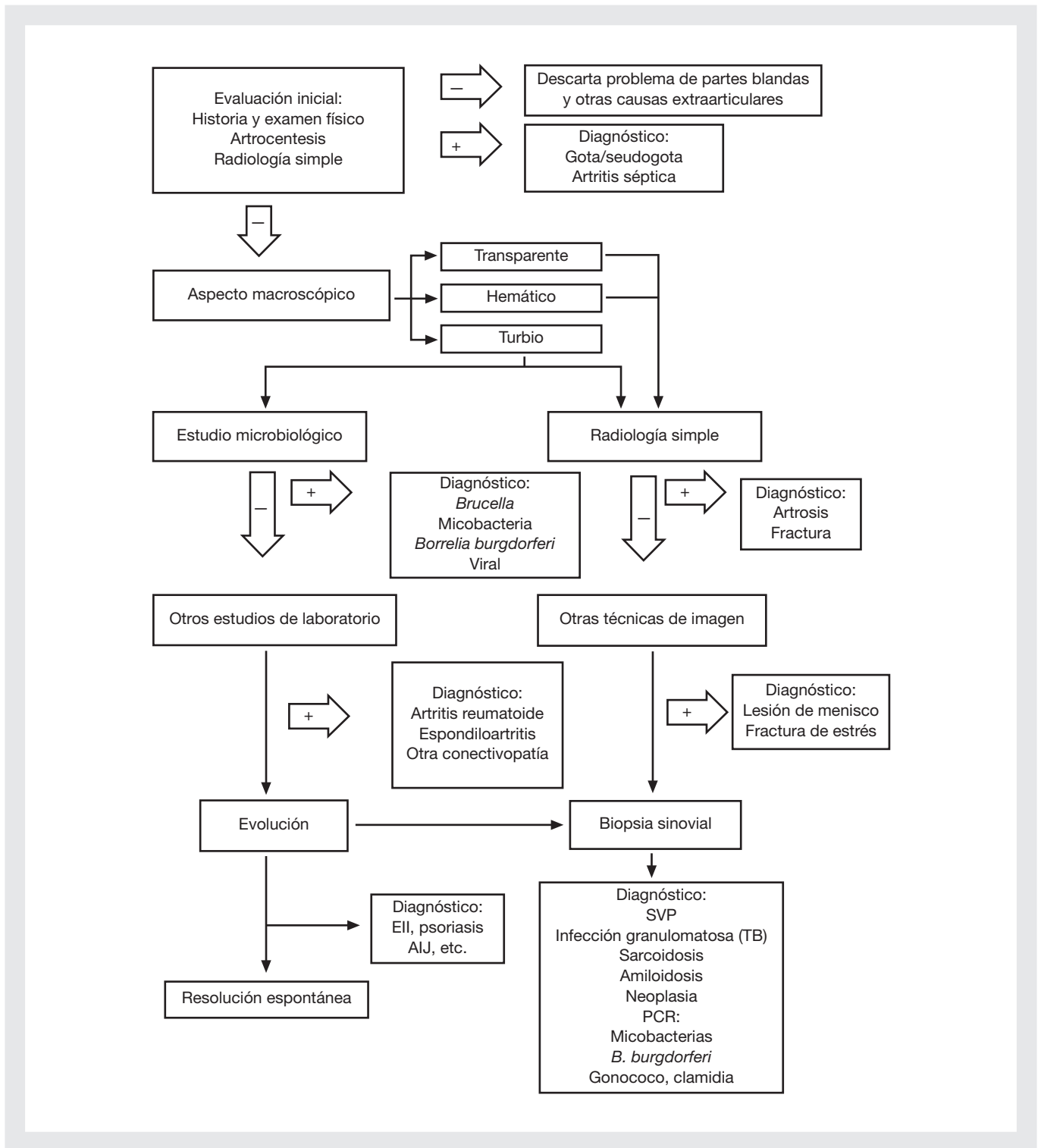
se encuentre hospitalizado, o por vía intraarticular). La administración de colchicina (1 mg/24 h) es especialmente útil en la gota, con la intención de prevenir posteriores episodios. En la pseudogota puede ser o no efectiva. El tratamiento hipouricemiente se instaurará una vez resuelto el episodio agudo.

Ante una posible artritis séptica (una vez tomadas las muestras de LS, sangre y secreciones de las posibles puertas de entrada) debe iniciarse el tratamiento antibiótico, en un primer momento de forma empírica. La duración total del tratamiento será  $\geq 6$  semanas, inicialmente i.v. en todos los casos y durante un mínimo de 2 semanas, si bien se puede continuar por vía oral hasta completar el tratamiento en función de la respuesta del paciente. Si se dispone de tinción de Gram, la pauta de tratamiento antibiótico se basará en su resultado:

- Cocos grampositivos: 2 g/6-8 h de cloxacilina i.v.; alternativa: vancomicina.
- Cocos gramnegativos: en adultos, 10 millones U/24 h de penicilina (alternativa, 2 g/24 h ceftriaxona i.v.) y en niños < 6 años, 30-100 mg/kg/día de cefuroxima.
- Bacilos gramnegativos: 1 g/8 h de ceftazidima i.v.

## PUNTOS CLAVE

- Las monoartritis son una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias, así como en atención primaria y en las consultas de reumatología.
- La artrocentesis y el estudio del LS son técnicas irrenunciables: el enfoque correcto desde el primer momento



**FIGURA 11-1** ■ Algoritmo diagnóstico ante una monoartritis. AIJ: artritis idiopática juvenil; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SVP: sinovitis villonodular pigmentada; TB: tuberculosis.

es la clave para garantizar un adecuado diagnóstico y tratamiento.

- El retraso del diagnóstico de una artritis séptica puede dar lugar a complicaciones, como la bacteriemia o la sep-

sis, que comprometan la vida del paciente o provoquen daño articular permanente.

- Solamente tras excluir las causas más frecuentes mediante exploración, estudio del LS y radiología simple, estará

indicada la realización de técnicas de laboratorio o de imagen más complejas que lleven a diagnosticar entidades menos habituales.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, Van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1819-25.

Ma L, Cranney A, Holroyd-Leduc JM. Acute monoarthritis: what is the cause of my patient's painful swollen joint? *Can Med Assoc J* 2009; 180 : 59-65.

Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 371-86.

Schumacher HR, Chen LX. Musculoskeletal signs and symptoms: monoarticular joint disease. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the rheumatic diseases*, 13th ed. New York, Springer, 2008; 42-6.

Siva C, Velazquez C, Mody A, Brasington R. Diagnosing acute monoarthritis in adults: a practical approach for the family physician. *Am Fam Physician* 2003; 68: 83-90.

## POLIARTRITIS

A. GÓMEZ CENTENO



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## DEFINICIÓN

## DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Exploración física

Exploraciones complementarias

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La poliartritis es una de las consultas más frecuentes en reumatología y representa un desafío a la capacidad y experiencia del médico. Con una historia clínica cuidadosa, una correcta exploración física y las pruebas complementarias adecuadas se puede establecer el diagnóstico correcto en la mayoría de los casos y, con ello, el tratamiento adecuado. En una época en que la demanda de la medicina coste-efectiva está en aumento, las habilidades para evaluar este tipo de pacientes son particularmente valiosas.

## DEFINICIÓN

Se denomina poliartritis a la presencia de sinovitis en más de una articulación. Si bien en sentido estricto una poliartritis se define como artritis de 4 o más articulaciones (denominando oligoartritis a la afectación de 2 o 3), esta subclasificación tiene una relevancia clínica limitada, por lo que en la práctica se puede considerar poliartritis a la afectación de 2 o más articulaciones.

La poliartritis es un síndrome clínico que comparten la mayor parte de las enfermedades reumáticas (cuadro 12.1). El diagnóstico diferencial es muy amplio, lo que lleva al clínico a tener que realizar una labor detectivesca hasta llegar al diagnóstico definitivo.

## DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica a una poliartritis se deberá basar en una completa anamnesis, seguida de una exploración clí-

nica exhaustiva. Una vez llevadas a cabo, y con una sospecha diagnóstica, se elegirán las pruebas complementarias que confirmen o desmientan la sospecha diagnóstica.

### Anamnesis

La anamnesis es probablemente la herramienta más valiosa en la evaluación de una poliartritis; en ella se deben recoger las variables que se relacionan a continuación.

### Historia familiar

Se deben investigar los antecedentes de artritis en la familia, así como las afecciones asociadas como psoriasis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal o lumbalgia crónica.

### Edad y sexo

La edad y el sexo son datos importantes para establecer un correcto diagnóstico diferencial. En varones jóvenes se debe considerar la posibilidad de una espondiloartropatía. En individuos sexualmente activos no hay que olvidar la artritis asociada a enfermedades de transmisión sexual. En mujeres jóvenes se deben descartar las conectivopatías y las artritis virales (parvovirus B19, rubéola). En mujeres de mediana edad no hay que olvidar la artritis reumatoide (AR). En ancianos se debe considerar la polimialgia reumática o la artritis por pirofosfato cálcico.

### Antecedentes inmediatos a la aparición

Interrogar acerca de procesos ocurridos en las semanas o meses previos al inicio de los síntomas puede ayudar a orientar el diagnóstico. En la mayoría de ocasiones, si no se le pregunta específicamente, el paciente que acude por una afección



**CUADRO 12-1****Causas de poliartritis****Enfermedades autoinmunes**

- Artritis reumatoide
- Conectivopatías
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Polimiositis-dermatomiositis
  - Esclerosis sistémica progresiva
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Síndrome de Sjögren
  - Artritis idiopática juvenil
  - Enfermedad de Still del adulto
  - Policondritis recidivante
- Vasculitis sistémicas

**Espondiloartropatías**

- Espondilitis anquilosante
- Artropatía psoriásica
- Artritis enteropáticas

**Artropatía microcristalina**

- Gota
- Enfermedad por depósito de pirofosfato (condrocalcinosis)
- Otras artropatías microcristalinas

**Artritis infecciosas**

- Virales
  - Hepatitis B y C
  - Parvovirus B19
  - Rubéola
  - Virus de la inmunodeficiencia humana
  - Citomegalovirus
  - Virus de Epstein-Barr
  - Otras enfermedades virales
- Bacterianas
  - Gonococo
  - Meningococo
  - Enfermedad de Lyme
  - Endocarditis bacteriana
  - Enfermedad de Whipple
- Otras infecciones (hongos, parásitos)

**Cuadros postinfecciosos o reactivos**

- Artritis reactivas
- Fiebre reumática
- Reumatismo de Poncet

**Neoplasias**

- Leucemias agudas
- Síndromes paraneoplásicos
- Síndromes mielodisplásicos

**Miscelánea**

- Sarcoidosis
- Osteopatía hipertrófica
- Fiebre mediterránea familiar

articular no relaciona dichos episodios con su padecimiento actual. El interrogatorio debe incluir los antecedentes de dolor de garganta, enfermedades febriles, contactos sexuales, enfermedades de transmisión sexual, diarrea, manchas y erupciones cutáneas e inflamación ocular.

**Modo de inicio**

Se debe prestar especial atención al inicio del primer síntoma. Esta tarea no siempre es sencilla, especialmente si la enferme-

dad lleva meses o años de evolución. Hay que averiguar si el proceso ha sido agudo o insidioso, o si se relaciona con algún acontecimiento de las semanas previas.

**Curso clínico**

Se debe determinar con exactitud qué ocurre tras el inicio de los síntomas. La duración —una enfermedad autolimitada, < 6 semanas— puede orientar hacia una poliartritis aguda, con las posibilidades diagnósticas que ello conlleva (la poliartritis viral es uno de los mejores ejemplos), o en caso de persistencia hacia una poliartritis crónica (típica de enfermedades inmunológicas tipo AR). La distribución de las articulaciones afectadas es muy importante, sobre todo en los procesos oligoarticulares. En el caso de las manos y los pies, la simetría no se refiere a la afectación de la misma articulación estricta contralateral, sino a la afectación de las mismas áreas articulares (p. ej., articulaciones metacarpofalángicas o articulaciones interfalángicas proximales). En la tabla 12.1 se presentan las principales enfermedades reumáticas según se presenten con un patrón simétrico o asimétrico. Otro punto importante es la localización de las articulaciones afectadas. La afectación apendicular exclusiva (predominio en extremidades superiores o predominio en extremidades inferiores) o la afectación axial concomitante pueden orientar hacia uno u otro diagnóstico, tal y como se muestra en el cuadro 12.2. Es muy importante determinar la secuencia de la afectación articular. En este sentido, existen 3 patrones de afectación principales: patrón aditivo, migratorio e intermitente. Un patrón aditivo se refiere a la afectación de nuevas articulaciones mientras las afectadas con anterioridad permanecen sintomáticas. La AR, la artritis reactiva y la artrosis poliarticular suelen seguir este patrón. En el patrón migratorio, la afectación de una nueva articulación coincide con la mejoría o la resolución de la patología en articulaciones previamente afectadas. La artritis por *Neisseria* (gonococo, meningococo) o la afectación articular de la fiebre reumática en niños tienen típicamente este patrón. En el patrón intermitente se puede evidenciar una remisión completa de signos y síntomas entre los distintos episodios. Presentan un patrón intermitente: las artritis microcristalinas, la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad de Whipple y el reumatismo palindrómico.

El establecimiento de distintos patrones de afectación reduce el espectro de opciones diagnósticas y la realización de pruebas complementarias innecesarias. Sin embargo, estos patrones de afectación no son diagnósticos *per se*; esto es debido a que varias enfermedades pueden presentar un mismo patrón. Asimismo, una misma enfermedad puede presentarse con más de una forma de inicio y seguir patrones de afectación distintos. De igual manera, el patrón clínico articular puede cambiar a lo largo del curso de un proceso determinado. Sin embargo, el conocimiento preciso de los patrones de presentación de las distintas poliartritis puede reducir las pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico y, al revés, cuanto más variada sea la posibilidad de presentación de una patología dada, mayor será la necesidad de pruebas complementarias necesarias para su diagnóstico.

TABLA 12-1

## Oligopoliartritis según su distribución simétrica o asimétrica

Simétrica	Asimétrica
<i>Inflamatoria</i>	
Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Enfermedad de Still del adulto Lupus eritematoso sistémico Enfermedad mixta del tejido conectivo Polimialgia reumática Fiebre reumática del adulto (reumatismo postestreptocócico)	Espondilitis anquilosante Artritis reactiva Artropatía psoriásica (oligoarticular) Artropatía enteropática Espondiloartritis indiferenciada Reumatismo palindrómico
<i>Degenerativa/microcristalina</i>	
Artrosis primaria generalizada Artrosis nodal (erosiva) Enfermedad por pirofosfato (tipo pseudoartritis reumatoide) Artropatía por hemocromatosis	Gota Enfermedad por pirofosfato (tipo pseudogota)
<i>Infecciosas</i>	
Artritis viral	Artritis bacteriana Endocarditis bacteriana Enfermedad de Lyme
<i>Miscelánea</i>	
Osteoartropatía hipertrófica Artropatía amiloidea Artropatía mixedematosa Sarcoidosis (aguda)	Síndromes paraneoplásicos

**Síntomas articulares**

Son importantes los síntomas locales como bloqueos, dolor localizado, crepitación palpable o audible, aumento de la temperatura, presencia de derrame o de dactilitis.

**Síntomas sistémicos**

Cuando un paciente acude por dolor articular, no percibe —a menos que se le pregunte específicamente— la relación entre artritis y síntomas como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso o rigidez generalizada. Se debe interrogar al paciente acerca de esos síntomas y, si es posible, cuantificarlos.

**Revisión de síntomas de enfermedades sistémicas**

Además de preguntar por los síntomas sistémicos, los pacientes deben ser interrogados sobre síntomas asociados a procesos que pueden manifestarse como artritis, incluyendo: erupciones cutáneas (fotosensibilidad, psoriasis, prurito, Petequias, etc.), áreas de alopecia, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, uveítis, escleritis, úlceras orales y/o genitales, enfermedades de transmisión sexual, diarreas, serositis y afectación neurológica. En la tabla 12.2 se resumen los principales aparatos que pueden afectar distintas enfermedades sistémicas.

**Exploración física**

Se deben explorar todas las articulaciones en busca de agravamiento del dolor, aumento de la temperatura local, engrosamiento sinovial, derrame articular, deformidad, etc. Se debería anotar y registrar la distribución de las articulaciones afectadas ya que el patrón de afectación puede orientar el diagnóstico. Se

CUADRO 12-2

## Sospecha clínica según afectación periférica pura o periférica y axial

<b>Poliartritis periférica</b>
■ Artritis reumatoide
■ Lupus eritematoso sistémico
■ Artritis viral
■ Artropatía psoriásica (en ocasiones)
<b>Oligoartritis periférica</b>
■ Artropatía psoriásica
■ Síndrome de Reiter
■ Fiebre reumática
■ Gota poliarticular
■ Artropatía enteropática
■ Enfermedad de Behçet
■ Endocarditis bacteriana
<b>Oligopoliartritis con afectación axial</b>
■ Espondilitis anquilopoyética
■ Síndrome de Reiter
■ Artritis enteropática
■ Artropatía psoriásica

debe incluir también la exploración axial de la columna, obteniendo los rangos de movilidad cervical y lumbar, expansión torácica, dolor a la movilización, dolor selectivo a la presión en apófisis vertebrales y articulaciones sacroilíacas, curvaturas anormales de la columna y espasmos musculares. Además de la exploración articular axial y periférica, se debe realizar una exhaustiva exploración física buscando en especial: erupcio-

**TABLA 12-2**  
**Manifestaciones extraarticulares de algunas causas de poliartritis**

Causa de artritis	Fiebre	Piel	Ojos	Aparato digestivo	Riñón	Pulmón	Corazón
Artritis infecciosa	X						
Artritis reactiva	X		X	X			
Artritis reumatoide		X	X			X	X
Endocarditis bacteriana	X	X					X
Enfermedad de Still del adulto	X	X		X		X	X
Enfermedad de Whipple	X	X				X	X
Espondiloartritis		X	X	X			
Esclerosis sistémica		X		X	X		
Fiebre mediterránea familiar	X	X			X		
Fiebre reumática	X	X				X	X
Lupus eritematoso sistémico	X	X	X	X	X	X	X
Polimiositis-dermatomiositis		X					
Sarcoidosis	X	X	X			X	
Síndrome de Sjögren			X		X	X	
Vasculitis sistémica	X	X	X	X	X	X	X

**TABLA 12-3**  
**Análisis sanguínea en el estudio de la poliartritis**

#### Análisis de sangre en el estudio de poliartritis

##### Estudio general

Hemograma  
 Bioquímica básica incluyendo estudio hepático  
 Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, PCR)  
 Análisis de orina

##### Estudios específicos según sospecha clínica

###### Prueba

###### Motivos de la solicitud

Factor reumatoide y ACPA	Artritis simétrica de predominio en EESS, sospecha de artritis reumatoide
ANA	Artritis simétrica de predominio en EESS, sospecha de conectivopatía
Ácido úrico	Oligopoliartritis de predominio en EEII, sospecha de gota
HLA B27	Oligopoliartritis de predominio en EEII, sospecha de espondiloartropatía
Anticuerpos frente a gérmenes específicos	Sospecha de artritis reactiva, enfermedad de Lyme o hepatitis viral

ANA: anticuerpos antinucleares; ACPA: anticuerpos frente a proteínas citrulinadas; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva.

nes cutáneas, afectación ungueal, presencia de dactilitis, dolor en entesis, presencia de úlceras orales o genitales, afectación ocular, soplos cardíacos, roces pleurales o cardíacos, pulsos periféricos anormales y anomalías neurológicas centrales o periféricas.

## Exploraciones complementarias

### Análisis sanguínea

Determinación de parámetros de inflamación no específicos así como pruebas específicas según sospecha clínica (tabla 12.3).

### Análisis del líquido articular

Siempre que sea posible, se obtendrá líquido articular para su examen. La presencia de cristales dará el diagnóstico definitivo en el caso de las artritis microcristalinas. Si no se identifican cristales en el líquido articular, el recuento celular ayudará

a distinguir entre artritis no inflamatoria, artritis inflamatoria y artritis infecciosa.

### Pruebas de imagen

**Radiología simple.** La radiología simple puede ser muy útil a la hora de confirmar una aproximación diagnóstica. En el estudio de una poliartritis se recomienda realizar radiología de manos y pies, así como de las articulaciones afectadas. La imagen radiológica puede orientar hacia un determinado proceso. Así, la pérdida de cartílago y la presencia de osteofitos orientan hacia un proceso artrósico; la presencia de erosiones, hacia procesos como la AR; las calcificaciones articulares, hacia enfermedades por depósito de microcristales; la afectación de las articulaciones sacroilíacas, hacia el diagnóstico de una espondiloartropatía, etc.

**Ecografía.** Va a permitir confirmar la presencia de sinovitis en algunas ocasiones en que haya dudas en la exploración clínica, confirmando el engrosamiento sinovial, su vasculariza-

ción y la presencia o no de derrame articular. Además, permite explorar elementos paraarticulares (tendones, ligamentos) y valorar si un engrosamiento de la sinovial evidenciado por exploración física se corresponde con un proceso inflamatorio activo o con una lesión residual.

**Otras pruebas de imagen.** La tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden ser útiles en la detección de determinados procesos, como la presencia de sacroileítis no radiológica.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blanch i Rubió J. Poliartritis. En: Cañete Crespillo JD, Gómez-Reino Carnota JJ, González-Gay Mantecón MA, Herrero-Beaumont Cuenca G, Morillas López L, Pablos Álvarez JL et al, directores. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, 5.ª ed. Madrid, Panamericana, 2008; 83-7.
- Hawkins RA. Approach to the patient with polyarticular symptoms. En: West SG, editor. Rheumatology Secrets. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002; 94-100.
- Hübscher O. Pattern recognition in arthritis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology, 3rd ed. Edinburgh, Mosby, 2003; 191-7.
- Mitchell SR, Beary JF. Monoarthritis/Polyarthritis: Differential diagnosis. En: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP, editors. Manual of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 97-105.
- Mulero J. Poliartritis. En: Blanco García FJ, Carreira Delgado P, Martín-Mola E, Mulero Mendoza J, Navarro Sarabia F, Olivé Marqués A et al, editores. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, 4.ª ed. Madrid, Panamericana, 2004; 90-4.
- Sergent JS, Fuchs HA. Polyarticular Arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 545-53.



## DOLOR RAQUÍDEO

M.C. CASTILLO GALLEGO



## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN  
 EVALUACIÓN CLÍNICA  
 Anamnesis  
 Exploración física  
 PRUEBAS DE IMAGEN  
 Radiografía simple  
 Gammagrafía  
 Tomografía computarizada  
 Mielografía  
 Resonancia magnética  
 Pruebas de laboratorio  
 Electromiografía  
 Test de conducción nerviosa

CAUSAS DE DOLOR RAQUÍDEO  
 Causas mecánicas de dolor raquídeo  
 Causas no mecánicas de dolor raquídeo  
 TRATAMIENTO DEL DOLOR RAQUÍDEO  
 Tratamiento conservador  
 Tratamiento farmacológico oral  
 Infiltraciones  
 Tratamiento complementario  
 Tratamiento quirúrgico  
 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar es la dolencia más frecuente después del resfriado común. Entre el 65 y el 80% de la población mundial experimentará en algún momento de su vida dolor lumbar. Más del 50% de los pacientes con dolor lumbar mejoran en 1 semana y más del 90% lo harán a los 2 meses. Del 7 al 10% continuará presentando dolor lumbar después de 3 meses, lo que se considera dolor lumbar crónico.

El dolor lumbar se puede clasificar como mecánico, neuropático o de origen orgánico, reuniendo los 2 primeros hasta el 90% de los pacientes. El dolor mecánico implica que es secundario al uso continuado de una estructura anatómica, a un traumatismo o a una deformidad anatómica. El dolor neuropático incluye afectación del sistema nervioso central o periférico, ya sea por compresión del cordón medular o de las raíces nerviosas. En muchas ocasiones es difícil diferenciar entre ambos, por lo que se suele utilizar el término dolor lumbar genéricamente. Se conoce como dolor raquídeo al dolor irradiado a miembros inferiores asociado a debilidad, alteraciones de la sensibilidad o de los reflejos debido a la afectación espinal nerviosa.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

**Anamnesis**

Es importante realizar una historia clínica y una anamnesis completa ya que ciertas enfermedades causantes de dolor lumbar son más frecuentes en pacientes jóvenes mientras que otras se asocian con edad avanzada. Se debe preguntar acerca de la actividad social y ocupacional del paciente ya que ofrece información para poder identificar factores de riesgo. Se debe valorar la presencia de enfermedad cerebrovascular, coronariopatía o afectación vascular periférica, ya que puede presentarse con sintomatología similar a la estenosis de canal. La neuropatía diabética puede simular una radiculopatía lumbar. También se debe preguntar sobre las características del dolor, si interrumpe el descanso nocturno, se presenta con fiebre, lesiones cutáneas y pérdida de peso, lo cual orientará hacia el diagnóstico.

**Localización del dolor**

Es importante diferenciar si el dolor es principalmente axial o periférico, es decir, irradiado. En la mayoría de los pacientes el

**TABLA 13-1**  
**Lesiones de raíces nerviosas lumbares**

Raíz nerviosa	Músculo debilitado/movimiento afectado	Reflejo tendinoso disminuido
L2	Flexión-aducción de cadera	
L3	Aducción de cadera Extensión de rodilla	Reflejo rotuliano
L4	Extensión de rodilla Inversión-dorsiflexión de pie	
L5	Flexión de rodilla	Reflejo aquileo
S1	Eversión de pie	

dolor lumbar se localiza exclusivamente en la zona lumbosacra. El dolor irradiado a los muslos o hasta las rodillas se debe a discopatía intervertebral, patología facetaria, afectación de articulaciones sacroilíacas o patología muscular o ligamentosa. Cuando el dolor se irradia desde la zona lumbar hasta por debajo de las rodillas sugiere que el origen es radicular e indica patología de las raíces nerviosas lumbares. En estos casos, la sintomatología en muslo, pierna y pie es mayor que en la zona lumbar.

#### **Factores agravantes y relajantes**

En general, en las discopatías intervertebrales el dolor empeora con la actividad física, con la sedestación y la bipedestación prolongada y al inclinarse hacia delante, y mejora inicialmente con el decúbito. Cuando hay afectación radicular el dolor será tanto lumbar como en miembros inferiores, se agrava con la sedestación y al inclinarse y mejora al caminar y al cambiar de posición. En la estenosis de canal el dolor se localiza en la zona glútea, en el muslo o en la pantorrilla; empeora con la bipedestación, la marcha y la extensión lumbar y mejora con la flexión lumbar. Cuando la causa es degenerativa, el paciente experimenta diferentes grados de dolor. En las fracturas vertebrales o en las infecciones agudas puede haber mejoría con el decúbito y el reposo absoluto. En las espondiloartritis se incrementa el dolor y la rigidez con el reposo prolongado y mejora con la actividad física. En los tumores, el dolor empeora con el decúbito y durante la noche. En los pacientes con dolor visceral referido este empeora con las comidas y con la actividad intestinal, presenta dolor a la palpación abdominal y exacerbadón perimenstrual.

#### **Exploración física**

##### **Sistémica**

Cuando se sospeche una causa médica o sistémica, además de la exploración axial se debe realizar una exploración general.

##### **Exploración axial**

Se debe realizar una visualización de las curvaturas de la columna y observar si hay posturas secundarias a deformidades. Mediante esta visualización directa se puede observar hiperlordosis o pérdida de la lordosis lumbosacra fisiológica.

La palpación y la presión sobre las apófisis espinosas y del sacro ayuda a determinar si hay lesión ósea. También se debe realizar la palpación de la musculatura paravertebral para descartar puntos gatillo o contracturas y a la vez valorar la movilidad lumbar. Los pacientes con lesiones estructurales de los espacios intervertebrales L4-L5 y L5-S1 tienen una movilidad anormal debida a contracturas vertebrales.

##### **Exploración muscular**

Entre las posibles anomalías neurológicas, la debilidad muscular persistente es uno de los indicadores más fiables de compresión nerviosa. Para ello se debe medir la fuerza muscular mediante la escala de 6 puntos (puntuación de 0 a 5) del Medical Research Council. La exploración debe incluir flexión y extensión de rodilla, abducción y aducción de caderas, inversión y eversión de pie, dorsiflexión y flexión plantar de tobillo. Como mínimo se debe explorar la función de las 3 raíces nerviosas más frecuentemente afectadas (tabla 13.1).

Para explorar el miotoma L4, se valorará el músculo cuádriceps y la dorsiflexión del tobillo. El miotoma L3 incluye también el cuádriceps pero no la dorsiflexión del tobillo. Un buen test para valorar el cuádriceps es mantenerse en cuclillas sobre una sola pierna. Los miotomas L1 y L2 incluyen la flexión de caderas, que se realiza con el paciente tumbado boca abajo, pidiéndole que levante el muslo de la camilla. Para minimizar la compensación por el recto femoral del cuádriceps, se debe colocar la cadera en rotación externa. El miotoma L5 incluye: dorsiflexión, extensión del dedo gordo, abducción de caderas y eversión de tobillos. La marcha sobre los talones es un buen test para valorar la raíz nerviosa L5. El test de Trendelenburg sirve para detectar debilidad grave correspondiente al miotoma L5, aunque también puede ser positivo en pacientes con coxartrosis o pacientes con enfermedades neuromusculares. Observando al paciente desde atrás, le pediremos que se mantenga sobre un pie y después sobre el otro. En un individuo normal, la nalga del lado que se levanta del suelo se elevará debido a la contracción de los abductores (principalmente el glúteo medio) en el lado opuesto. Por otro lado, si los abductores no funcionan adecuadamente, la nalga del lado que se eleva del suelo tiende a caer y el paciente mantiene el equilibrio inclinando la parte superior de su cuerpo lateralmente sobre el lado afectado. Este descenso de la cadera

constituye el test de Trendelenburg positivo. La exploración del miotoma S1 se realiza mediante la extensión de la cadera. La fuerza máxima del glúteo se valora con el paciente tumbado boca arriba con la rodilla flexionada, al que se le pide que extienda la cadera mientras realizamos resistencia contra la rodilla. La asimetría en la fuerza o atrofia sugiere una alteración en el miotoma S1.

### Exploración neurológica

Tanto la afectación de la neurona motora superior como las alteraciones nerviosas periféricas pueden causar disfunción neurológica. Los pacientes con disfunción de neurona motora superior desarrollan espasticidad muscular e hiperreflexia y tendrán signos de Babinski y Hoffman positivos.

Los hallazgos de la exploración de la sensibilidad son menos fiables. Un área de la piel puede recibir inervación de 2 dermatomas, lo que hace que la valoración de la sensibilidad sea menos específica. Aun así, cuando una raíz nerviosa periférica está lesionada, un músculo determinado se paraliza o una zona de la piel queda “anestesiada”. El dermatoma L4 incluye la parte anterior del muslo y la rodilla y la región pretibial de la espinilla. El dermatoma L5 corresponde a la zona glútea, lateral del muslo, lateral de la pantorrilla, dorso del pie y dedo gordo del pie y el S1 afecta a la zona glútea, posterior del muslo y lateral del pie.

Se debe investigar la presencia de reflejos tendinosos, en particular el rotuliano (L4) y el aquileo (S1) (tabla 13.1).

Las maniobras de provocación son útiles para identificar el origen del dolor. La maniobra de FABERE (flexión, abducción, rotación externa y extensión) o test de Patrick se realiza para valorar la presencia de patología de cadera, de la columna lumbar o de las articulaciones sacroilíacas. Para ello se coloca la cadera en flexión, abducción y rotación externa, con el pie apoyado en la rodilla contralateral y se presiona sobre la rodilla flexionada y la cadera contralateral. Si se produce dolor en la zona lumbar, sugiere la presencia de patología sacroilíaca, pero no es específica ya que también puede aparecer dolor en la espondilolistesis, la estenosis de canal lumbar, el síndrome facetario o la herniación aguda. Si la maniobra produce dolor en la ingle o en la zona anterior del muslo es sugestivo de patología de la cadera. El test de elevación de la pierna extendida, inadecuadamente descrito como test de Lasègue, detecta la irritación del nervio ciático. La elevación pasiva de la pierna con la rodilla extendida produce tensión sobre el nervio ciático, su raíz nerviosa y sus uniones durales. Cuando la duramadre está inflamada y tensionada, el paciente siente dolor a lo largo de la pierna. El movimiento de la duramadre comienza a los 20° de elevación, siendo máximo entre 20 y 70° de elevación. Si se produce dolor por encima de 70° no es valorable. La dorsiflexión del pie puede exacerbar el dolor radicular, es lo que se conoce como *maniobra de Bragard*. Cuando se produce dolor en una pierna por debajo de la rodilla mientras se eleva la otra pierna, se conoce como la prueba de elevación de la pierna contralateral extendida.

Para explorar las raíces nerviosas de L2 a L4 se debe realizar el test de tensión femoral, para lo cual el paciente debe estar en

decúbito prono, y con la rodilla doblada se eleva el muslo de la camilla de exploración. Será positivo si se produce dolor en la parte frontal del muslo o la zona medial de la pierna.

Se debe explorar la marcha sobre los talones y de puntillas para valorar alteraciones en los miotomas L5 y S1, respectivamente. Los pacientes con patología de cadera, sacroilíaca o de rodilla suelen realizar una marcha antiálgica. Los pacientes con estenosis de canal suelen caminar inclinados hacia delante.

## PRUEBAS DE IMAGEN

### Radiografía simple

El grupo de trabajo de Quebec para el estudio de enfermedades de la columna recomienda que no se hagan radiografías durante la primera semana de un episodio de dolor lumbar agudo en aquellos pacientes que no presenten ninguna alteración neurológica. Las radiografías son normales en un alto porcentaje de pacientes con dolor lumbar de origen mecánico. En adultos menores de 50 años, la probabilidad de encontrar hallazgos importantes inesperados es baja (1 de cada 2.500). Por el contrario, se pueden encontrar muchos pacientes con alteraciones en las radiografías y que están completamente asintomáticos.

Para la valoración de fracturas-aplastamientos vertebrales basta con realizar una única radiografía simple lumbar en proyección lateral. La proyección posteroanterior asociada a la lateral aporta información para la valoración de la escoliosis y del equilibrio sagital de la columna. Las proyecciones en flexión y extensión sirven para valorar la inestabilidad segmentaria, que puede ser una causa de dolor radicular inexplicable.

### Gammagrafía

La gammagrafía ósea es de utilidad en los pacientes que requieren una valoración ósea completa del esqueleto, como en la enfermedad metastásica.

### Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es una prueba de imagen muy útil para valorar la columna lumbosacra, una zona de gran complejidad anatómica. La TC es la mejor técnica para para valorar la arquitectura de la columna vertebral, incluyendo las articulaciones sacroilíacas, incluso antes de que estos hallazgos sean detectables en la radiografía simple. La TC también permite valorar las partes blandas, como ligamentos, raíces nerviosas, grasa y discos intervertebrales. Es una técnica excelente para el diagnóstico de alteraciones mecánicas, incluyendo estenosis de canal, espondilosis, espondilolistesis, espondilolistesis, traumatismos y alteraciones congénitas. También se puede usar la TC para realizar biopsias percutáneas guiadas.

Es importante recordar que los hallazgos encontrados en la TC se deben valorar en el contexto clínico del paciente. Hasta un tercio de los pacientes sin historia clínica, o sin ningún signo en la exploración física indicativo de patología de columna, presentan alteraciones en la TC. Una intervención quirúrgica



no debe plantearse basándose únicamente en los hallazgos de la TC sin que exista sintomatología asociada y una exploración física que se correlacione con los hallazgos radiográficos. La TC se debe usar como técnica de imagen para confirmar la presencia de lesiones, pero no como la única prueba diagnóstica.

### Mielografía

Es una técnica invasiva que requiere la administración de un medio de contraste en el canal espinal. La mielografía combinada con la TC es útil para detectar compresiones del cordón medular causadas por fracturas, así como afectación de partes blandas por tumores. Esta técnica solo debe usarse como confirmación. La mielografía es menos rentable que la resonancia magnética (RM) o la TC para el diagnóstico de herniaciones del núcleo pulposo.

### Resonancia magnética

La RM se ha convertido en la técnica de imagen de elección para valorar la patología de la columna lumbar. Es una técnica bien tolerada por la mayoría de los pacientes (excepto para los que tienen claustrofobia). Permite la valoración del canal medular en toda su longitud y, además, en múltiples planos, y define tanto estructuras óseas como partes blandas sin necesidad de administrar ningún contraste intratecal.

La RM es una técnica excelente para valorar el cordón medular. Permite detectar siringomielia, atrofia medular, infartos medulares, lesiones intracordales, esclerosis múltiple y tumores intramedulares. También es una excelente prueba de imagen para detectar todo tipo de infecciones de la columna. En la detección de osteomielitis tiene mayor sensibilidad que la TC o la radiología simple. Además, la RM es una técnica muy útil para la evaluación de alteraciones mecánicas de la columna lumbosacra. Las hernias de disco intervertebrales son rápidamente identificadas en el plano sagital y se confirman en las imágenes axiales. Asimismo, también permite identificar cambios degenerativos de forma precoz mediante la deshidratación del disco, que se valora como un oscurecimiento de este en las secuencias potenciadas en T2. También resulta útil para valorar fracturas traumáticas y no traumáticas de los cuerpos vertebrales. La administración de contraste (gadolinio) puede ayudar en la valoración de tumores, infecciones o fibrosis epidural en determinados casos en que haya dudas con las secuencias STIR y T2 con saturación grasa. Actualmente, la RM es la técnica de imagen de elección para valorar la estenosis de canal y la degeneración discal.

Al igual que ocurría con la TC y la mielografía, la interpretación de los hallazgos se debe valorar en el contexto clínico del paciente, siendo su coste la principal limitación.

### Pruebas de laboratorio

En general no es necesario realizar análisis de sangre para valorar a los pacientes con dolor lumbar. Solo están indicados en ancianos, pacientes con síntomas constitucionales o en quienes ha fracasado el tratamiento conservador. La prueba más útil es la velocidad de sedimentación globular y la pro-

teína C reactiva, como biomarcador de inflamación sistémica. Además, un hemograma completo informará de un posible proceso inflamatorio, incluyendo neoplasias. Las alteraciones en las concentraciones de calcio y de la actividad de la fosfatasa alcalina indican la presencia de enfermedades óseas difusas.

### Electromiografía

El electromiograma (EMG) es la técnica más solicitada para demostrar la presencia de radiculopatía. El EMG es la herramienta más sensible para el diagnóstico de la radiculopatía electrofisiológicamente identificable. Cuando un nervio se comprime, las fibras musculares que inerva se pierden y progresivamente se irán reemplazando por fibras regeneradas. Este proceso de denervación y reinervación transcurre a lo largo del tiempo, por lo que un EMG no es capaz de documentar alteraciones hasta 3 o 4 semanas después del inicio de los síntomas.

### Test de conducción nerviosa

A diferencia del EMG, en el test de conducción nerviosa se obtendrá un resultado anormal tan pronto como ocurra el daño del nervio. Es una prueba que mide la velocidad y el grado de la actividad eléctrica a lo largo de un segmento de un nervio periférico para determinar si está funcionando normalmente. Puede reunir información sobre la integridad estructural y la función tanto de músculos como de nervios. Es una técnica que permite diferenciar entre neuropatía periférica y radiculopatía. A menudo, los estudios de conducción nerviosa se realizan junto con electromiografía.

## CAUSAS DE DOLOR RAQUÍDEO (Cuadro 13.1)

### Causas mecánicas de dolor raquídeo

#### *Espondilolisis y espondilolistesis*

Son 2 patologías que están relacionadas entre sí. Afectan más frecuentemente a la parte baja de la espalda, sobre todo en la quinta vértebra lumbar y con menor frecuencia en la cuarta. Se puede definir la espondilolisis como un reblandecimiento óseo de la lámina que une el cuerpo vertebral a la articulación facetaria. La espondilolistesis consiste en un desplazamiento de una vértebra sobre otra. Suele ir precedida de una espondilolisis. Si la vértebra se desliza hacia delante se denomina "anterolistesis" y si lo hace hacia atrás "retrolistesis". Se puede clasificar en 4 grados en función del desplazamiento, siendo el 4 el más grave. En muchas ocasiones no provocan síntomas y se encuentran de forma casual al realizar una radiografía. No obstante, pueden tener una evolución progresiva y en los grados más graves de inestabilidad pueden llegar a provocar lesiones neurológicas. En los casos asintomáticos, así como en los que a pesar de provocar dolor no conllevan una afectación neurológica progresiva, el tratamiento básico es la rehabilitación. La cirugía, que consiste en la alineación y fijación del segmento vertebral desplazado, debe reservarse

## CUADRO 13-1

## Causas de dolor raquídeo

**Mecánicas**

- Contracturas musculares
- Espondilosis y espondilolistesis
- Hernias de disco
- Síndrome articular facetario
- Artrosis
- Estenosis de canal lumbar

**No mecánicas**

- Compresión de la cola de caballo
- Aneurisma de aorta abdominal
- Infecciones
  - Osteomielitis vertebral
  - Discitis séptica
  - Sacroileítis piogénica
- Neoplasias
  - Osteoma osteoide
  - Otros tumores espinales primarios
  - Mieloma múltiple
  - Metástasis espinal
- Enfermedades reumatológicas
  - Polimialgia reumática
  - Espondiloartritis/espondilitis anquilosante
  - Fibromialgia
- Alteraciones óseas primarias
- Neuralgia herpética
- Dolor visceral referido

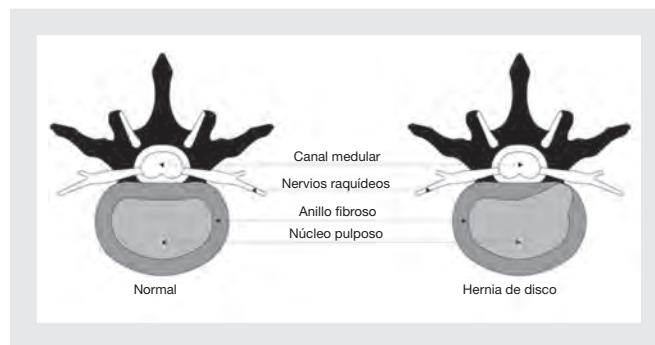
para aquellos casos en que se produzca una lesión neurológica progresiva.

**Hernia de disco**

El disco es una combinación de tejidos conectivos que adhieren las vértebras entre sí y actúan como amortiguadores. El disco está formado por una capa externa dura llamada *annulus fibrosus* y un centro similar al gel llamado *nucleus pulposus*. Con el envejecimiento, el centro del disco puede empezar a perder el contenido acuoso disminuyendo su capacidad amortiguadora. La rotura de alguna de las fibras del anillo puede provocar la expulsión de parte del núcleo, pudiendo comprimir alguna de las estructuras del sistema nervioso alojadas en el interior de la columna. Esta situación se conoce como hernia discal (fig. 13.1). La mayoría de las hernias de disco se producen en los 2 discos inferiores de la columna lumbar. Los síntomas aparecen entre los 20 y los 50 años. Empeoran con la sedestación prolongada, la bipedestación y la flexión hacia delante y generalmente mejoran al caminar o con cambios posicionales frecuentes y puede haber alteraciones sensoriales y/o motoras.

Cuando un paciente presenta dolor lumbar persistente está indicado realizar un estudio diagnóstico más amplio para documentar alteraciones anatómicas. Para estos casos conviene elegir la RM, ya que es la que mayor información dará en cuanto a patología discal. En caso de no poder efectuar una RM se puede realizar una TC.

En principio, a los pacientes con hernia discal que solo tienen dolor lumbar (sin disfunción neurológica asociada) y



**FIGURA 13-1** ■ Disco intervertebral normal (imagen de la izquierda). Herniación del núcleo pulposo por rotura del anillo fibroso que puede comprimir el nervio raquídeo (imagen de la derecha).

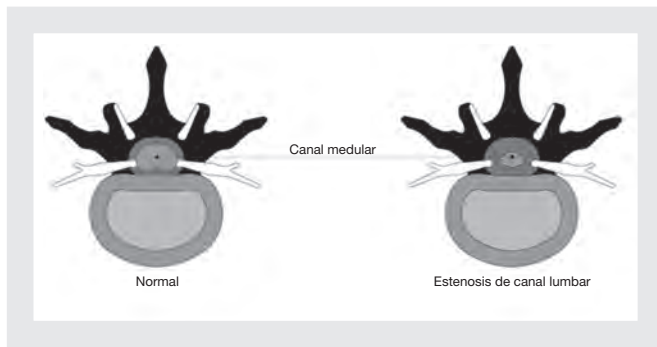
que no presentan alteraciones radiográficas específicas se les debe realizar un tratamiento conservador, con reposo en la fase más aguda (2-3 días) y medicación analgésica-antiinflamatoria. Es útil el empleo de esteroides sistémicos en pautas de corta duración. Si este tratamiento fracasa, se puede valorar la realización de infiltraciones de anestésicos localizadas en los puntos más dolorosos o incluso infiltraciones epidurales de corticosteroides. Si no hay mejoría y el dolor sigue siendo intenso se planteará el tratamiento quirúrgico (láser, nucleotomías, laminectomía clásica, microdissectomía). Siguiendo este criterio es previsible que al menos un 80-90% de las hernias discales no precisen cirugía.

**Síndrome interfacetario**

Las facetas articulares son de tipo sinovial y pueden afectarse por artropatías degenerativas. Los cambios facetarios empiezan en la segunda década y son una respuesta ósea al estrés, que puede producir dolor por sí mismo, por irritación de las fibras provenientes de la membrana sinovial y de la cápsula articular o por compresión de raíces nerviosas en el receso lateral o los agujeros de conjunción. Se produce alivio del dolor con la flexión lumbar hacia delante y empeoramiento con la deambulación, la bipedestación y la extensión lumbar. A este nivel puede encontrarse esclerosis, hipertrofia, fenómeno del vacío. Se diagnostican cambios degenerativos cuando la amplitud del espacio interfacetario en su parte media es superior a 2 mm.

**Estenosis del canal lumbar**

La estenosis del canal se define como la reducción del espacio que rodea a la médula espinal. Esto genera presión en la médula espinal y en las raíces de los nervios raquídeos y puede causar dolor, adormecimiento o debilidad en las piernas. Cuando ocurre estenosis en la parte baja de la espalda, se denomina estenosis espinal o de canal lumbar. A menudo es el resultado del proceso normal degenerativo, aunque también hay factores congénitos. A medida que las personas envejecen, los tejidos blandos y los huesos de la columna pueden endurecerse o tener un crecimiento adicional. Estos cambios degenerativos pueden reducir el espacio que rodea la médula espinal y pro-



**FIGURA 13-2** ■ Canal medular normal (imagen de la izquierda). Disminución del canal medular (imagen de la derecha).

ducir estenosis del canal (fig. 13.2). El canal lumbar espinal está rodeado por los discos lumbares, los cuerpos vertebrales por el ligamento longitudinal posterior en la zona anterior, lateralmente por la lámina las articulaciones facetarias y en la zona posterior por el ligamento amarillo. Se produce estenosis cuando se produce un estrechamiento de las dimensiones del canal lumbar espinal. Aproximadamente del 20 al 25% de la población general asintomática > 40 años muestra estenosis de canal lumbar espinal en alguna prueba de imagen (RM, TC o mielografía).

El síntoma clínico más característico es la claudicación neurogénica, definida como molestia o dolor en zona glútea, muslo o pierna con la bipedestación o al andar y que se alivia con el reposo y que no es debido a insuficiencia vascular periférica. El dolor se alivia al inclinarse hacia delante y al sentarse ya que de esta forma se aumenta el espacio disponible para los nervios. Esto hace que algunos pacientes caminen ligeramente inclinados hacia delante y mejoren al tumbarse. Hasta el 40% de los pacientes presentan sintomatología bilateral. Los signos y síntomas afectan con frecuencia a múltiples dermatomas. El signo de Lasègue solo está presente en el 10% de los pacientes, los reflejos aquileos están abolidos en el 40% y los rotulianos en el 10%. La restricción en la funcionalidad de la movilidad lumbar es muy frecuente.

La radiografía simple es poco sensible para el diagnóstico de la estenosis de canal. La TC aporta una muy buena información de la anatomía de las estructuras óseas, pero la técnica de imagen no invasiva de elección es la RM.

### Causas no mecánicas de dolor raquídeo

Muchos pacientes presentan dolor lumbar de origen mecánico, pero hay un porcentaje de pacientes con enfermedades graves, como la compresión de la cola de caballo, el aneurisma de aorta abdominal, las infecciones o los tumores.

Hay síntomas de alarma que hacen sospechar que la causa del dolor lumbar puede ser una enfermedad grave, como el síndrome constitucional (fiebre asociada o no a pérdida de peso, incremento del dolor con el decúbito, o dolor nocturno), la rigidez matutina que dure horas, el dolor agudo de comienzo súbito y localizado en la zona ósea lumbosacra o el dolor visceral asociado (alteraciones gastrointestinales o disfunción genitourinaria asociadas) (cuadro 13.1).

## TRATAMIENTO DEL DOLOR RAQUÍDEO

No hay una única forma de tratamiento que sea efectiva para todas las formas de dolor lumbar raquídeo. En los pacientes en que la causa del dolor sea sistémica se debe tratar la causa subyacente. A continuación nos centraremos en el manejo del dolor lumbar raquídeo inespecífico.

Recomendaciones generales:

- Se desaconseja el reposo absoluto durante más de 2 días ya que puede debilitar al paciente.
- Los analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos ayudan a aliviar el dolor desde el inicio de los síntomas. La manipulación espinal por el fisioterapeuta u osteopatía puede ser útil en las 4 primeras semanas, siempre que no haya radiculopatía. Se puede empezar con ejercicios aeróbicos ligeros durante las 2 primeras semanas. Los ejercicios de estiramiento y fortalecimiento de tronco son importantes; sin embargo, empezarlos demasiado pronto tras una lesión puede hacer que el dolor empeore, por lo que no deben iniciarse hasta pasadas las 2 primeras semanas.
- Se debe fomentar que los pacientes retomen sus actividades habituales lo antes posible.

### Tratamiento conservador

Un programa de tratamiento conservador incluye medidas educacionales, actividad física controlada, reposo (de corta duración), ejercicios y tratamiento farmacológico oral mediante analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares.

La terapia física puede ser útil para disminuir el dolor durante intervalos cortos de tiempo. Dentro de este tipo de terapia se encuentra la aplicación de calor o hielo en el área del dolor, el ultrasonido y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

El ejercicio físico es muy útil para controlar el dolor lumbar de origen mecánico, así como también resulta útil como medida preventiva en pacientes asintomáticos.

### Tratamiento farmacológico oral

Los fármacos orales usados en el dolor lumbar raquídeo son los analgésicos (paracetamol, tramadol, opiáceos), antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares (de uso controvertido) y fármacos para el dolor neuropático, como anti-depresivos o antiepilépticos.

### Infiltraciones

Se pueden realizar infiltraciones locales de anestésicos en puntos dolorosos musculares o ligamentosos. Las infiltraciones epidurales de corticosteroides mediante control fluoroscópico se pueden realizar en pacientes con dolor radicular que no responden a otros tratamientos, aunque su eficacia es discutida. Las infiltraciones de anestésicos o corticosteroides en las articulaciones facetarias se realizan mediante control fluoroscópico, siendo también controvertida su eficacia.

### Tratamiento complementario

La terapia complementaria puede ser útil en determinados problemas médicos, como el dolor lumbar. Incluye manipulación de la columna espinal, masoterapia, acupuntura y magnetoterapia.

### Tratamiento quirúrgico

Solamente un pequeño porcentaje de pacientes con dolor lumbar raquídeo requieren tratamiento quirúrgico. La técnica quirúrgica se elegirá teniendo en cuenta las características de la lesión y las habilidades y experiencia del cirujano.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anderson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354: 581-5.
- Chou D, Samartzis D, Bellabarba C, Patel A, Luk KD, Kisser JM, Skelly AC. Degenerative magnetic resonance imaging in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Spine* 2011; 36 (21 Suppl): S43-53.
- Devo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992; 268: 760-5.
- Isaac Z, Katz JN. Lumbar spine disorders. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2011; 659-81.



# DOLOR ARTICULAR EN MIEMBROS SUPERIORES

A. RODRÍGUEZ GARCÍA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### DOLOR DE HOMBRO

Etiología  
Diagnóstico  
Tratamiento

#### DOLOR DE CODO

Patología tendinosa  
Bursitis olecraneana  
Dolor referido

### DOLOR DE MANO

Patología tendinosa  
Contractura de Dupuytren  
Ganglión

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Todas las articulaciones del miembro superior pueden afectarse en el seno de artropatías inflamatorias, especialmente la mano, pero vamos a centrarnos en la patología no inflamatoria y, específicamente, en las estructuras periarticulares que ocasionan dolor en cada articulación.

## DOLOR DE HOMBRO

### Etiología

El hombro doloroso afecta al 16-26% de los adultos y su incidencia aumenta con la edad, algunas actividades físicas y/o profesionales, y en pacientes diabéticos. En ancianos con dolor bilateral de hombros hay que descartar la polimialgia reumática.

### *Patología de las estructuras del hombro*

**Tendinopatía del manguito rotador.** El 70% de los casos de hombro doloroso se deben a patología del manguito rotador, que está formado por 4 tendones: supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor. Su función es la estabilización dinámica del hombro. Entre el manguito rotador y el acromion está la bursa subacromial, cuya función es proteger los tendones de la presión y fricción del acromion. La mayoría de lesiones de la bursa se producen en el seno de la lesión del manguito.

Se utiliza el término síndrome de atrapamiento subacromial para describir los síntomas y signos que resultan de la compresión del manguito rotador entre el troquíter y el ligamento coracoacromial. Dado que en la patología crónica, que es la que vemos con mayor frecuencia, la inflamación no tiene un papel predominante, es mejor llamarla “tendinosis” o “tendinopatía” que tendinitis.

La tendinopatía suele ser el resultado de actividades repetitivas que llevan a la degeneración del tendón y daño microvascular. A medida que esta degeneración aumenta aparece la rotura. Las roturas más frecuentes son las crónicas y si son grandes dan lugar a pérdida de la función estabilizadora del manguito en la cabeza humeral, con subluxación superior de esta y, a largo plazo, artrosis de la articulación.

Además de la sobrecarga mecánica, hay factores extrínsecos que predisponen a este proceso (variantes anatómicas del arco coracoacromial, artrosis acromioclavicular) y factores intrínsecos, entre los que destaca la existencia de una zona crítica —menos vascularizada— en la zona medial de la inserción del tendón supraespinoso. Es aquí donde se producen la mayor parte de las roturas del manguito.

La prevalencia de lesiones del manguito rotador aumenta con la edad y se estima que a los 80 años más del 50% de las personas tendrá una rotura del manguito, aunque no siempre sea sintomática.

Aunque la mayoría de los casos de patología del manguito rotador son secundarios a un síndrome de pinzamiento suba-

**TABLA 14-1**  
**Causas de dolor de hombro**

Diagnóstico	Clínica	Radiología
Tendinopatía del manguito rotador	Edad > 40 años Dolor con la elevación del brazo Mayor disminución de la movilidad activa que de la pasiva Maniobras de atrapamiento	Puede mostrar esclerosis y quistes en la cabeza humeral, disminución del espacio acromiohumeral y calcificaciones acromiales o en el troquíter
Artrosis acromioclavicular (AC)	Dolor en articulación AC Test de aducción sobre el pecho Puede haber historia de traumatismo	Disminución del espacio articular y osteofitos en articulación AC
Capsulitis adhesiva	Edad > 40 años Disminución de la movilidad activa y pasiva Historia de diabetes	Generalmente normal
Artrosis glenohumeral	Edad > 50 años Dolor progresivo Crepitación con el movimiento	Disminución del espacio articular y osteofitos

cromial, también puede deberse a depósito de microcristales de hidroxapatita. El cuadro clínico típico de la tendinopatía calcificante es el de un dolor muy intenso y agudo con incapacidad para mover el hombro, aunque puede cursar con síntomas similares a los de una tendinopatía crónica.

**Patología acromioclavicular.** Con frecuencia acompaña a la patología del manguito. Si aparece aislada suele haber un antecedente traumático. Al hacer este diagnóstico hay que recordar que es habitual encontrar cambios degenerativos en las radiografías de pacientes asintomáticos.

**Capsulitis adhesiva.** También llamada hombro congelado, se produce por retracción de la cápsula articular. Aparece en un 3% de la población general, con mayor frecuencia entre la quinta y la sexta década de la vida. El dolor se acompaña de rigidez y pérdida llamativa de movilidad y suele ser reversible en casi todos los casos. Cualquier proceso que cause disminución en la movilidad del hombro puede conducir a capsulitis adhesiva, incluyendo la patología previa del manguito rotador, la cirugía, el traumatismo previo y la patología inflamatoria del hombro. Es más frecuente en diabéticos (10-36%) y hay que descartar esta enfermedad cuando la afectación es bilateral. Con menor frecuencia se puede asociar a enfermedades tiroideas, enfermedad de Parkinson, enfermedades cardíacas, neurológicas o pulmonares. También aparece en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana con tratamiento anti-retroviral (inhibidores de las proteasas).

**Artrosis glenohumeral.** Es rara y suele estar precedida de subluxaciones, fracturas, roturas importantes del manguito rotador y patología inflamatoria del hombro.

### Dolor referido

El dolor de hombro puede ser debido a procesos de la columna cervical, especialmente si hay compresión de raíces nerviosas, patología abdominal (enfermedades hepatobiliares, irritación diafragmática), patología torácica (neumonías, tumores, tromboembolismo) e isquemia miocárdica. La patología extrínseca produce dolor de hombro mal localizado o dolor agudo que

irradia desde el cuello hacia el brazo. Se diferencia de la patología del hombro porque la movilidad de este es normal.

### Diagnóstico

Las diferencias entre estas entidades pueden verse en la tabla 14.1. Todas ellas causan dolor en el hombro y limitación en la movilidad. En las patologías que afectan a la articulación glenohumeral, como la artrosis y la capsulitis adhesiva, tanto la movilidad activa como la pasiva están limitadas en todos los planos. En las tendinosis la movilidad activa está limitada pero la pasiva está más conservada. Existen múltiples maniobras para la valoración de la patología del manguito rotador. En un reciente metaanálisis que investigó el poder predictivo de diversas maniobras utilizando ecografía y/o resonancia magnética (RM) para confirmar el diagnóstico, la combinación de arco doloroso (dolor en la abducción del brazo entre 60 y 120°) y de rotación externa contra resistencia dolorosa, fue la más precisa para detectar patología del manguito. No obstante, las maniobras clínicas tienen una moderada sensibilidad (59-76%) y especificidad (47-62%) para la detección de roturas y hay una gran variabilidad interobservador.

Tradicionalmente, la radiología simple se considera la prueba de imagen que debe hacerse inicialmente en el paciente con dolor de hombro (tabla 14.1). Sin embargo, la ecografía es mucho más útil para la valoración del manguito rotador, por lo que —si el diagnóstico no está claro o el resultado de las pruebas de imagen puede suponer un cambio en el manejo del paciente— se debe solicitar una ecografía. La sensibilidad y especificidad para la detección de roturas parciales (0,72/0,93) y completas (0,95/0,96) del manguito de los rotadores es elevada, siendo algo menor para la tendinopatía (0,67/0,88). La RM se reservaría para casos equívocos o si se sospecha patología del *labrum* glenoideo. Tanto la ecografía como la RM tienen una sensibilidad similar para el diagnóstico de roturas del manguito rotador, pero la ecografía es más barata, mejor tolerada y no tiene contraindicaciones.

## Tratamiento

En todos los casos de patología del hombro se recomienda eliminar los movimientos que produzcan dolor y se emplean inicialmente analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e incluso opiáceos durante períodos cortos, a pesar de que no haya estudios que avalen claramente la eficacia de los AINE frente a la analgesia.

En las pruebas de eficacia, a corto plazo, hay resultados dispares de las infiltraciones de corticoides en la patología del manguito rotador. Según varias revisiones sistemáticas, las infiltraciones tienen un pequeño beneficio sobre el placebo y no tienen efecto, o escasa mejoría, sobre los AINE. Sin embargo, es difícil extraer conclusiones por la diferente calidad de los estudios. Según se ha publicado en un metaanálisis reciente, hay mayor grado de mejoría con infiltraciones guiadas por ecografía, pero solo se dispone de datos de seguimiento a corto plazo. Las infiltraciones estarían indicadas sobre todo para disminuir el dolor y poder llevar a cabo la rehabilitación. Se recomienda no realizar más de 3 infiltraciones al año y no está indicado repetir la infiltración si no hubo mejoría o esta fue mínima. En los pacientes diabéticos se puede producir hiperglucemia a los 2 días de su aplicación, por lo que deben utilizarse con precaución. Se sigue debatiendo el potencial papel de las infiltraciones en el debilitamiento del tendón. La tendinopatía calcificante suele responder a AINE e infiltraciones. Hay evidencia de que las ondas de choque de alta frecuencia son eficaces en las tendinopatías calcificantes refractarias.

El tratamiento más efectivo parece ser la fisioterapia con ejercicios de estiramiento y fortalecimiento muscular. Con tratamiento conservador se resuelve el 80% de los casos de patología del manguito.

La capsulitis adhesiva se resuelve espontáneamente en 1 o 2 años aunque puede haber cierta pérdida de movilidad que puede ser crónica. En su tratamiento, al igual que en la artrosis glenohumeral, se debe hacer fisioterapia dentro de los límites del dolor. Los pacientes que reciben infiltraciones intraarticulares en fase temprana de la enfermedad se recuperan más rápidamente, pues al igual que en la patología del manguito, las infiltraciones con esteroides pueden facilitar la realización de la fisioterapia. La cirugía se reserva, en todos los casos de patología del hombro, para pacientes que no responden al tratamiento conservador.

Aunque faltan pruebas a largo plazo, sobre todo en cuanto a resultados funcionales, la mayoría de los estudios demuestran los beneficios a corto plazo de los diferentes tratamientos. Esta dificultad puede deberse a la heterogeneidad en los criterios de inclusión de los diferentes estudios, que podría mejorar con el uso de la ecografía y la inclusión de grupos de pacientes más homogéneos.

## DOLOR DE CODO

Las enfermedades sistémicas —como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y las artritis microcristalinas— también pueden afectar al codo. En la exploración de los pacientes con artritis de codo se observa limitación en la flexoextensión de este.

## Patología tendinosa

### Epicondilitis

Es la causa más frecuente de dolor en el codo. Su prevalencia en la población general es del 1-3%, especialmente en la quinta década de la vida. Es una degeneración del tendón extensor común en su inserción en el epicóndilo, que parece producirse por actividades repetitivas que afectan a la extensión y la supinación de la muñeca.

Clínicamente, se presenta con dolor en la cara lateral del codo y dolor con la extensión de la muñeca. Puede haber debilidad al cerrar el puño a causa del dolor. En la exploración se observa dolor a la presión en el epicóndilo con el codo en flexión de 90° y los síntomas se reproducen con la extensión resistida de la muñeca y del tercer dedo con el codo en extensión.

El diagnóstico es clínico y la radiología y la ecografía deben hacerse si la epicondilitis es resistente al tratamiento y para excluir otras causas si la presentación es atípica. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la radiculopatía cervical C5 o C6, compresión del nervio radial, cuerpos libres intraarticulares y lesiones condrales.

La mayoría de los pacientes mejoran con medidas conservadoras como la modificación de la actividad física, el uso de banda de epicondilitis, la fisioterapia o la administración de AINE e infiltraciones. No hay estudios bien diseñados que avalen la eficacia de ninguno de los tratamientos, pero después de 1 año la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos sin importar el tratamiento que se haya utilizado, aunque el más eficaz es la fisioterapia con estiramiento y reforzamiento de los tendones extensores. La banda de epicondilitis es útil si se combina con ejercicios, pero su eficacia es limitada por sí sola.

Las infiltraciones con corticoides han demostrado un efecto beneficioso a corto plazo —los síntomas mejoran a las 6 semanas— pero presentan mayores tasas de recurrencia a 1 año. Su indicación fundamental sería el alivio del dolor a corto plazo en pacientes con síntomas graves o intensos, para permitir la realización de la fisioterapia. La infiltración de plasma rico en plaquetas parece ser inferior a la de corticoides a corto plazo y superior a largo plazo, aunque no todos los estudios encuentran mejoría y su uso no está definido. No hay pruebas de la efectividad de los tratamientos con ondas de choque, láser, acupuntura, proloterapia o infiltraciones de toxina botulínica. Un pequeño porcentaje de pacientes (10%) requieren liberación quirúrgica, siempre después de descartar diagnósticos alternativos.

### Epitrocleeítis

Es menos frecuente que la epicondilitis. El dolor se localiza en la cara medial del codo, en la epitrocleea, lugar de inserción de la musculatura flexora.

Se presenta con dolor a la palpación de la epitrocleea, con el codo a 90° de flexión, que se agrava con la flexión resistida de la muñeca con el codo en extensión. Su diagnóstico y tratamiento es similar al de la epicondilitis.



### Bursitis olecraneana

La bursitis olecraneana produce hinchazón en la cara posterior del codo y no limita la flexoextensión, salvo que se acompañe de celulitis por una bursitis séptica.

La causa más frecuente de bursitis es traumática, pero también puede afectarse, en orden decreciente de frecuencia, por infección, gota y artritis reumatoide. Normalmente se trata con reposo y con AINE y, si no hay respuesta, con infiltración local. La punción y el análisis del líquido de la bursa tienen interés diagnóstico, tanto para la búsqueda de cristales como para el estudio microbiológico en caso de sospecha de infección.

### Dolor referido

La radiculopatía cervical y la patología del hombro pueden producir dolor referido al codo, que no se afecta con la movilidad de este, pero que se agrava con el movimiento del hombro o del cuello.

## DOLOR DE MANO

En la afectación de la mano es muy importante la exploración física para valorar el agrandamiento óseo o el engrosamiento sinovial que se puede ver en la artrosis y en las artropatías inflamatorias, respectivamente. La afectación aislada de estructuras periarticulares que podemos ver con mayor frecuencia es la patología tendinosa, la contractura de Dupuytren y el ganglión.

### Patología tendinosa

#### Dedo en resorte

Es la tendinopatía por atrapamiento más frecuente. Con el uso repetitivo del tendón flexor se produce un engrosamiento de la polea A1, que sujeta el tendón a nivel de la articulación metacarpofalángica, dificultando su deslizamiento. Es más frecuente en mujeres y en pacientes diabéticos, sobre todo si la afectación es múltiple.

Los síntomas son dolor y sensación de chasquido con la flexoextensión del dedo afectado. En la exploración puede apreciarse un nódulo doloroso a nivel de la articulación metacarpofalángica. El dedo se bloquea en flexión y el paciente tiene que ayudarse con la otra mano para conseguir su extensión.

En una revisión sistemática reciente, aunque con escaso número de pacientes, se observa una mayor eficacia de las infiltraciones de corticoides con lidocaína que cuando se utiliza solo esta. Cerca del 80% de los pacientes responden a la infiltración con corticoides, con alivio del dolor en 3-5 días y reducción del atrapamiento en < 3 semanas. En los pacientes diabéticos es más frecuente el fallo del tratamiento conservador, hecho que conlleva indicación quirúrgica.

#### Tenosinovitis de Quervain

Se produce por compresión de los tendones abductor largo y extensor corto del primer dedo a su paso por un canal osteofibroso a nivel de la apófisis estiloides radial. Suele aparecer entre los 40 y los 60 años, con mayor frecuencia en la mujer, porque la

abducción del pulgar con respecto al eje del antebrazo tiene un ángulo mayor. Se presenta con dolor y en ocasiones con inflamación en la estiloides radial, extendiéndose hacia el antebrazo y la base del pulgar. Con frecuencia se debe a la realización de movimientos repetitivos acumulativos o por sobreuso crónico. También puede ocurrir en el embarazo, por traumatismo directo o en enfermedades como la artritis reumatoide.

Al igual que el test de Finkelstein (desviación cubital de la muñeca con el pulgar agarrado entre los dedos), la extensión resistida del primer dedo es dolorosa.

La radiología es normal, puede ser útil para descartar rizartritis, aunque pueden coexistir. En casos de duda, la ecografía es muy útil para establecer el diagnóstico.

El tratamiento agudo para aliviar el dolor se hace con hielo, tratamiento con AINE y restricción de la movilidad mediante una férula. Cuando los síntomas se resuelven (3-4 semanas) se debe comenzar a realizar los ejercicios pasivos de estiramiento. Si el dolor persiste después de 2-6 semanas se recomienda la infiltración, que puede repetirse a las 4-6 semanas si los síntomas no mejoran. Alrededor del 80% de los pacientes se alivian con infiltraciones. Si los síntomas persisten o recurren habría que considerar la cirugía.

### Contractura de Dupuytren

Es una lesión nodular fibrosante en la fascia palmar. La incidencia aumenta con la edad y afecta al 5-15% de los varones > 50 años. Hay predisposición genética y es más frecuente en trabajadores con tareas repetitivas o que trabajan con vibración y en diabéticos, en los que puede haber además otros procesos fibróticos. Se asocia también con tabaquismo y consumo de alcohol.

Aparecen lesiones nodulares no dolorosas en la fascia palmar que afectan sobre todo al cuarto y al quinto dedo con fruncimiento y adherencia de la piel sobre ellas. Al progresar la lesión se forma un cordón fibroso que se extiende desde la palma a los dedos, causando contractura en flexión de estos.

El curso es impredecible. En un 10% de los casos puede haber regresión de las lesiones, aunque lo más frecuente es que haya una progresión lenta.

Se han ensayado múltiples tratamientos que no son eficaces. El tratamiento de la contractura es quirúrgico cuando hay limitación funcional o problemas estéticos. Los resultados dependen del estadio de la enfermedad.

### Ganglión

Un ganglión es una hinchazón quística sobre una articulación o vaina tendinosa, al parecer producido por una herniación de tejido sinovial a través de la cápsula articular o vaina del tendón. Son más frecuentes en el dorso de la muñeca (60-70%), especialmente en escafoides-semilunar y trapecio. Pueden dar dolor intermitente, dependiendo del uso de la mano, o ser indoloros. Si los dorsales son grandes (> 3 cm) pueden comprimir ramas superficiales del nervio radial y causar disestesias y en la cara palmar; si están bajo el retináculo flexor pueden causar síndrome del túnel del carpo. En caso de duda, la ecografía es muy útil para su diagnóstico.

Si no son dolorosos ni interfieren en la función articular se recomienda manejo expectante pues, sobre todo los pequeños, se pueden resolver sin tratamiento. Si son sintomáticos pueden infiltrarse con corticoides después de aspirar un líquido muy viscoso. En un 50% de los casos recurren y entonces estaría indicada la extirpación quirúrgica.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burbank KM, Stevenson JH, Czarnecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008; 77: 453-60.
- Childress MA, Beutler A. Management of chronic tendon injuries. *Am Fam Physician* 2013; 87: 486-90.
- Hermans J, Luime JJ, Meuffels DE, Reijman M, Simel DL, Bierma-Zeinstra SMA. Does this patient with shoulder pain have rotator cuff disease? The rational clinical examination. Systematic review. *JAMA* 2013; 310: 837-47.
- Peters-Veluthamaningal C, Van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for trigger finger in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD005617.
- Tosti R, Jennings J, Sowards JM. Lateral epicondylitis of the elbow. *Am J Med* 2013; 126: 357.e1-6.
- Valen PA, Foxworth J. Evidence supporting the use of physical modalities in the treatment of upper extremity musculoskeletal conditions. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 194-204.



## DOLOR EN MIEMBROS INFERIORES

J.F. GARCÍA LLORENTE

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## PELVIS-CADERA

Síndrome doloroso del trocánter mayor (bursitis trocánterea y procesos afines)

Bursitis ileopectínea o del psoas-ilíaco

Bursitis isquioglútea

Tendinitis de los aductores

Cadera en resorte

Osteítis de pubis

Coccigodinia

Meralgia parestésica

## RODILLA

Condromalacia rotuliana

Bursitis prepatelar

Bursitis infrapatelar superficial

Bursitis anserina

Bursitis innominada o síndrome del ligamento medial

Bursitis del gemelo interno

Bursitis del semimembranoso

Bursitis iliotibial o síndrome de la banda iliotibial

Tendinitis rotuliana

Tendinitis anserina

Quiste poplíteo o de Baker

Osgood-Schlatter

Síndrome de la plica medial

Enfermedad de Pellegrini-Stieda

Enfermedad de Hoffa

Condromatosis sinovial

Sinovitis vellonodular

## TOBILLO-PIE

Bursitis retroaquílea

Bursitis retrocalcánea

Bursitis subcalcánea

Tendinitis del tibial anterior

Tendinitis del extensor del primer dedo

Tendinitis del extensor común de los dedos

Tendinitis de los peroneos

Tendinitis del tibial posterior

Tendinitis de Aquiles

Fascitis plantar

Fibromatosis de la fascia plantar

Síndrome del túnel tarsiano

Síndrome compartimental del tibial anterior

Metatarsalgia

Neuroma de Morton

Sesamoiditis

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las extremidades inferiores (EEII), por su tamaño y complejidad —además de por la sobrecarga mecánica continua a la que se ven sometidas tanto de manera normal en el quehacer diario como con la sobrecarga laboral o deportiva— son fuente de muy variadas y complejas causas de dolor. Y eso dejando aparte las causas mayores de dolor como son la artrosis y artritis, que también pueden asentarse en estas zonas e incluso asociándose o agravando los condicionantes previos.

Conocer bien la anatomía en esta localización es fundamental dado el gran número de estructuras existentes y su

interrelación, por lo que difícilmente se puede hacer un diagnóstico preciso si se desconoce. Siguiendo un orden anatómico craneocaudal se exponen los condicionantes más importantes o comunes.

## PELVIS-CADERA

En esta zona conviene siempre descartar, en primer lugar, procesos de mayor relevancia como la artrosis/artritis de cadera y la afectación inflamatoria de las articulaciones sacroilíacas. La exploración se debe realizar primero en bipedestación buscando asimetrías, posteriormente en decúbito supino para

pasar en ocasiones a decúbito lateral y prono. Hay que investigar la movilidad de la cadera en todos sus rangos. Cualquier alteración ayuda en la aproximación diagnóstica.

### **Síndrome doloroso del trocánter mayor (bursitis trocantérea y procesos afines)**

Es probablemente la primera causa de dolor en esta zona. De las 3 bursas sinoviales existentes, la que más se afecta es la del glúteo mayor, localizada entre este y el trocánter. Es típica en mujeres de edad media avanzada, da dolor en la región externa de la cadera y puede irradiar por la cara lateral del muslo a modo de radiculopatía, dolor al apoyo sobre esa zona y al andar, subir escaleras o cruzar las piernas. Duele a la palpación y la movilidad de la cadera es normal aunque aumente el dolor con la abducción y la rotación externa. Puede coexistir bursitis, tendinitis glútea y roturas musculares. Las causas son muy variadas y difíciles de vislumbrar en la mayor parte de ocasiones. Hay que descartar dolores referidos desde la columna lumbar, problemas de la cadera adyacente, fracturas, tumores o neuropatías próximas. Para el diagnóstico suele ser suficiente la clínica pero a veces puede ser útil la radiografía, la ecografía o la resonancia magnética (RM) para descartar otros procesos o en los casos refractarios al tratamiento. Los tratamientos convencionales —como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), correcciones posturales y terapias físicas— suelen ser poco efectivos. También se puede precisar la aplicación de una inyección con corticoides y anestésicos en la zona más dolorosa o incluso, en determinadas ocasiones, una valoración quirúrgica. Suelen ser frecuentes las recaídas.

### **Bursitis ileopéptica o del psoas-íliaco**

La bursa se comunica con la articulación coxofemoral en un 15% de las personas y en la mayoría de los casos en que presentan bursitis. Puede provocar tumoración y/o dolor inguinal así como problemas compresivos vasculares, de órganos pelvianos y neuropatía femoral. Además de la posible tumoración, produce dolor por debajo del ligamento inguinal que se agrava con la extensión de la cadera y mejora con la flexión. Suele relacionarse con problemas de la articulación coxofemoral (artrosis y artritis reumatoide) o con traumas y, por lo general, basta con aplicar un tratamiento conservador, pudiéndose llegar a infiltrar o extirpar.

### **Bursitis isquioglútea**

Se localiza entre el glúteo mayor y la tuberosidad isquiática, es típica de actividades sedentarias y más si se asocia con movimientos repetitivos de las EEII. Produce dolor en la región isquiática, ocasionalmente irradiado por la cara posterior del muslo, que se agrava al sentarse en duro o con la posición en decúbito supino. La palpación del isquion es muy dolorosa (en decúbito lateral con caderas y rodillas flexionadas) y puede afectar al nervio ciático por irritación al pasar próximo al borde externo de la bolsa. Se diferencia de la tendinitis y la entesitis de los músculos isquiotibiales porque en este caso hay una limitación dolorosa a la elevación de la extremidad. Para tratarla se usan superficies blandas o flotadores para sentarse,

AINE, infiltraciones con corticoides (precaución con el nervio ciático) e incluso extirpación de la bolsa sinovial.

### **Tendinitis de los aductores**

Es típica de deportistas, por separación forzada de las EEII, y el aductor largo es el más afectado. Clínicamente se caracteriza por dolor en la zona medial de la ingle y el muslo, con dolor al palpar el origen de los aductores en el pubis, que aumenta a la aducción resistida de la cadera. Para diferenciarla de hernias, epididimitis o prostatitis, o de lesiones traumáticas en deportistas se puede usar la ecografía o la RM. Asimismo, es importante la prevención y el reposo y puede beneficiarse del tratamiento con AINE, rehabilitación e infiltración. Puede tener que llegar a realizarse una tenotomía del aductor largo.

### **Cadera en resorte**

Infrecuente chasquido o resalte que se nota al movilizar la articulación coxofemoral en jóvenes y en síndromes de hiperlaxitud. Lo más común es el desplazamiento del tracto ilio-tibial contracturado sobre el trocánter mayor o también del músculo psoas íliaco en la ingle. Da chasquidos, dolorosos o no, al andar o subir escaleras, que se pueden producir al hacer flexión y rotación interna de la cadera. La ecografía dinámica ayuda a su diagnóstico y el tratamiento se basa en la realización de ejercicios de estiramiento de las zonas contracturadas.

### **Osteítis de pubis**

Hipersensibilidad en la zona del pubis asociada a dolor en la cara interna del muslo y marcha de pato. Si la radiografía no es esclarecedora puede complementarse con otras pruebas para descartar otros procesos causantes del dolor. Los AINE, el calor o el frío y la infiltración pueden aliviar el proceso.

### **Coccigodinia**

Dolor en la parte final de la columna irradiado a la parte inferior del sacro y el periné. En la exploración destaca hipersensibilidad a la palpación, incluso mediante el tacto rectal, no tolerando el estar sentado. Las pruebas complementarias están principalmente indicadas para descartar otros procesos. El tratamiento suele ser poco satisfactorio.

### **Meralgia parestésica**

Se produce por compresión del nervio cutáneo femoral por el ligamento inguinal. Da dolor y disestesias en la zona lateral del muslo e hipersensibilidad cutánea cerca de la espina íliaca anterosuperior al sentarse, agacharse o por llevar cinturones amplios. La electromiografía ayuda a diferenciarlo de radiculopatías lumbares. Suele precisar de infiltración local.

## **RODILLA**

La rodilla es la articulación más grande del cuerpo humano tanto en volumen de la cavidad como en la superficie articular. Se trata de una zona con una gran tensión mecánica que también se puede ver afectada por movimientos atípicos como son los giros, que pueden dar lugar a muchas lesiones. Algu-

nas veces se pueden lesionar varias estructuras anatómicas a la vez. Es importante conocer muy bien la exploración de la zona, siendo las manos el mejor instrumental diagnóstico que poseemos junto con el conocimiento anatómico pormenorizado.

### **Condromalacia rotuliana**

Produce dolor en el compartimiento anterior de la rodilla con la movilización, principalmente cuando se ajusta sobre el fémur al levantarse o subir escaleras. Suele haber un desplazamiento lateral de la rótula. El tratamiento es poco satisfactorio, por lo que es conveniente la potenciación de la musculatura medial del muslo en un intento de llevar la rótula a una posición más medial, incluso con el uso de rodilleras con reposicionamiento rotular. Pueden usarse también las infiltraciones de ácido hialurónico y los casos muy sintomáticos pueden precisar de intervención quirúrgica.

### **Bursitis prepatelar**

Relacionada con traumatismos, llega a inflamarse pudiendo desarrollar bandas cicatriciales y cuerpos libres. Produce dolor leve al andar y tumefacción en la parte anterior de la rodilla. En caso de inicio agudo con fiebre, dolor intenso y calor de la zona interesa su aspiración y análisis pensando en bursitis infecciosas o microcristalinas. El tratamiento habitual es conservador pero en las infecciosas puede necesitar de antibióticos y drenajes.

### **Bursitis infrapatelar superficial**

Por microtraumatismos profesionales más comúnmente, siendo perceptible la tumefacción, el calor y el dolor caudal a la rótula por delante del tendón rotuliano. Da dolor a la flexión pasiva y la extensión resistida.

### **Bursitis anserina**

Dolor en la cara interna de la rodilla, por debajo de la interlínea femorotibial. Puede dar dolor y cojera que aumenta al subir escaleras, sobre todo en mujeres obesas, y suele asociarse a gonartrosis y alteraciones de la alineación. Interesa diferenciarla de la osteonecrosis de la tibia, la bursitis innominada y la tendinitis de la pata de ganso. La infiltración de corticoides suele ser suficiente.

### **Bursitis innominada o síndrome del ligamento medial**

Parecida a la bursitis innominada, aumenta el dolor con el bostezo medial al comprimir la bolsa entre las porciones superficial y profunda del ligamento colateral medio o interno. El dolor aumenta con la rodilla en flexión de 90°. Interesa diferenciarla de la necrosis avascular del cóndilo femoral interno y la meniscopatía.

### **Bursitis del gemelo interno**

Dolor en la cara posteroexterna de la rodilla que aumenta al presionar el cóndilo femoral interno, con la flexión activa de la rodilla y la extensión activa del pie. Puede dar dolor de toda

la rodilla. Para tratarlo se usan comúnmente los AINE y la rehabilitación.

### **Bursitis del semimembranoso**

Se produce por movimientos repetidos de flexión de la rodilla. Se presenta con dolor y tumefacción en el centro del hueco poplíteo que aumenta con los movimientos de flexión pasiva de la cadera, extensión pasiva de la rodilla, extensión activa de la cadera y flexión activa de la rodilla. Hay que diferenciarla del quiste de Baker y requiere tratamiento con AINE o rehabilitación.

### **Bursitis iliotibial o síndrome de la banda iliotibial**

Es una de las más frecuentes. Se produce por fricción entre la banda iliotibial y el fémur que inflama la bolsa y provoca dolor en la zona superoexterna de la rodilla, 2 cm por encima de la interlínea articular. Aumenta al estar de pie con las rodillas flexionadas 30° o al correr. Puede incluso sentirse un chasquido al paso por el cóndilo femoral externo.

### **Tendinitis rotuliana**

Es secundaria a microtraumatismos y en deportistas se produce cuando se somete el tendón a importantes cargas tensionales (como en el salto o en la carrera) o por actividades normales sobre un tendón debilitado. Da dolor en la cara anteroinferior de la rótula que aumenta al tensionar el tendón rotuliano (agacharse, correr, saltar, subir escaleras). Se trata con reposo, AINE, frío, ejercicios isométricos y, en caso de aplicación de infiltraciones, mejor guiadas con ecografía y poca dosis de corticoides.

### **Tendinitis anserina**

Aparece dolor en la región medial superior de la tibia, en la región de la bursa anserina. El origen del dolor no está claro y puede ser provocado por la bursa anserina, el ligamento colateral medial distendido por meniscopatía o una tendinitis de la pata de ganso. El origen del dolor se puede investigar mediante ecografía. Se asocia a gonartrosis y valgo de rodilla y el tratamiento consiste en reposo, AINE e infiltraciones locales.

### **Quiste poplíteo o de Baker**

Se asocia muchas veces a patología articular, siendo en muchas ocasiones la primera manifestación de dicha patología. Lo más frecuente es que se origine en alguna de las bolsas del hueco poplíteo (semimembranoso o gemelos) y es menos común su origen en una herniación posterior de la cápsula sinovial de la rodilla. Tiene un mecanismo valvular unidireccional que va haciendo que se hinche progresivamente. Se asocia a artropatías inflamatorias y artrosis. Da dolor o fenómenos compresivos locales y se puede palpar y ver asimetría con el hueco poplíteo contralateral. Puede extenderse distalmente disecando los gemelos y romperse provocando dolor parecido al de la trombosis venosa profunda. La ecografía es útil en el diagnóstico y para efectuar la aspiración y la infiltración. En caso de romperse, hay que hacer reposo con la pierna elevada y tomar AINE.

### Osgood-Schlatter

Es una apofisitis por tracción de la tuberosidad anterior de la tibia. Suele estar asociada con sobreuso y es más frecuente entre los 10-14 años. Se ven irregularidades en epífisis y metafisis adyacentes, con fragmentación de la tuberosidad tibial y restos óseos. Se autolimita y cura al cerrarse el cartílago de crecimiento. Requiere reposo, analgesia y evitar sobrecargas.

### Síndrome de la plica medial

Son restos embrionarios fetales que pueden aparecer en la zona medial o pararrotulina, supra e infrarrotuliana. La más común es la infrarrotuliana, generalmente asintomática, mientras que la medial suele ser la más sintomática. Se inflama por el atrapamiento que sufre al paso por el cóndilo femoral interno, siendo una gran imitadora de síntomas. Se observa en adolescentes, en especial si realizan ejercicio frecuentemente o tras traumatismos. Suele dar dolor y tumefacción y puede provocar chasquidos, bloqueos, inestabilidad y derrames de repetición. A la palpación puede llegar a percibirse la banda. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

### Enfermedad de Pellegrini-Stieda

Calcificación del ligamento colateral interno de la rodilla secundaria a un traumatismo que provoca un hematoma y su posterior calcificación. La limitación es frecuente y el dolor se exagera a la palpación y al forzar el valgo de la rodilla. Se ve una calcificación en la porción superior del ligamento colateral medial donde se inserta. Es autolimitada, aunque puede recidivar, y cuando ocasiona limitaciones de la movilidad se aconseja proceder a la cirugía.

### Enfermedad de Hoffa

Se trata de una inflamación de la grasa infrapatelar por traumatismos directos, aunque también pueden estar implicados la gonartrosis o el *genu recurvatum*. Aparece dolor e inflamación recurrente que aumenta al andar o con los cambios hormonales. En caso de cronificarse conviene efectuar una limpieza artroscópica.

### Condromatosis sinovial

Son focos de metaplasia cartilaginosa en articulaciones, vainas tendinosas y bursas, siendo más frecuente en la rodilla. Los cuerpos cartilaginosos pueden desprenderse dentro de la articulación y provocar bloqueos que suelen aparecer en la adolescencia tardía y en la edad media de la vida. Produce tumefacción, crepitación, se pueden tocar los cuerpos libres y puede disminuir la movilidad de la articulación. En las radiografías se ven cuerpos libres redondeados que pueden llegar a calcificarse. Se realiza artroscopia para quitar los cuerpos libres, pudiendo llegar a hacerse sinovectomía en fases tempranas, aunque la sinovectomía total es rara. Se suele resolver con el tiempo.

### Sinovitis vellonodular

Aunque se trata de una patología articular, dada su posible extensión extraarticular, interesa conocer su existencia. La articulación más frecuente en la que se presenta es la rodilla y puede

ser nodular o difusa. Se trata de una proliferación de la sinovial pero de forma pseudotumoral, de crecimiento lento destructivo, pero sin producir metástasis. Es típica de adultos jóvenes. Produce dolor, inflamación, limitación de la movilidad y bloqueos. En la radiografía se pueden ver imágenes líticas, pero la RM es de elección. El líquido sinovial es hemático o xantocrómico y en la sinovial se aprecia hipertrofia sinovial y depósitos de hemoderina. La sinovectomía artroscópica es de elección.

## TOBILLO-PIE

El estudio de la patología del pie es probablemente de los más complicados a la hora de diagnosticar y tratar. Reúne todos los condicionantes (anatomía compleja, funcionalidad múltiple, sobrecarga continua, uso de calzado inadecuado) que hacen que sea de difícil abordaje. Hay que buscar siempre un posible traumatismo o sobrecarga, así como el uso de calzado inapropiado (tacones excesivos, empeine y puntera estrecha, etc.). En esta zona es donde las manifestaciones dérmicas asociadas (rozaduras, queratosis, alteraciones de la coloración, tumefacción, etc.) son más evidentes y pueden ayudar a averiguar el origen del dolor. Es muy importante el estudio tanto en bipedestación —observando el arco plantar y el apoyo mediante un podoscopio y la alineación de los diferentes radios— como la exploración en decúbito supino, intentando aislar cada una de las articulaciones en dicha exploración.

Son comunes las bursitis provocadas por microtraumatismos de repetición, infecciones, o como parte de un proceso sistémico articular. Las bolsas más comúnmente afectadas en el pie son las de la cabeza de la primera y quinta articulación metatarsofalángica, la retroaquílea, la retrocalcánea y la subcalcánea. El tratamiento suele consistir en la toma de AINE y aspiración/infiltración con corticoides.

También son frecuentes las tendinitis. Las más comunes son las del tibial posterior, la de los peroneos y la aquílea. Además de las causas más comunes, también están implicados el uso de calzado inapropiado y los trastornos de la estática. En los casos en que existe vaina sinovial también puede inflamarse presentando una sintomatología más florida. Puede acompañarse o verse favorecida por atrofia del tendón, fibrosis e incluso microrroturas. El tratamiento suele consistir en reposo del tendón afectado, toma de AINE, empleo de medidas físicas/rehabilitadoras e incluso la infiltración.

A continuación se exponen las expresiones más características de estas 2 patologías: bursitis y tendinitis.

### Bursitis retroaquílea

Se presenta aislada, no se asocia a tendinitis aquílea. Suele deberse a microtraumatismos repetidos provocados por el uso de calzado duro, estrecho o de tacón alto. Es una bolsa superficial y, por ello, su clínica es más visible. Además del reposo, interesa corregir las causas mediante infiltraciones o cirugía.

### Bursitis retrocalcánea

Se sitúa entre el tendón de Aquiles y el calcáneo y produce dolor que aumenta al andar, a la presión del calzado y con la

flexión dorsal del tobillo. La tumefacción no se aprecia, pero se puede palpar a los lados del tendón. Se suele asociar a tendinitis aquilea. El reposo, el uso de calzado apropiado y el tratamiento con AINE suelen bastar, aunque se puede infiltrar con cuidado. En la *enfermedad de Hanglung* (hipertrofia calcánea posterosuperior) se asocia a bursitis retrocalcánea y puede requerir una osteotomía calcánea.

### **Bursitis subcalcánea**

Se localiza entre la piel plantar y la porción inferior del calcáneo, cerca de la inserción de la aponeurosis plantar. Puede presentarse junto con fascitis plantar. Se produce en obesos o por bipedestación prolongada, provocando dolor a la presión selectiva de la punta del dedo, pero interesa realizar una radiografía y/o ecografía para descartar otras entidades.

### **Tendinitis del tibial anterior**

La tendinitis del tibial anterior dificulta la marcha y la bipedestación. Se localiza en la zona más anterior e interna de la articulación del tobillo y el dolor se provoca con la flexión plantar pasiva en eversión y con la extensión y la inversión activa.

### **Tendinitis del extensor del primer dedo**

Produce dolor en la zona anterointerna del pie. El dolor se provoca con la flexión plantar pasiva y la extensión contra resistencia del primer dedo.

### **Tendinitis del extensor común de los dedos**

Provoca dolor en la zona anteroexterna del pie que se reproduce con la flexión plantar pasiva y la extensión activa de los dedos.

### **Tendinitis de los peroneos**

Dolor retromaleolar e inframaleolar externo. Se provoca el dolor mediante palpación, extensión pasiva y flexión plantar activa contra resistencia. Hay que distinguirla de la luxación de los peroneos por encima del maléolo externo.

### **Tendinitis del tibial posterior**

El tibial posterior mantiene el arco plantar y cualquier proceso que lo dañe puede provocar el aplanamiento de dicho arco. Se puede palpar por detrás y por debajo del maléolo medial. El dolor se provoca con la extensión contra resistencia y la flexión activa del pie en aducción.

### **Tendinitis de Aquiles**

El tendón carece de vaina sinovial, por lo que la capa peritendinosa es la que sufre la inflamación (peritendinitis) y en el cuerpo se encuentran las lesiones degenerativas (tendinosis). Se relaciona con traumatismos y tensiones repetidas, aunque también influye la biomecánica del pie y el uso de calzado apretado. También puede afectarse en las espondiloartropatías y por los nódulos reumatoides, la sarcoidosis y por el uso de las quinolonas. La palpación es fácil y se provoca el dolor andando de puntillas o con la extensión del pie. Se trata con

reposo, vendajes en equino y elevando el talón. Se pueden usar infiltraciones paratendinosas. Una complicación grave es la rotura tendinosa, generalmente provocada por el ejercicio en personas desentrenadas. Pueden contribuir las infiltraciones con corticoides o los tratamientos sistémicos con corticoides en el lupus o la artritis reumatoide, así como la hemodiálisis. La rotura puede ser parcial o total. El tratamiento suele ser conservador con inmovilización en flexión plantar o incluso la cirugía.

### **Fascitis plantar**

Se localiza en la zona de la unión de la fascia al calcáneo por microtraumatismos repetidos y una pronación mantenida. Puede ser expresión de una entesitis en el contexto de una enfermedad inflamatoria. Como ya se ha dicho, cabe asociarla a una inflamación de la bursa subcalcánea. El dolor se localiza en la zona anteromedial del talón y es mayor al levantarse por la mañana. En caso de patología inflamatoria la clínica es más imprecisa. El hallazgo de un espolón óseo en la radiografía no tiene correlación clínica. Precisa su diferenciación con la inflamación de la almohadilla grasa plantar que da una clínica más posterior. La elevación del talón disminuye la tracción exagerada del tendón de Aquiles sobre el calcáneo. Además de un tratamiento conservador, AINE, se puede infiltrar aunque tiene un riesgo de rotura de la fascia plantar; en los casos resistentes se puede hacer una fasciotomía endoscópica plantar.

### **Fibromatosis de la fascia plantar**

Se trata de una esclerosis de la aponeurosis plantar superficial con formación de nódulos plantares. Empiezan siendo unos pocos nódulos duros y adheridos a la piel, pudiendo dar una retracción y pie cavo. Los corticoides infiltrados no suelen ser muy eficaces y requiere tratamiento quirúrgico.

### **Síndrome del túnel tarsiano**

Atrapamiento del nervio tibial posterior por detrás y por debajo del maléolo tibial interno. Suele deberse a una sobrecarga mecánica excesiva y a la compresión por el edema subsiguiente, o bien por un ganglión. Da dolor y parestesias progresivas en la planta del pie y en los dedos, sin llegar al talón. Puede provocar alteraciones sensitivas e incluso cambios tróficos. La percusión (Tinel) en la zona posteroinferior del maléolo interno puede reproducir la clínica. El hecho de tener un electroneurograma normal no excluye el diagnóstico. En casos refractarios, requiere tratamiento conservador, aplicación de infiltraciones o cirugía.

### **Síndrome compartimental del tibial anterior**

Provoca dolor inducido por el ejercicio en la zona anterior e inferior de la pierna. Se produce por isquemia de los músculos del compartimiento tibial anterior, al ejercitarlo. Dado que se trata de una estructura inextensible, puede también afectarse el nervio tibial anterior. Al principio es autolimitado, pero con el tiempo puede producir lesiones en los nervios peroneos profundo y superficial (musculocutáneo), simulando una ple-



ja del nervio ciático poplíteo externo. Se diagnostica midiendo la presión dentro del compartimiento y se trata con reposo y, si no responde, con una fasciotomía posteromedial.

### Metatarsalgia

La metatarsalgia es muy común y por múltiples causas, bien por alteraciones biomecánicas, uso de calzado inadecuado o atrofia de la musculatura intrínseca. Admite múltiples diagnósticos diferenciales. Conviene realizar una investigación dirigida y una exploración meticulosa de cara a solucionar el problema y evitar pasarse en la petición de pruebas complementarias innecesarias. La presencia de hiperqueratosis plantares o dorsales en los dedos ayuda a orientar el diagnóstico. En muchas ocasiones suele ser necesario contar con la labor del podólogo o el ortopeda para corregir posibles alteraciones de la estática o descargar la zona más desfavorada.

### Neuroma de Morton

Atrapamiento del nervio, normalmente bajo el ligamento transversal metatarsiano, entre el tercer y cuarto dedos y que puede tener su origen en múltiples causas biomecánicas. Provoca dolor de tipo neurálgico de inicio brusco en el espacio afectado. Se puede reproducir el dolor a la presión, incluso lateralmente, de la primera a la quinta articulación metatarso-

falángica, así como producir hipoestesia. Se trata con descargas, infiltraciones o escisión en los casos rebeldes.

### Sesamoiditis

Bajo la primera y quinta cabeza metatarsiana, sirven de cuña que mejora la acción de los flexores. Puede deberse a sobrecarga mecánica pero lo más común es que se deba a una inflamación de la vaina sinovial del flexor del primer dedo o sobre la bolsa serosa subcutánea. Se trata con descarga o AINE.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Belzunegui Otano J, Figueroa Pedrosa M. Reumatismos de partes blandas de la rodilla. En: Mera Valera A, Graña Gil J, editores. *Enfermedades reumáticas extraarticulares*. Barcelona, Masson, 1998; 241-50.
- Carreño Pérez L, López Longo FJ. Reumatismos de partes blandas de la cadera. En: Mera Valera A, Graña Gil J, editores. *Enfermedades reumáticas extraarticulares*. Barcelona, Masson, 1998; 229-40.
- Díaz Oca AJ, Acebes Cachafeiro JC, Herrero-Beaumont Cuenca G. Reumatismos de partes blandas del pie. En: Mera Valera A, Graña Gil J, editores. *Enfermedades reumáticas extraarticulares*. Barcelona, Masson, 1998; 257-70.
- Manero Ruiz FJ, Beltrán Audera C, Ferrer Peralta M. *Enfermedades de las partes blandas del pie* En: Llanos Alcázar LF, Acebes Cachafeiro JC, coordinadores. *Monografías médico-quirúrgicas del aparato locomotor: El pie*. Formación continuada de la SECOT y de la SER. Barcelona, Masson, 1997; 33-48.
- Sheon RP, Moskowitz RW, Goldberg VM. Lower limb disorders. En: *Soft tissue rheumatic pain*, 3rd ed. Maryland, Pennsylvania, Williams & Wilkins, 1996; 209-74.

## NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO

J.L. ANDREU SÁNCHEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

SÍNDROME INTERÓSEO ANTERIOR

SÍNDROME INTERÓSEO POSTERIOR

SÍNDROME DEL TÚNEL CUBITAL

COMPRESIÓN CUBITAL EN LA MUÑECA

ATRAPAMIENTO DEL NERVI

SUPRAESCAPULAR

NEUROPATÍA ILIOINGUINAL

MERALGIA PARESTÉSICA

SÍNDROME DEL PIRIFORME

ATRAPAMIENTO DEL CIÁTICO POPLÍTEO

EXTERNO O PERONEO COMÚN

SÍNDROME DEL TÚNEL TARSIANO

SÍNDROME DEL TÚNEL TARSIANO ANTERIOR

NEUROMA DE MORTON

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las neuropatías por atrapamiento son procesos frecuentes en la práctica reumatológica. Son cuadros producidos por la compresión de un nervio periférico, habitualmente a su paso por túneles anatómicos no extensibles, formados por huesos y ligamentos. La compresión produce isquemia y edema del nervio, con deterioro progresivo de su estructura y función. Inicialmente se produce daño de la mielina, que es una lesión reversible si se resuelve la compresión. Posteriormente se produce una degeneración axonal, en gran medida irreversible.

En los nervios sensitivos, el primer síntoma es el dolor neuropático y la parestesia en la zona correspondiente. Si progresa el daño sobre el nervio acaba apareciendo hipoestesia y la sintomatología dolorosa puede mejorar paradójicamente. En los nervios motores, la compresión prolongada acaba produciendo debilidad y atrofia de los músculos correspondientes.

## SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

La neuropatía por atrapamiento más frecuente es la del nervio mediano a su paso por el túnel carpiano, produciendo el síndrome del túnel carpiano (STC).

Afecta hasta a un 10% de la población adulta, con frecuencia es bilateral y muestra predilección por el sexo femenino. En el cuadro 16.1 aparecen las causas del STC pero la mayoría son idiopáticas y se deben a la presencia constitucional de un túnel carpiano largo y estrecho. El STC reviste un especial interés en el ámbito de la reumatología, ya que puede ser la forma de inicio de diferentes procesos generalizados, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

Clínicamente se manifiesta por dolor y parestesias en los 3 primeros dedos de la mano y el borde radial del cuarto dedo. Los síntomas aparecen con mayor frecuencia durante el descanso nocturno o tras períodos prolongados de reposo, en los que la muñeca tiende a adoptar una postura mantenida en flexión que conduce a un aumento de la presión en el túnel del carpo. Es muy típico el alivio de los síntomas cuando el paciente sacude enérgicamente la mano. Cuando la compresión persiste, aparece hipoestesia y debilidad.

El examen físico revela un signo de Tinel y una maniobra de Phalen positivos (fig. 16.1). En los casos más avanzados se desarrolla atrofia tenar y debilidad para la abducción y oposición del pulgar.

La sospecha de STC se confirma mediante el estudio neurofisiológico con presencia de unas velocidades de conducción reducidas, unas latencias prolongadas y, en los casos graves, unos potenciales motores reducidos.

**CUADRO 16-1****Causas del síndrome del túnel carpiano****Lesiones ocupantes de espacio**

- Ganglión
- Hemangioma
- Osteoma osteoide
- Lipoma
- Hipertrofia del ligamento anular anterior del carpo
- Anomalías del desarrollo muscular
- Callo de fractura

**Tenosinovitis en el seno de enfermedades inflamatorias idiopáticas**

- Artritis reumatoide
- Espondiloartropatías
- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerosis sistémica
- Polimiositis/dermatomiositis
- Polimialgia reumática

**Artritis microcristalinas**

- Gota
- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato

**Procesos endocrinológicos**

- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Acromegalia

**Infecciones**

- Osteomielitis
- Artritis y tenosinovitis sépticas
- Enfermedad gonocócica diseminada

**Actividades profesionales**

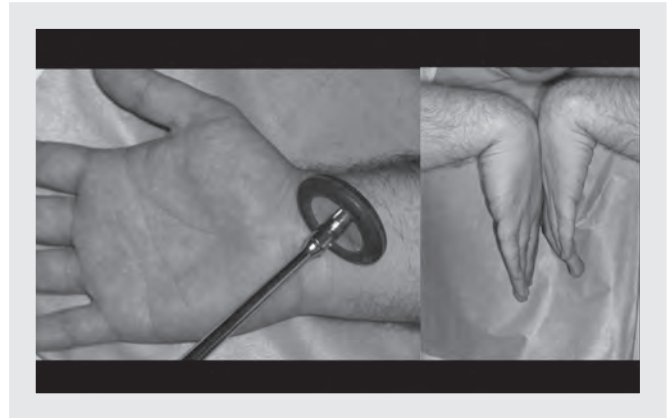
- Músicos
- Carniceros
- Mecanógrafos

**Tras punción vascular**

- Hematoma
- Flebitis

**Hereditarias**

- Amiloidosis familiares
- Pleonosteosis de Leri
- Parálisis familiar



**FIGURA 16-1** ■ Panel izquierdo. Signo de Tinel. La percusión sobre el nervio mediano reproduce los síntomas. Panel derecho. Maniobra de Phalen. La flexión forzada de la muñeca aumenta la presión dentro del túnel carpiano y desencadena los síntomas.



**FIGURA 16-2** ■ Síndrome interóseo anterior. Imposibilidad de formar una “o” con el pulgar y el índice.

Recientemente, la ecografía de partes blandas ha demostrado su fiabilidad en el diagnóstico del STC, existiendo una buena correlación entre la presencia neurofisiológica de un STC y el aumento de la sección del nervio mediano, medido mediante la ecografía transversal del nervio.

En los casos leves, el tratamiento del STC es conservador y consiste en el uso de férulas para mantener la muñeca en posición neutra y la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En los casos persistentes, las infiltraciones locales con corticosteroides son muy eficaces a medio plazo y en más de la mitad de los casos no se requieren más intervenciones terapéuticas en seguimientos de hasta 7 años. En los casos moderados-graves, cuando existe compromiso neurológico en el examen físico o en los casos refractarios a las medidas conservadoras, la cirugía de liberación seccionando el ligamento transversal del carpo es curativa en el 85% de los casos.

## SÍNDROME INTERÓSEO ANTERIOR

El síndrome interóseo anterior se produce a consecuencia del atrapamiento de la rama interósea anterior del nervio mediano, a su paso entre las 2 cabezas del pronador redondo, bajo la banda tendinosa del flexor de los dedos, que conforman el túnel pronador.

La rama interósea anterior del nervio mediano es un nervio motor puro, por lo que clínicamente se manifiesta por parestesia del flexor largo del pulgar, de los flexores largos de los dedos segundo y tercero y del pronador cuadrado. Durante la exploración es característico que el paciente no pueda formar una “o” con los dedos pulgar e índice (fig. 16.2). No hay hipoestesia pero sí puede aparecer dolor en el antebrazo y en la muñeca. También puede haber debilidad para la pronación del antebrazo.

El estudio neurofisiológico pone de manifiesto la denervación de los músculos flexores largos de los dedos.

El tratamiento consiste en evitar los esfuerzos repetidos de pronación/supinación y la infiltración local con corticosteroides. Si en 2 meses no hay mejoría, se debe realizar una liberación quirúrgica.

## SÍNDROME INTERÓSEO POSTERIOR

El nervio interóseo posterior (NIP) es una rama del nervio radial que puede presentar una neuropatía por atrapamiento cuando penetra en el túnel radial bajo la arcada de Frohse, formada por el borde superior de la cabeza superficial del músculo supinador. Inerva los músculos extensores de los dedos y el extensor cubital del carpo, entre otros.

Diferentes procesos pueden comprimir el NIP, como una hipertrofia tendinosa de la arcada de Frohse, el engrosamiento de la cápsula articular radiocubital, lipomas, quistes sinoviales, artritis del codo o incluso aneurismas. Los esfuerzos repetidos de supinación también pueden condicionar una neuropatía por atrapamiento del NIP.

El NIP es un nervio motor puro y los síntomas sensitivos son escasos. Clínicamente, se manifiesta como debilidad para la extensión de los dedos y para la supinación del antebrazo. Se afecta la extensión de las articulaciones metacarpofalángicas pero no la de las interfalángicas, ya que estas últimas dependen de los músculos lumbricales. Al poseer los dedos índice y meñique un tendón extensor propio además del extensor común, su extensión se preserva inicialmente, mientras que el paciente no puede extender los dedos corazón y anular.

El tratamiento inicial consiste en la evitación de los esfuerzos repetidos de supinación. En los casos refractarios es necesaria la liberación quirúrgica.

## SÍNDROME DEL TÚNEL CUBITAL

Las localizaciones más frecuentes de atrapamiento del nervio cubital son el surco del nervio cubital, entre la epitroclea y la tróclea humeral, y en el túnel cubital, entre la aponeurosis del músculo cubital anterior y el ligamento interno del codo.

El síndrome del túnel cubital puede ser secundario a deformidades o callos de fractura en el surco cubital o a la presión mantenida del codo sobre superficies duras, como un escritorio.

La presentación más frecuente es la parestesia intermitente en el borde cubital de la mano, con irradiación a los dedos cuarto y quinto. La parestesia a menudo empeora con la flexión máxima del codo o con el roce del nervio a la altura del codo.

La exploración pone de manifiesto un signo de Tinel positivo. En algunos pacientes los síntomas sensitivos son escasos y la forma de presentación es la debilidad en la mano, con atrofia de la eminencia hipotenar. En los casos avanzados se puede desarrollar una postura característica con flexión de las articulaciones interfalángicas e hiperextensión de las articulaciones metacarpofalángicas de los dedos cuarto y quinto, debido a la debilidad de los músculos lumbricales, interóseos y flexores profundos de los dedos. La debilidad de la mano dificulta la prensión, la escritura o la manipulación.

Siempre se debe realizar una radiografía del codo para descartar lesiones óseas o articulares como causa del síndrome del túnel cubital. El estudio neurofisiológico sirve para confirmar el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, las alteraciones sensitivas mejoran evitando la presión local, limitando la flexión repetida del codo y usando almohadillas para proteger el nervio cubital de las superficies duras. La cirugía con descompresión o transposición del nervio cubital solo está indicada cuando existe debilidad de la mano o de los músculos del antebrazo, hipoestesia o datos claros de alteraciones estructurales a nivel del codo.

## COMPRESIÓN CUBITAL EN LA MUÑECA

En ocasiones, el nervio cubital puede comprimirse en el canal de Guyón, entre el ligamento transversal del carpo, el ligamento cubitocarpiano y la apófisis unciforme del hueso ganchoso.

Clínicamente cursa con debilidad de los músculos intrínsecos de la mano y alteraciones sensitivas en el borde cubital de la palma, en el quinto dedo y en la mitad cubital del cuarto dedo.

Cuando la compresión se debe a actividades repetitivas con microtraumatismos sobre la palma de la mano, evitar dicha actividad mejora el cuadro. En casos secundarios a un problema estructural —como un ganglión, un lipoma o un callo de fractura— es necesaria la cirugía.

## ATRAPAMIENTO DEL NERVIOSUPRAESCAPULAR

El nervio supraescapular puede sufrir una neuropatía por atrapamiento a su paso por la escotadura supraescapular, limitada en su parte superior por el ligamento supraescapular. Es un proceso típico de deportistas que utilizan vigorosamente la cintura escapulohumeral. Se caracteriza por dolor sordo, profundo y mal definido en la cara posterior del hombro y en la zona superior de la escápula. Puede aparecer debilidad de los músculos supraespinoso e infraespinoso. La presión profunda en el punto medio del borde superior de la escápula puede reproducir el dolor.

Los casos leves se tratan reacondicionando la actividad deportiva y mediante infiltraciones con anestésicos locales y corticosteroides. El fracaso del tratamiento conservador o la presencia de debilidad muscular son indicaciones de tratamiento quirúrgico.

## NEUROPATÍA ILIOINGUINAL

La neuropatía inguinal es una causa habitual y poco reconocida de dolor pélvico e inguinal. La lesión del nervio ilioinguinal generalmente tiene un origen iatrogénico en el contexto de intervenciones quirúrgicas de la región abdominal inferior, como herniorrafias inguinales, apendicectomías, incisiones de Pfannenstiel, cirugía pélvica o, más raramente, biopsia de hueso ilíaco. Mucho más infrecuentemente se producen lesiones espontáneas por atrapamiento en su trayecto a través de los

músculos de la pared abdominal (transverso y oblicuo interno) a la altura de la espina ilíaca anterosuperior.

La neuralgia inguinal produce parestesias, dolor urente y a veces adormecimiento en la región inferior del abdomen, que se irradia al escroto o a los labios mayores, y a veces pasa a la región superomedial del muslo. Los trastornos sensitivos, aunque detectables en la exploración, son más raramente sintomáticos. Los trastornos motores son todavía menos aparentes, pudiendo existir protrusión abdominal inferior.

Las radiografías simples de cadera y pelvis están indicadas para descartar patología ósea y, si se sospecha tumor u otra lesión ocupante de espacio, la resonancia magnética.

La exploración electrofisiológica tiene un 60% de sensibilidad para esta neuropatía, pero puede ayudar a diferenciarla de la plexopatía y la radiculopatía lumbares y de la polineuropatía diabética.

Si hay déficit motor se debe iniciar la terapia física lo antes posible para evitar debilidad y atrofia muscular. Es conveniente evitar aquellas actividades que puedan empeorar los síntomas, como agacharse en cuclillas o permanecer sentado mucho tiempo. El tratamiento médico con suplementos nutricionales (como la tiamina o la piridoxina), analgésicos, AINE, antiepilépticos o antidepressivos tricíclicos no suele funcionar, teniendo que recurrir al bloqueo nervioso, para aliviar el dolor, o a la liberación quirúrgica.

## MERALGIA PARESTÉSICA

El nervio femorocutáneo puede comprimirse a su paso bajo el ligamento inguinal, habitualmente en asociación con obesidad o embarazo.

Clínicamente se manifiesta por dolor, hormigueos o acorchamiento en el aspecto anterior y lateral del muslo. La compresión de la cresta ilíaca mientras el paciente descansa en decúbito contralateral al lado afectado mejora los síntomas en la meralgia parestésica, a diferencia de los síntomas secundarios a patología del disco intervertebral.

El tratamiento consiste en perder peso, evitar llevar ropas ajustadas y modificación postural. En ocasiones son útiles las infiltraciones locales. En casos refractarios se realizará tratamiento quirúrgico, que suele ser muy eficaz.

## SÍNDROME DEL PIRIFORME

El nervio ciático puede sufrir compresión por el músculo piriforme en la vecindad de la escotadura ciática mayor. La causa principal es un traumatismo directo sobre la región glútea, aunque también se puede deber a movimientos repetitivos de la cadera o a presión sostenida sobre el músculo piriforme y el nervio ciático subyacente.

Clínicamente, produce dolor, adormecimiento, parestesias y debilidad en el territorio del nervio ciático. Suele comenzar como un dolor intenso en las nalgas, que puede irradiarse a la extremidad inferior y el pie, llegando a producir una marcha alterada. En la exploración se puede evidenciar hipersensibilidad sobre la escotadura ciática. La palpación del músculo

piriforme revela hipersensibilidad, tumefacción y endurecimiento del vientre muscular. Los síntomas suelen empeorar con la elevación o la flexión de la cintura y de la cadera. A diferencia de la radiculopatía lumbar, la clínica no se reproduce con las maniobras de estiramiento radicular ni con los movimientos de la columna lumbar, sino con las maniobras de rotación externa y abducción resistidas de la cadera, que son los movimientos que realiza el músculo piriforme.

Con la radiografía simple y otras pruebas de imagen, como la resonancia magnética, se pueden descartar lesiones óseas y otras patologías de la columna lumbar, como las hernias o la estenosis de canal.

El estudio electrofisiológico ayuda también a establecer el diagnóstico diferencial con la radiculopatía lumbar. La conducción del nervio ciático puede evaluarse indirectamente mediante el estudio de reflejo H y onda F desde zonas distales de la extremidad. También se debe tener en cuenta la posibilidad de la coexistencia de radiculopatía lumbar y síndrome del piriforme, que dificulta el diagnóstico.

El tratamiento debe comenzar con fisioterapia, aplicación local de calor o frío y toma de AINE y, si hay parestesias, gabapentina o pregabalina. Si no hay respuesta, se realiza una infiltración local de corticoides y anestésico local guiada por tomografía computarizada o se procede a la liberación quirúrgica del atrapamiento.

## ATRAPAMIENTO DEL CIÁTICO POPLÍTEO EXTERNO O PERONEO COMÚN

Es una neuropatía por atrapamiento que se produce por la compresión del nervio ciático poplíteo externo en la vecindad de la cabeza del peroné, al penetrar en el túnel peroneal. Puede producirse por compresión postural mantenida, vendajes, traumas o excrescencias óseas.

Clínicamente, se caracteriza por dolor y disestesias en el aspecto lateral y anterior de la pierna y por debilidad para la flexión dorsal del tobillo y la evasión del antepié. La exploración física puede mostrar un signo de Tinel positivo.

El tratamiento consiste en la infiltración local y el uso de una férula posterior hasta la planta del pie.

## SÍNDROME DEL TÚNEL TARSIANO

Este cuadro clínico se produce por la compresión del nervio ciático poplíteo interno (tibial posterior) a su paso por el túnel del tarso, entre el calcáneo y el retináculo flexor.

Puede ser secundario a sinovitis de la articulación adyacente, callos de fractura, traumas repetidos o desviación en valgo del talón.

Se manifiesta clínicamente por dolor quemante, hormigueos y acorchamiento intermitentes en la planta del pie y los dedos. Puede agravarse con la bipedestación prolongada o durante el descanso nocturno. Puede haber un signo de Tinel positivo. El diagnóstico se confirma mediante la realización de un estudio neurofisiológico.

El tratamiento se basa en el uso de calzado con talonera rígida que impida la eversión y la dorsiflexión extremas del tobillo y en el uso de una plantilla con arco interno. Las infiltraciones locales también pueden ser de utilidad. En casos refractarios, se aconseja la descompresión quirúrgica.

## SÍNDROME DEL TÚNEL TARSIANO ANTERIOR

El síndrome del túnel tarsiano anterior es una neuropatía por atrapamiento del nervio tibial anterior, rama del nervio ciático poplíteo externo, a su paso por el túnel tarsiano anterior, junto con el tendón del músculo extensor del primer dedo y el extensor común, cubiertos superficialmente por el retináculo extensor que sirve de cubierta al estuche óseo formado por el astrágalo y el escafoides.

Las causas de compresión del nervio tibial anterior son: traumatismos, uso de calzado estrecho, pie cavo y presencia de osteofitos o gangliones.

Se caracteriza clínicamente por la presencia de parestesias en el dorso del pie, primer dedo y primer espacio interdigital. Los síntomas pueden desencadenarse con la flexión plantar forzada del pie o percutiendo directamente sobre el nervio. En los casos evolucionados, puede desarrollarse atrofia del músculo pedio o del extensor corto de los dedos.

El estudio neurofisiológico confirma el diagnóstico y sirve para diferenciar el síndrome del túnel tarsiano anterior de la compresión del peroneo común o de una radiculopatía.

El tratamiento inicial es conservador: uso de calzado ancho, reposo y consumo de AINE. La infiltración local con corticosteroides también es útil. En los casos refractarios se puede realizar una descompresión quirúrgica.

## NEUROMA DE MORTON

Se caracteriza por dolor en el tercer espacio interdigital que se desencadena con el uso de calzado estrecho y la bipedestación. Se debe a la presencia de una masa de tejido fibroso alrededor del nervio interdigital. La presión lateral de las cabezas de los metatarsianos desencadena el dolor. El neuroma puede evidenciarse mediante ecografía de alta resolución o resonancia magnética. La infiltración local con corticosteroides y un anestésico local resuelve el cuadro en la mayoría de las ocasiones. En caso de recidiva, la extirpación del neuroma es curativa.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Corwin HM. Compression neuropathies of the upper extremity. *Clin Occup Environ Med* 2006; 5: 333-52.
- Dawson DM. Entrapment neuropathies of the upper extremities. *N Engl J Med* 1993; 329: 2013-8.
- Lee MJ, LaStayo PC. Pronator syndrome and other nerve compressions that mimic carpal tunnel syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2004; 34: 601-9.
- Ly-Pen D, Andreu JL, De Blas G, Sánchez-Olaso A, Millán I. Decompression surgery versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome. An open randomly assigned clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 612-9.
- Ly-Pen D, Andreu JL. Tratamiento actual del síndrome del túnel del carpo. *Med Clin* 2005; 125: 585-9.



# MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

T. COBO IBÁÑEZ ■ I. PRATS CAELLES

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Lupus eritematoso sistémico  
 Síndrome antifosfolípido  
 Miopatías inflamatorias idiopáticas  
 Esclerodermia  
 Síndrome de Sjögren  
 Síndromes de solapamiento

#### VASCULITIS SISTÉMICAS

Vasculitis de vasos de calibre pequeño  
 Vasculitis de vasos de calibre intermedio  
 Vasculitis de vasos de gran tamaño  
 Vasculitis de vasos de tamaño variable

### ARTRITIS REUMATOIDE

Lesiones cutáneas específicas de la artritis reumatoide

Lesiones cutáneas inespecíficas

### ARTRITIS PSORIÁSICA

### MISCELÁNEA

Dermatosis neutrofilicas  
 Enfermedad de Still del adulto  
 Policondritis recidivante  
 Sarcoïdosis

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones cutáneas están presentes en la mayoría de las enfermedades reumáticas y su identificación es fundamental para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Dadas las limitaciones de extensión del capítulo, la artritis reactiva, el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis), las artritis infecciosas y las enfermedades de la infancia se tratarán en sus capítulos respectivos.

## ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

### Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la que más del 75% de los pacientes presentan lupus eritematoso cutáneo (LEC) en algún momento. El LEC es el segundo síntoma más frecuente de presentación, tras la afectación articular. Se pueden identificar lesiones específicas e inespecíficas. El fundamento de esta clasificación es la presencia histológica de dermatitis de interfase en las lesiones

específicas, sin embargo también puede encontrarse en reacciones a fármacos y no estar presente en lesiones específicas como el LEC *tumidus* o la paniculitis, que afectan a capas profundas de la piel. En un mismo paciente pueden coexistir diferentes tipos de lesiones y se ha estimado la siguiente distribución del LEC: LEC crónico, 67,5%; LEC subagudo, 18,4%; LEC agudo, 6,1%, y finalmente el 6,1% para las lesiones cutáneas inespecíficas. Entre los criterios de clasificación de LES del American College of Rheumatology de 1997 aparecen la fotosensibilidad, las úlceras mucosas, el eritema malar y el LEC discoide. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas se han ampliado en el nuevo sistema de clasificación propuesto en 2012 (cuadro 17.1).

### Lupus eritematoso cutáneo agudo

En el LEC agudo se distingue una forma localizada, eritema malar, que se encuentra en el 50% de los pacientes. Se caracteriza por eritema, asociado o no a edema, y descamación, en el dorso de la nariz y la zona malar. Suele ser fotosensible y el pliegue nasogeniano no resulta afectado. En la forma generalizada hay una erupción maculopapular eritematoviolácea que afecta principalmente a zonas fotoexpuestas como la "V" del cuello y



**CUADRO 17-1****Manifestaciones cutáneas incluidas en los criterios 2012 de clasificación del lupus eritematoso sistémico del grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics****Lupus cutáneo agudo**

- Eritema malar no discoide
- Lupus ampoloso
- Necrólisis epidérmica tóxica variante de lupus sistémico
- Erupción maculopapular de lupus
- Erupción fotosensible de lupus

**Lupus cutáneo crónico**

- Lupus cutáneo discoide clásico (localizado y generalizado)
- Lupus hipertrófico/verrucoso
- Paniculitis lúpica/lupus profundo
- Lupus *tumidus*
- Lupus de las mucosas
- Lupus pernóstico

**Úlceras orales (boca y lengua) o nasales**

**FIGURA 17-1** ■ Lupus cutáneo subagudo: forma clínica papulodescamativa psoriasiforme.

la cara extensora de los brazos. Puede extenderse simétricamente y cubrir la mayor parte del cuerpo, incluyendo la piel palmar y plantar, el dorso de las manos y la cara extensora de los dedos sin afectar a los nudillos. Aparece tras exposición solar o en exacerbaciones del LES. Una forma clínica infrecuente es la ampollosa, que cursa con ampollas agrupadas en piel sana o eritematosa de zonas fotoexpuestas y aparece en casos de LES activo. Las lesiones del LEC agudo se resuelven sin dejar cicatrices ni telangiectasias. El estudio histológico muestra la característica dermatitis de interfase, con depósitos de inmunoglobulinas (Ig) o complemento en el 90% de los casos. El LEC agudo siempre es un indicador de LES. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en el 95% de los casos.

**Lupus eritematoso cutáneo subagudo**

El LEC subagudo se caracteriza por la recurrencia, por presentar un patrón de distribución simétrico, ser fotosensible y localizarse en áreas fotoexpuestas, sin afectación del centro

de la cara. Se han descrito la forma clínica papulodescamativa psoriasiforme —la variante más frecuente (fig. 17.1)— y la forma anular policíclica con bordes eritematodescamativos que confluyen. Cura sin dejar cicatriz, pero en ocasiones queda una hipopigmentación residual y telangiectasias. El estudio histológico es similar al del LEC agudo. El 10-15% de los pacientes con LES muestran lesiones de LEC subagudo y, a su vez, el 10-15% de los pacientes con LEC subagudo muestran manifestaciones no graves de LES. Se asocia a haplotipo HLA-A1, B8, DR3. Los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La son positivos en el 60-80% de los casos. También se puede encontrar LEC subagudo en otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren (SS), la artritis reumatoide (AR), la tiroiditis autoinmune y el síndrome poliglandular autoinmune tipo II. A su vez se ha descrito LEC subagudo inducido por fármacos. El lupus eritematoso neonatal es un síndrome originado por el paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La o anti-U1-RNP que reacciona con antígenos fetales y puede originar, entre otras, manifestaciones de LEC subagudo. Tras el nacimiento y la exposición a la luz aparecen las lesiones que afectan al área central de la cara y la región periocular. Se resuelve sin secuelas a los 6-8 meses.

**Lupus eritematoso cutáneo crónico**

Existen diferentes tipos de LEC crónico, pero la variedad clásica es el LEC discoide (cuadro 17.1). Es la forma más frecuente y se observa en mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Se manifiesta con placas eritematosas con hiperqueratosis bien delimitadas, de tamaño variable, distribución simétrica, habitualmente localizadas en áreas fotoexpuestas y que en el 70% de los casos son fotosensibles. Según la extensión y distribución de las lesiones hay una variante localizada (70%) y otra generalizada (30%). La primera puede afectar a la cara, el cuero cabelludo, los pabellones auriculares, el cuello, los labios y las mucosas. La segunda afecta a la región cefálica, el tronco y las extremidades. Las lesiones evolucionan a cicatrices residuales con atrofia central, dejando placas de alopecia irreversible en el cuero cabelludo (fig. 17.2). En la histopatología se encuentra afectada la unión dermoepidérmica pero con un infiltrado más linfocitario, signos de cronicidad y depósitos de Ig o complemento en el 90% de los casos. El riesgo de desarrollar LES en la variante localizada es del 5%, frente al 20% en la generalizada. Hasta el 25% de los pacientes con LES presentan LEC discoide. El lupus eritematoso pernóstico (pápulas eritematovioláceas en regiones acrales) es otra variante de LEC crónico que aparece en cualquier estación del año y hasta el 20% de los pacientes desarrollará LES. También destaca la paniculitis lúpica o lupus eritematoso profundo, que es poco frecuente (1-3%) pero puede preceder tanto a un LEC discoide como a un LES. Son nódulos subcutáneos o placas infiltradas, persistentes e indoloras, en cabeza, cuello, deltoides, abdomen, muslos y nalgas con paniculitis lobulillar linfoide.

**Lesiones inespecíficas**

Las lesiones inespecíficas son un grupo heterogéneo de manifestaciones que se asocian no solo a LES, sino también a la

actividad de la enfermedad. A continuación se describen las más relevantes.

**Con afectación vascular.** La vasculitis cutánea afecta al 10-20% de los pacientes con lupus activo y está asociada a hipocomplementemia e inmunocomplejos circulantes. El tamaño del vaso afectado es pequeño o mediano y adopta distintos patrones clínicos: púrpura palpable, petequias, urticaria vasculitis, lesiones papulonodulares, infartos cutáneos, infartos puntiformes digitales y gangrena periungueal. Entre un 10-45% de los pacientes presentan fenómeno de Raynaud y las telangiectasias son frecuentes.

**Sin afectación vascular.** Hasta en el 80% de los pacientes se puede observar alopecia, que se manifiesta como una caída difusa del cabello coincidiendo con reagudizaciones de la enfermedad sin cicatrices residuales, aunque puede deberse a tratamiento con anticoagulantes o inmunosupresores. En el 25-40% de los casos de LES hay lesiones orales. Pueden ser lesiones indoloras, con una erosión eritematosa central o úlcera blanquecina. Se localizan en paladar duro, nasofaringe, encías, borde de bermellón y zona genital.

### Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es un proceso sistémico en el que se desarrollan trombosis arteriales y/o venosas. La lesión más frecuente es el *livedo reticularis* (anillos maculares violáceos interconectados con un patrón reticular), que se origina por un proceso de descenso en el flujo arterial y se distribuye simétricamente de forma permanente en las extremidades. También se pueden encontrar microinfartos en las yemas de los dedos (fig. 17.3), hemorragias subungueales o vasculopatía livedoide (cuadro 17.2). La biopsia muestra una trombosis de los vasos de pequeño tamaño.

### Miopatías inflamatorias idiopáticas

En las miopatías inflamatorias idiopáticas la afectación cutánea está presente hasta en el 40% de los casos y se incluyen varios tipos de dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM).

#### Dermatomiositis clásica

En el 60% de los casos, la piel y el músculo se afectan simultáneamente. La afectación cutánea precede a la muscular en un 30% de los casos. La lesión primaria inflamatoria es un eritema violáceo, confluyente y pruriginoso, que evoluciona a atrofia cutánea con telangiectasias, asociado a hiper o hipopigmentación (poiquilodermia). Se extiende por zonas fotoexpuestas, prominencias óseas y regiones periungueales. Su histología es similar a la del LEC con infiltrado linfocitario, vacuolización y necrosis individual de queratinocitos en la capa basal epidérmica. Se han definido 3 lesiones características: las pápulas de Gottron, el signo de Gottron y el eritema en heliotropo. En el 15-20% de los pacientes que las desarrollan se puede detectar el anticuerpo anti-Mi-2 asociado a buen pronóstico. Las pápulas de Gottron son pápulas y placas atróficas, eritematovioláceas, con mínima descamación y de distribución simétrica y localizada en las prominencias óseas de las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas



FIGURA 17-2 ■ Lupus discoide localizado: placa de alopecia cicatricial, con piel atrófica. En el polo derecho, zona de actividad, con eritema, tapones córneos, descamación y tracción positiva.



FIGURA 17-3 ■ Síndrome antifosfolípido: vasculopatía trombótica con lesiones de aspecto purpúrico livedoide en zonas distales de los dedos de los pies.

#### CUADRO 17-2

##### Manifestaciones cutáneas del síndrome antifosfolípido

- *Livedo reticularis*
- Vasculitis necrosante
- Vasculitis livedoide
- Tromboflebitis
- Úlceras cutáneas
- Necrosis cutánea
- Máculas eritematosas
- Púrpura, equimosis
- Nódulos dolorosos
- Hemorragias subungueales
- Anetoderma

proximales y/o distales, codos, rodillas y pies (fig. 17.4). El signo de Gottron son máculas eritematovioláceas confluyentes de distribución similar a las pápulas de Gottron. El eritema en



**FIGURA 17-4** ■ Dermatomiositis: pápulas de Gottron, placas eritematovioláceas de aspecto poiquilodérmico en dorso de articulaciones de las manos y piel periungueal.

#### CUADRO 17-3

##### Manifestaciones cutáneas incluidas en los criterios 2013 del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism de clasificación de esclerosis sistémica

- Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a metacarpofalángicas
- Engrosamiento de la piel de los dedos
  - Dedos hinchados
  - Esclerodactilia (distal a metacarpofalángicas y proximal a interfalángicas proximales)
- Telangiectasia
- Lesiones de la yema del dedo (localizado y generalizado)
  - Úlceras digitales
  - Cicatrices puntiformes en pulpejo de los dedos
- Capilares anormales periungueales
- Fenómeno de Raynaud

heliotropo es un signo patognomónico de la DM y consiste en una erupción eritematoviolácea bilateral y simétrica de los párpados, con o sin edema periorbitario. Con frecuencia solo afecta al párpado superior. Se producen también lesiones inespecíficas en áreas fotoexpuestas que se manifiestan como un eritema macular confluyente y pueden ser: *a*) facial y malar, que puede afectar al pliegue nasogeniano y extenderse por la frente, la región perioral y las orejas; *b*) de la vaina de los tendones extensores de manos, antebrazos, muslos y/o pies; *c*) de la porción anteroinferior del cuello y anterosuperior del tórax “signo de la V”, y *d*) de la región posterior de cuello, hombros, espalda y cara lateral de brazos “en chal”. A su vez también se puede encontrar eritema en áreas no fotoexpuestas como las palmas de las manos y las plantas de los pies, el tronco, las caderas y las ingles. La eritrodermia es un eritema confluyente de más del 50% de la superficie corporal. El pliegue ungueal se puede afectar por vasculopatía produciendo eritema difuso y telangiectasias, pero además se puede encontrar hipertrofia

cuticular con infartos hemorrágicos. Una tercera parte de los pacientes presenta poiquilodermia localizada en cara, cuello y región preesternal (zonas fotoexpuestas). En el cuero cabelludo suele observarse una erupción psoriasiforme con cambios poiquilodérmicos. Otra lesión infrecuente es el eritema flagelado centrípeto, que consiste en la aparición de unas bandas lineales no pruriginosas persistentes en el tronco y las extremidades de un paciente con lesiones cutáneas típicas de DM. La calcinosis cutis puede incluir la piel, el tejido subcutáneo, la fascia o el músculo. Se produce con más frecuencia en la DM juvenil, pero también en adultos. Las “manos de mecánico” se caracterizan por hiperqueratosis, grietas y fisuras en cara palmar y lateral de los dedos. Son un marcador del denominado síndrome antisintetasa en el contexto de una miositis con anticuerpos antisintetasa. También se han observado en DM y PM no asociadas a estos anticuerpos.

#### *Dermatomiositis amiopática*

Es una DM que presenta las manifestaciones cutáneas de la DM clásica pero sin afectación muscular. Se requiere una duración de al menos 24 meses sin el desarrollo de la participación muscular.

#### *Dermatomiositis juvenil*

La DM clásica es constante, pero posee una morbilidad superior a la del adulto por la presencia de calcificaciones cutáneas, subcutáneas y musculares y de contracturas asociadas. Es más frecuente la presencia de úlceras por vasculopatía isquémica o por las propias calcificaciones. También se ha observado lipodistrofia e hipertrichosis.

#### **Esclerodermia**

La esclerodermia es el término que define la esclerosis de la piel. Se puede encontrar en un espectro heterogéneo de entidades solo cutáneas o sistémicas.

#### *Esclerosis sistémica*

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune que afecta a la piel y los órganos internos. Está caracterizada por la asociación de alteraciones vasculares, esclerosis y atrofia del tejido conectivo. En 2013 se han publicado los nuevos criterios de clasificación de la ES del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism. Las manifestaciones cutáneas incluidas en dichos criterios se encuentran recogidas en el cuadro 17.3. Basándose principalmente en la extensión de las lesiones cutáneas, la ES se divide en la forma limitada y la difusa. La ES limitada se presenta tras muchos años de fenómeno de Raynaud. La afectación cutánea se limita a los dedos (esclerodactilia), las manos y la cara. Los anticuerpos anticentrómero se identifican en el 50% de los pacientes y los anticuerpos Scl-70 en el 10%. En la ES difusa los cambios de la piel son rápidamente progresivos y generalizados. La afectación típica es la esclerodermia proximal, engrosamiento cutáneo que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas, las manos hasta por encima del nivel del codo, los brazos, el tron-

co y la cara. Los anticuerpos Scl-70 están presentes en el 30% de los pacientes. El signo de presentación más frecuente es un edema simétrico con dedos hinchados; posteriormente la piel se endurece y se produce esclerosis, adquiriendo aspecto céreo y adherido imposible de pellizcar y, finalmente, la piel se atrofia con aspecto brillante, liso y afilado (esclerodactilia). Pueden desarrollarse úlceras dolorosas e infartos isquémicos en la punta y la cara lateral de los dedos (35%) que evolucionan a cicatrices puntiformes y estrelladas. En la fase tardía aparece contractura de flexión de las manos y reabsorción de falanges distales. Los pliegues ungueales pueden mostrar cutículas engrosadas y capilares dilatados o disrupción capilar. Suelen observarse telangiectasias digitales y palmares asociadas o no a eritema. A nivel facial, la frente adquiere aspecto liso y brillante, la nariz es pequeña y puntiaguda, los labios se muestran adelgazados, con pliegues radiales peribucales y telangiectasias. La piel de prominencias óseas se adelgaza y ulcerada. A veces puede observarse en cara, tronco, muslos y abdomen una pigmentación marronácea que se alterna con áreas hipopigmentadas, imagen en “sal y pimienta”. Las calcificaciones distróficas son más frecuentes en la forma limitada.

### **Morfea**

La morfea se caracteriza por esclerosis localizada de la piel sin afectación sistémica. La lesión se inicia como una mácula eritematoedematosa que se transforma en placas induradas (esclerosis) de color blanco porcelana o amarillento con borde eritematovioláceo que después de unos meses evoluciona a atrofia residual (hiper o hipopigmentada). La variante generalizada y lineal (distribución lineal y unilateral de la placa en extremidades) puede evolucionar a ES de forma muy excepcional.

### **Síndromes esclerodermiformes**

**Fascitis eosinofílica.** Es una enfermedad inflamatoria idiopática de la fascia muscular, asociada a eosinofilia periférica y tisular. Cursa con edema e hinchazón de extremidades, seguido de induración y contracturas. En la fase establecida, la piel parece un empedrado.

### **Síndrome de Sjögren**

El SS es una enfermedad crónica caracterizada por infiltrados linfocitarios de las glándulas exocrinas.

### **Xerosis**

La principal manifestación mucocutánea del SS es la xerosis. Se trata de una sequedad anormal en conjuntiva (xeroftalmia, queratoconjuntivitis seca), boca (xerostomía), vagina y piel (xerodermia). La xerodermia es la manifestación cutánea más frecuente (67%) y genera piel y cabello seco, prurito y ardor. El paciente tiende a rascarse desarrollando hiperpigmentación secundaria. La xeroftalmia se manifiesta con sensación de cuerpo extraño en el ojo, ardor y sensibilidad lumínica. Puede complicarse con blefaritis, queratoconjuntivitis, ulceración o perforación corneal. Como consecuencia de la sequedad vaginal, las pacientes pueden presentar ardor, escozor, dispareunia, e infecciones bacterianas y por candidas.

### **Vasculitis cutánea**

Es la complicación cutánea más relevante. Está presente en el 30% de los pacientes con SS primario en forma de púrpura palpable o no palpable de las extremidades inferiores (EEII). Afecta a vasos de pequeño calibre y, más infrecuentemente, de mediano calibre. Es un marcador de enfermedad grave. Puede asociarse a una crioglobulinemia mixta y a una infección por el virus de la hepatitis C. Ocasionalmente se observan lesiones de vasculitis urticariforme (máculas urticariformes eritematosas en extremidades superiores, tronco y cara de más de 24 h de duración), hemorragias en astilla, infartos ungueales, gangrena y lesiones nodulares (similares a panarteritis nodosa). Dentro del espectro de las vasculitis asociadas a SS se debe incluir la púrpura hipergammaglobulinémica de Waldeström. Son máculas purpúricas localizadas en EEII y asociadas a factor reumatoide (FR) y a una hipergammaglobulinemia policlinal.

### **Lesiones no vasculíticas**

Como se ha indicado previamente, no es infrecuente la asociación de LEC subagudo en forma de eritema anular y SS, compartiendo ambos procesos la presencia de anti-Ro. No obstante, algunos autores discrepan y consideran que es una entidad individualizada. Un 20% de los pacientes presentan fenómeno de Raynaud, que se desarrolla con la evolución de la enfermedad y se asocia a vasculitis cutánea. Otras posibles manifestaciones son: *livedo reticularis*, amiloidosis cutánea nodular y vitiligo.

### **Síndromes de solapamiento**

#### **Enfermedad mixta del tejido conectivo**

Es una enfermedad con características de LES, ES, DM y PM. El edema de manos es la manifestación cutánea más frecuente y se acompaña deacroesclerosis. Puede observarse fenómeno de Raynaud, eritema malar, LEC discoide, telangiectasias, *livedo reticularis*, fotosensibilidad, eritema heliotropo, alopecia, vasculitis y úlceras distales.

## **VASCULITIS SISTÉMICAS**

Las vasculitis sistémicas (VS) son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos (arterial y/o venoso). Se genera una respuesta inflamatoria generalizada responsable de síntomas sistémicos y, por otro lado, la estenosis, oclusión, dilatación o ruptura de los vasos origina síntomas locales. Nos centraremos en las manifestaciones cutáneas de las vasculitis primarias no específicas de un órgano, sin incluir la vasculitis infantil “enfermedad de Kawasaki”. Se utiliza la nomenclatura revisada en el consenso internacional de Chapel Hill 2012 para las VS.

### **Vasculitis de vasos de calibre pequeño**

Son las que afectan principalmente a arterias intraparenquimatosas, arteriolas, capilares y vénulas. En ocasiones se afectan las arterias y las venas de mediano calibre.

### **Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo**

Son VS necrosantes que asocian anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con especificidad para la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la proteinasa 3 (PR3-ANCA).

**Poliangeítis microscópica.** Es una VS necrosante en la que destaca la afectación renal y pulmonar. Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes y si aparecen lo hacen en forma de púrpura palpable con histopatología de vasculitis leucocitoclástica sin depósitos inmunes.

**Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener).** Es una VS granulomatosa necrosante en la que puede haber afectación de las vías respiratorias, pulmonar, renal, cardíaca, oftalmológica y del sistema nervioso. Las lesiones mucocutáneas aparecen hasta en el 40% de los casos. La más frecuente es la púrpura en miembros inferiores. También aparecen lesiones papulonodulares con centro necrótico y distribución simétrica en tronco y extremidades que son más específicas por presentar granulomas en la biopsia. Las úlceras mucocutáneas son el segundo signo cutáneo más frecuente y, de forma característica, la gingivitis hiperplásica o “en fresa”. En la biopsia habitualmente se observa un infiltrado neutrofílico y, en algunos casos, infiltrado inflamatorio granulomatoso compuesto por macrófagos, neutrófilos y células gigantes multinucleadas que rodean áreas necróticas.

**Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (síndrome de Churg-Strauss).** Es una VS granulomatosa, necrosante y rica en infiltrado eosinofílico. Afecta a las vías respiratorias y cursa con asma y eosinofilia tisular y en sangre periférica. La afectación cutánea puede producirse en el 50% de los pacientes. Las máculas o pápulas purpúricas en EEII y los nódulos que se ulceran localizados en cuero cabelludo y áreas distales de los miembros son la presentación más frecuente. Sin embargo, se ha descrito *livedo reticularis*, lesiones urticariales o pústulas vesicales. El estudio anatomopatológico muestra vasculitis leucocitoclástica, eosinofilia tisular e infiltrado granulomatoso extravascular formado por eosinófilos.

### **Vasculitis de vaso de calibre pequeño por inmunocomplejos**

Son aquellas VS en las que se depositan de forma moderada a marcada Ig y/o complemento en la pared de los vasos.

**Vasculitis crioglobulinémica.** Es una VS con depósitos de inmunocomplejos formados por crioglobulinas y crioglobulinemia. Se ha clasificado en: *a*) tipo I, constituida por IgG o IgM monoclonal sin actividad de FR; *b*) tipo II, con IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad de FR, y *c*) tipo III, con IgG e IGM policlonal con actividad de FR. La de tipo I se asocia a enfermedades hematológicas, manifestándose en la piel con lesiones purpúricas, cianosis acral, úlceras o *livedo reticularis*. La histopatología muestra microoclusión vascular por trombos hialinos secundaria a precipitación de crioglobulinas por el frío y mínimo infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular. Las de tipo II y III se engloban bajo el término de mixta, que en el 80-90% de los casos se debe a infección por virus de la hepatitis C y en el resto a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos, o no se identifica el agente

causal. Cursa con lesiones purpúricas de predominio acral que pueden asociarse a úlceras o a áreas necróticas. La histopatología es de vasculitis leucocitoclástica de vasos dérmicos e hipodérmicos de pequeño y mediano calibre. Los trombos hialinos son infrecuentes. Mediante inmunofluorescencia se identifican C3 e Ig en las paredes de los vasos.

**Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch).** Es una VS con depósitos vasculares de IgA y afectación cutánea, gastrointestinal, articular y renal. Es la vasculitis más frecuente en la infancia. Las lesiones cutáneas son máculas o pápulas de aspecto urticarial que evolucionan a pápulas purpúricas. Con menos frecuencia aparecen vesículas, ampollas y áreas de necrosis focal. Son de distribución simétrica en EEII, incluyendo los glúteos. Los hallazgos histopatológicos son de vasculitis leucocitoclástica de vasos de la dermis, los depósitos de IgA aparecen si la biopsia es reciente, < 48 h.

**Urticaria con vasculitis.** Es una vasculitis que cursa con lesiones habonosas de más de 24 h de duración que, de forma característica, pueden contener focos purpúricos y que se acompaña de edema. Puede ser una entidad aislada o secundaria a otras enfermedades autoinmunes, infecciones o fármacos. Hay 2 formas: *a*) hipocomplementémica (descenso de cualquier factor del complemento, en especial c1q “vasculitis anti-C1q”), que en la biopsia muestra vasculitis leucocitoclástica de vasos dérmicos y puede asociar síntomas articulares, oculares, pulmonares o digestivos, y *b*) no hipocomplementémica, en la que el estudio histopatológico es más una vasculitis linfocítica con algún eosinófilo que leucocitoclástica y que asocia síntomas sistémicos con menos frecuencia.

### **Vasculitis de vasos de calibre intermedio**

Son las que afectan principalmente a arterias de mediano calibre definidas como arterias viscerales principales y sus ramas, aunque en ocasiones también afectan a arterias pequeñas.

#### **Poliarteritis nodosa**

Es una VS necrosante no asociada a ANCA. Puede originar manifestaciones renales, del sistema nervioso periférico, digestivas y cutáneas. En la piel se encuentran nódulos con superficie purpúrica y tendencia a la ulceración, *livedo reticularis*, o lesiones necróticas que pueden ser el inicio de la enfermedad. Se afectan vasos pequeños de la dermis y arteriolas del tejido celular subcutáneo. Inicialmente hay un infiltrado neutrofílico que se extiende al tejido celular subcutáneo y semeja una paniculitis lobulillar, posteriormente el infiltrado es linfocítico. Se pueden encontrar también microaneurismas. Hay una forma similar solo cutánea.

### **Vasculitis de vasos de gran tamaño**

#### **Arteritis de Takayasu**

Es una VS granulomatosa que afecta a la aorta y/o sus grandes ramas. Suele producirse en pacientes < 50 años. Las manifestaciones cutáneas aparecen en el 2,8-8% de los casos. Se observan nódulos inflamatorios con histología de vasculitis necrosante, o de paniculitis, o vasculitis granulomatosa. En

ocasiones se puede encontrar púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, pioderma gangrenoso o angioedema.

### **Arteritis de células gigantes**

Es una VS granulomatosa que afecta a la aorta y sus grandes ramas con predilección por las ramas de la carótida y las arterias vertebrales. Suele producirse en pacientes > 50 años. La afectación cutánea es la necrosis del cuero cabelludo, aunque es infrecuente y excepcional como signo de presentación de la vasculitis. Su presencia se asocia a mortalidad elevada (41%) y a pérdida visual irreversible (67%).

### **Vasculitis de vasos de tamaño variable**

#### **Enfermedad de Behçet**

Es una VS que lesiona arterias o venas. Con vasculitis de pequeños vasos y de arterias, pero además tromboangéitís y trombosis arterial y venosa. La aftosis oral recurrente (úlceras 1-4 mm) es casi constante. Evoluciona a brotes y aparece en la cara interna de los labios, la mucosa yugal y la cara lateral de la lengua. Se resuelve sin dejar cicatrices. Las aftas genitales (80%) son similares a las orales y en los varones se localizan en el escroto y en las mujeres en los labios mayores y menores. Las lesiones cutáneas pueden ser similares al eritema nodoso (30-40%) o las erupciones papulopustulosas (seudofoliculitis). La biopsia muestra un infiltrado neutrofílico sin vasculitis franca.

## **ARTRITIS REUMATOIDE**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica, con afectación fundamental de la membrana sinovial articular. La manifestación extraarticular más frecuente es la cutánea, con lesiones específicas e inespecíficas.

### **Lesiones cutáneas específicas de la artritis reumatoide**

#### **Nódulos reumatoides y variantes**

Son nódulos subcutáneos de diámetro < 5 mm que se encuentran en el 30% de los pacientes. Los factores de riesgo asociados son el FR positivo, ser homocigoto para el HLA-DRB1 y fumar. Suelen desarrollarse a lo largo de la enfermedad, aunque en ocasiones aparecen antes. Se localizan sobre todo en áreas de presión como superficies de extensión de antebrazo, dedos y talón. Pueden ser únicos o múltiples y el estudio histopatológico es de una inflamación granulomatosa con necrosis central formada por material amorfo y eosinofílico, alrededor macrófagos en empalizada, y un área periférica con células inflamatorias crónicas. Pueden remitir con el tratamiento de la enfermedad. La nodulosis reumatoide asocia lesiones quísticas óseas en el contexto de un reumatismo palindrómico. Suele observarse en varones entre 30-50 años. La nodulosis reumatoide acelerada se produce en un 8-11% de pacientes tratados con metotrexato. Se desarrolla un gran número de nódulos reumatoides en los dedos o en las articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas, incluso si el paciente

tiene la artritis controlada. Las lesiones pueden regresar al interrumpir el tratamiento.

### **Vasculitis reumatoide**

La vasculitis reumatoide es rara. Se observa preferiblemente en varones con AR seropositiva de larga evolución, asociando nódulos reumatoides. El tamaño del vaso puede ser variable, y afecta tanto a la piel como a otros órganos. Según su gravedad se ha clasificado en: *a)* una forma grave secundaria a VS que afecta a arterias de pequeño-mediano calibre y cursa con gangrena de los dedos, úlceras profundas, trombosis ungueal, mononeuritis múltiple y hemorragia gastrointestinal; *b)* una forma moderada que afecta a vénulas poscapilares y que se presenta como púrpura palpable en EEII con posible afectación visceral, y *c)* una forma leve solo cutánea en la que hay úlceras digitales, infartos periungueales, petequias y *livedo reticularis*. Se pueden incluir otras 2 lesiones con histopatología de vasculitis leucocitoclástica: las pápulas reumatoides eritematosas —duras y localizadas en cara lateral y dorsal de manos, dedos, codos y rodillas— y la urticaria vasculitis.

### **Dermatosis neutrofílica reumatoide**

Es una manifestación infrecuente en pacientes con AR grave y seropositiva. Se presenta como pápulas o placas urticariales asintomáticas que pueden hacerse permanentes o ulcerarse. Se distribuyen en superficies de extensión de articulaciones (manos, codos), en tronco o extremidades. El estudio histológico muestra infiltrado neutrofílico de dermis superficial y media sin vasculitis.

### **Lesiones cutáneas inespecíficas**

Hay varias lesiones inespecíficas. A continuación se describen las más significativas.

#### **Dermatitis granulomatosa**

Se han observado 2 tipos de dermatitis granulomatosa. La dermatitis neutrofílica y granulomatosa en empalizada, que es de causa desconocida y muestra pápulas dolorosas simétricas en las extremidades. En la histopatología de las fases iniciales hay vasculitis leucocitoclástica con infiltrado neutrofílico y colágeno degenerado, y posteriormente granulomas en empalizada rodeando a focos de leucocitoclasia. La dermatitis granulomatosa intersticial es una banda linear indurada eritematoviolácea “signo de la cuerda” observada en el tronco, las axilas y la cara interna de los muslos, sobre todo en mujeres de mediana edad. En la biopsia aparecen granulomas histiocíticos con infiltrado difuso y focal en empalizada formado por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos e histiocitos con degeneración del colágeno en la dermis reticular sin vasculitis.

## **ARTRITIS PSORIÁSICA**

La artritis psoriásica aparece entre un 5-42% de pacientes con psoriasis. Aunque la psoriasis precede a la afectación articular en un 70% de los casos, puede aparecer a la vez (13%) o después de la artritis (20%). No hay correlación entre la gravedad

de la psoriasis y la artritis. Las lesiones cutáneas son pápulas o placas eritematodescamativas, bien delimitadas y cubiertas de una escama nacarada. La distribución es simétrica en la superficie de extensión de las extremidades (codos, rodillas), pliegue interglúteo, cuero cabelludo y uñas. Hay una gran variedad clínica: forma eritrodérmica, en gotas, en distribución flexural. La forma pustulosa puede ser palmoplantar o generalizada. Aunque no existe un patrón de afectación que sugiera una forma particular de artropatía psoriásica, la pustulosis palmoplantar parece asociarse con más frecuencia a artritis. A su vez, los pacientes con artritis en las articulaciones interfalángicas distales asocian cambios ungueales característicos (engrosamiento, piqueteado, onicólisis, signo de la mancha de aceite) y onicopaquidermoperiostitis (edema periungueal con reacción perióstica que causa dolor). Estos cambios ungueales se observan hasta en un 80% de los pacientes.

## MISCELÁNEA

### Dermatosis neutrofílicas

#### *Pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet*

Ambos muestran histológicamente infiltrados inflamatorios neutrofílicos estériles sin vasculitis. El pioderma gangrenoso es de causa desconocida, más frecuente en adultos entre los 20 y los 50 años. Se caracteriza por una lesión inicial eritematoviolácea que se transforma en úlceras dolorosas de curso crónico y destructivo localizadas frecuentemente en EEII. En un 50% de los casos es idiopático; el otro 50% asocia enfermedades reumatológicas, gastrointestinales y hematológicas. El síndrome de Sweet es un proceso agudo que asocia lesiones de dermatosis neutrofílica, fiebre y velocidad de sedimentación globular elevada. La lesión característica es una placa eritematosa de bordes bien definidos con una superficie abollonada. Pueden observarse pústulas en su superficie y, solo en casos excepcionales, presentan ulceración. Suele resolverse espontáneamente, pero recurre. Es más frecuente en mujeres entre los 30 y los 60 años. Puede presentarse acompañado de artritis (20-50%), mialgias y síntomas oculares. En el 50% de los pacientes se detecta un proceso subyacente como neoplasias, enfermedades reumatológicas (AR y DM) o enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.

#### Enfermedad de Still del adulto

Es una enfermedad sistémica que aparece entre los 16 y los 35 años. Se caracteriza por fiebre, artralgias-poliartritis, FR y ANA negativos, leucocitosis, erupción cutánea, pleuropericarditis y hepatosplenomegalia o linfadenopatías. La erupción cutánea es papulosa o urticariforme, de color entre rosa y rojo, fugaz, no pruriginosa y coincide con los brotes de fiebre y desaparece al resolverse. También se ha descrito erupción

vesiculopustulosa simétrica y pápulas faciales eritematosas persistentes.

#### Policondritis recidivante

Es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que origina importante morbilidad por la destrucción del tejido cartilaginoso de diferentes órganos. La manifestación cutánea guía es el eritema, la tumefacción y el dolor de la parte cartilaginosa de la oreja. La inflamación recurrente con destrucción cartilaginosa da un aspecto de “oreja en coliflor”. La afectación nasal origina la nariz en silla de montar. Además, en un 36% de los pacientes aparecen aftas, púrpura, *livedo reticularis*, eritema *elevatum dietinum* y síndrome de Sweet. Puede haber nódulos que correspondan histológicamente con eritema nodoso, tromboflebitis, vasculitis leucocitoclástica o dermatosis neutrofílica.

#### Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica en la que se encuentran granulomas no caseificantes en diferentes órganos. Aparece entre los 20 y los 40 años y los síntomas cutáneos se observan en un 35% de los casos, casi siempre al inicio de la enfermedad. El eritema nodoso es la manifestación más frecuente. Su asociación a fiebre, iritis, uveítis y poliartritis se conoce como síndrome de Lofgren. Otras lesiones inespecíficas son el eritema multiforme y la afectación ungueal. Las lesiones específicas son aquellas en las que en la biopsia se encuentran granulomas epitelioides no caseificantes. Pueden ser maculoplacas, nódulos subcutáneos o cicatrices infiltradas. El lupus pernio es un proceso caracterizado por placas infiltradas edematosas de color rojo-violáceo —localizadas en nariz, zonas malares, pabellones auriculares y dedos— que deja cicatriz. Se asocia con afectación del tracto respiratorio superior, quistes óseos, fibrosis pulmonar y uveítis.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J* 2009; 15: 1.
- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013; 382: 797-808.
- Hawryluk EB, Izikson L, English JC 3rd. Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 171-81.
- Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 8-14.
- Obermoser G. Lupus erythematosus and the skin: a journey at times perplexing, usually complex, often challenging, and evermore exhilarating. *Lupus* 2010; 19: 1009-11.
- Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 179-91.

# MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

E. PATO COUR

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Queratoconjuntivitis seca

Epiescleritis y escleritis

Afectación corneal

Uveítis

Neuritis óptica

### ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Artritis reumatoide

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad de Behçet y otras vasculitis sistémicas

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo se acompañan con frecuencia de manifestaciones oculares que afectan a gran parte de las estructuras del ojo. En muchas ocasiones es precisamente la sintomatología ocular la que nos lleva a un diagnóstico de la enfermedad sistémica, por lo que el conocimiento de las diferentes formas de afectación ocular puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial. En la práctica diaria el problema tiene 2 vertientes: el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones oculares en un paciente ya diagnosticado de una enfermedad del tejido conectivo, y el paciente que se presenta con sintomatología ocular en cuyo diagnóstico diferencial hay que descartar alguna patología sistémica. En muchas ocasiones, la enfermedad sistémica se asocia a un tipo de afectación ocular lo suficientemente característica como para permitir una aproximación diagnóstica.

Las formas de afectación ocular más frecuentes en las patologías reumáticas son la queratoconjuntivitis seca, la epiescleritis, la escleritis, los diferentes tipos de afectación corneal, la uveítis y la neuritis óptica, sin olvidar los efectos secundarios oculares (cataratas por corticoides, retinopatía por antipalúdicos) que pueden producir los fármacos utilizados en el tratamiento de estas patologías.

En esta revisión se van a describir las principales manifestaciones oculares de las enfermedades del tejido conectivo y se hablará con más detalle de alguna de las patologías reumáticas que con más frecuencia tienen afectación oftalmológica.

## MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

### Queratoconjuntivitis seca

La queratoconjuntivitis seca (QCS) posiblemente sea la manifestación ocular más frecuente en las enfermedades del tejido conectivo. De hecho es la manifestación ocular más frecuente en la artritis reumatoide (AR). Otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la esclerodermia, también se asocian con mucha frecuencia a ojo seco y este es uno de los síntomas cardinales del síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, no todos los pacientes con sequedad ocular padecen una enfermedad autoinmune; factores externos como el uso prolongado de lentes de contacto, los ordenadores, el tabaco, la edad o ciertos fármacos (antihistamínicos o antidepresivos) también pueden producir ojo seco. La clínica ocular de todos los casos es similar y son los síntomas acompañantes los que marcan el diagnóstico. El ojo seco es una de las enfermedades oculares más frecuentes, aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres. La combinación de sequedad ocular y orofaríngea recibe el nombre de síndrome seco con independencia de su asociación a otros síntomas sistémicos. Cuando se asocia a síntomas sistémicos y de laboratorio específicos recibe el nombre de síndrome de Sjögren primario o secundario.

El ojo seco se define como una enfermedad multifactorial que produce síntomas de malestar, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial de la super-



ficie ocular. Aunque la etiopatogenia del ojo seco es bastante compleja, la causa principal es la infiltración de la glándula lagrimal por linfocitos, que producen una atrofia de la glándula y una disminución en la producción exocrina. Los síntomas oculares más frecuentes son molestias inespecíficas, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo, lagrimeo, picor y visión borrosa, síntomas que suelen empeorar en ambientes secos y al final del día. El curso clínico suele ser fluctuante.

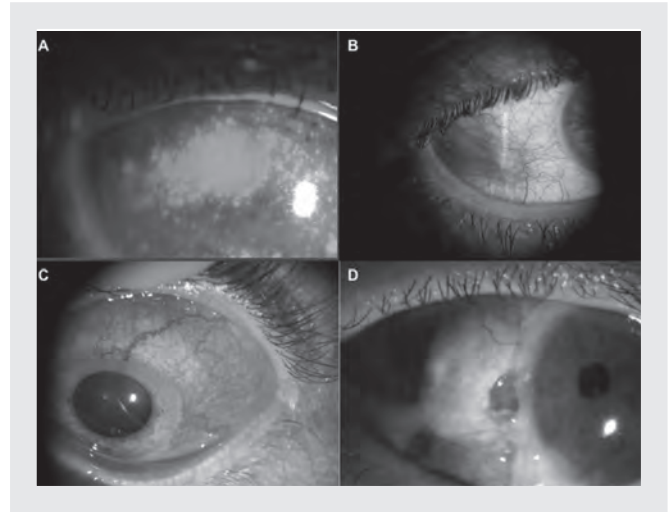
La hiposecreción lagrimal tiene importantes consecuencias sobre la córnea, donde se produce una descamación de células epiteliales y formación de filamentos de moco pegados a la córnea (queratitis filamentososa), que es patognomónica de ojo seco. La QCS no solo se asocia a una disminución del volumen lagrimal, sino también a un deterioro de la calidad de la lágrima, que hace que esta no sea capaz de preservar la integridad ocular. Esto explica por qué hay pacientes con mucha sintomatología de sequedad ocular cuyo volumen lagrimal es normal o está muy poco disminuido. En algunos pacientes, los trastornos cualitativos de la película lagrimal producen una sensación subjetiva de irritación y se quejan paradójicamente de un continuo lagrimeo. Los enfermos tienen una mayor predisposición a padecer conjuntivitis infecciosas (bacterianas y/o virales), úlceras corneales e incluso perforación corneal, aunque estas complicaciones aparecen en pacientes con una QCS de larga evolución.

El diagnóstico se realiza por los síntomas oculares, por la exploración de la superficie del ojo con lámpara de hendidura y por pruebas en la película lagrimal. No hay una prueba totalmente fiable para el diagnóstico de ojo seco. La exploración oftalmológica y la realización de tinciones con fluoresceína (fig. 18.1A) para evaluar la córnea y rosa de Bengala o verde de lisamina para evaluar la conjuntiva valoran el daño de la superficie ocular (erosiones, úlceras epiteliales, ausencia de mucina). La evaluación de la película lagrimal se realiza con distintas pruebas:

- TBUT test: mide el acortamiento del tiempo de ruptura de lágrima, es normal si es > 10 s.
- Test de Schirmer tipo I (sin anestesia): mide el volumen de secreción lagrimal en 5 min. Se realiza colocando un papel de filtro doblado en uno de sus extremos y colocado en el tercio externo del fondo de saco ocular inferior. Es normal entre 10 y 30 mm, y un volumen < 5 mm se considera patológico.

Otras pruebas como el test de Schirmer tipo II, el test rojo fenol, la medición del aclaramiento lagrimal, de la osmolaridad de la lágrima, la citología de impresión o la determinación de citocinas o proteínas en la lágrima no se hacen de rutina.

Los objetivos del tratamiento son identificar las causas para establecer el que sea más apropiado e individualizado, tratar los síntomas, evitar las complicaciones y educar al paciente en el manejo de su enfermedad. Hay escalones terapéuticos según la gravedad del cuadro: *a*) en el ojo seco leve las medidas ambientales y educativas (evitar uso de anticolinérgicos, usar gafas, evitar ambientes secos, polución y el humo,



**FIGURA 18-1** ■ A) Queratitis punctata superficial fluoresceína. B) Epiescleritis. C) Escleritis anterior difusa. D) Escleritis anterior necrosante.

emplear humidificadores, regular uso de pantallas de ordenador, etc.), el uso de lágrimas artificiales hipoosmolares sin conservantes, con baja concentración de fosfatos y un pH de 7 con gran frecuencia y una buena higiene palpebral puede ser suficiente; *b*) en el ojo seco moderado se pueden usar colirios de corticoides de superficie en pulsos cortos, generalmente antes de poner tapones; la ciclosporina tópica al 0,05% (fórmula magistral) 2 veces al día es segura y tiene buenos resultados; las tetraciclinas sistémicas en dosis de 50-100 mg/día durante 2-3 meses tienen un efecto antiinflamatorio y antiangiogénico ocular; los tapones del punto lagrimal se usan en casos moderados refractarios a lágrimas y su objetivo es aumentar la retención lagrimal; pueden ser temporales o permanentes; *c*) en los casos graves se pueden utilizar fármacos anticolinérgicos como la pilocarpina por vía oral, 4-5 veces al día, pero tiene efectos secundarios y no siempre es efectiva; los mucolíticos, como la N-acetilcisteína en preparación magistral al 5-10%, se utilizan en queratitis filamentosas y el suero autólogo se está empleando habitualmente con buenos resultados. En casos graves, a veces hay que realizar cirugías oculares agresivas (blefarorrafia, etc.).

### Epiescleritis y escleritis

La esclera es una estructura opaca y fibrosa que recubre el globo ocular. Tiene 3 capas: epiesclera, estroma escleral y lámina fusca. La epiesclera es una capa de tejido fibroso y elástico que está muy vascularizada, mientras que la esclera es relativamente avascular.

La epiescleritis (fig. 18.1B) es un enrojecimiento ocular por ingurgitación de los vasos epiesclerales superficiales, que son vasos radiales largos que se observan bajo la conjuntiva. Es una inflamación superficial, leve y autolimitada, pero en muchos casos recidivante. El cuadro clínico es un ojo rojo poco doloroso que blanquea con fenilefrina, sin disminución de agudeza visual. Hay 2 tipos de presentación: la simple, que

TABLA 18-1

## Epiescleritis y escleritis

Epiescleritis	Escleritis
<i>Clasificación</i>	
Simple	Anterior
Nodular	■ Difusa
	■ Nodular
	■ Necrosante
	Posterior
<i>Etiología asociada a enfermedades autoinmunes</i>	
AR; LES; vasculitis sistémicas; espondiloartropatías; enfermedad inflamatoria intestinal; gota	AR; vasculitis sistémicas (granulomatosis de Wegener, PAN); policondritis recidivante; LES; Behçet; espondiloartropatías
<i>Características diferenciales</i>	
Ingurgitación plexo vascular conjuntival y epiescleral	Afectación de todos los plexos vasculares (sobre todo profundos)
Ojo rojo brillante	Enrojecimiento violáceo
Blanquea con fenilefrina	No blanquea
Leve dolor	Riesgo visual
Mayoría idiopáticos	50% patología autoinmune
No daño estructural	Daño estructural

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; PAN: panarteritis nodosa.

es una afectación difusa, es la forma más frecuente y la que más se asocia con enfermedades autoinmunes, sobre todo AR y LES, y la nodular, que es un nódulo que se desplaza sobre la esclera y puede tardar más en resolverse. La etiología de la mayoría de las epiescleritis es idiopática y otras causas (tabla 18.1) son las infecciones y la patología cutánea y palpebral.

El tratamiento en formas muy leves son lágrimas artificiales y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos. En algunos casos hay que asociar corticoides tópicos de baja potencia y penetración y en casos prolongados y recidivantes se pueden asociar AINE sistémicos (indometacina, naproxeno) o cicloporina tópica al 2%.

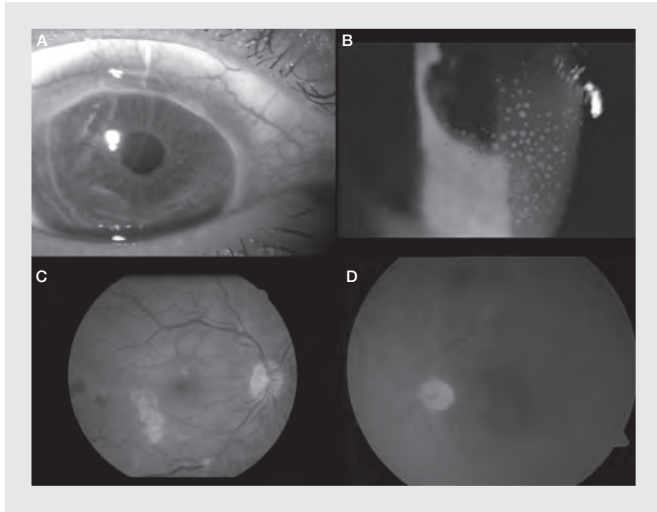
La escleritis es un proceso inflamatorio que afecta el tejido escleral y los plexos venosos epiesclerales, sobre todo al profundo. Es una inflamación más profunda que la epiescleritis. Produce ojo rojo, dolor intenso que se irradia a mandíbula y frente y que suele empeorar por la noche. En casos graves se acompaña de disminución de agudeza visual, uveítis, afectación corneal o aumento de la presión intraocular (PIO). El diagnóstico de epiescleritis y escleritis se establece por la exploración oftalmológica completa con la lámpara de hendidura. Las diferencias entre ambos cuadros se reflejan en la tabla 18.1.

Se clasifican en escleritis anteriores y posteriores según su localización anatómica. La escleritis anterior es mucho más frecuente que la posterior y se subdivide en difusa, nodular y necrosante con o sin inflamación (escleromalacia perforante). Las formas difusas (fig. 18.1C) son los cuadros más leves, las nodulares y, sobre todo, las necrosantes (fig. 18.1D) con inflamación son las más graves y destructivas, con riesgo visual grave y de perforación. La escleritis necrosante con inflamación es el cuadro que más se asocia a enfermedades del tejido conectivo. La escleromalacia perforante es un cuadro poco frecuente, indoloro y subagudo, que produce áreas de necrosis escleral sin inflamación asociada y se relaciona

con cuadros muy evolucionados de AR. La escleritis posterior es una afectación muy poco frecuente, en la que se produce una inflamación de la esclera posterior, que puede dar visión borrosa, dolor leve, alteraciones en el fondo de ojo y no suele producir ojo rojo.

Casi un 50% de los casos de escleritis se asocian con enfermedades autoinmunes y son los que tienen peor pronóstico (tabla 18.1). La AR es la enfermedad que más se asocia con escleritis, suelen ser casos con gravedad intermedia que requieren seguimiento estricto para evitar complicaciones. La escleromalacia perforante se relaciona con pacientes mayores con larga evolución de la AR. Las escleritis de la granulomatosis de Wegener, de otras vasculitis y de la policondritis recidivante son cuadros necrosantes inflamatorios graves con dolor intenso, que afectan a la agudeza visual y que se pueden extender a la cornea (queratitis ulcerativa periférica), mientras que las asociadas a espondiloartropatías y LES suelen ser las más benignas. Se ha descrito la existencia de escleritis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en ausencia de otras manifestaciones sistémicas. En estos casos deben tratarse los síntomas oculares y mantener una actitud expectante con revisiones periódicas.

El tratamiento de las escleritis debe ser sistémico, los AINE y corticoides tópicos tienen una acción mínima y el uso de corticoides perioculares es muy controvertido porque pueden empeorar el cuadro. Se recomienda una escalada del tratamiento según la gravedad. Los AINE (indometacina, naproxeno, etc.) son el tratamiento inicial en la escleritis anterior difusa o nodular sin complicaciones oculares. Si hay fallo al tratamiento o en escleritis difusas y nodulares graves, con complicaciones oculares o sistémicas, se debe recurrir a los corticoides en dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente. En casos refractarios a corticoides, escleritis bilateral grave, escleritis necrosantes o asociados a enfermedades sistémicas hay que asociar inmunosupresores (metotrexato,



**FIGURA 18-2** ■ A) Queratitis ulcerativa perforante superior. B) Uveítis anterior: precipitados retroqueráticos. C) Uveítis posterior: vasculitis retiniana. D) Behçet: vitritis grado II, vasculitis oclusiva y edema macular.

azatioprina, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida) incluso desde la primera visita. Si ya están en tratamiento inmunosupresor habrá que aumentar la dosis o valorar cambio de inmunosupresor. En los casos refractarios se pueden utilizar terapias biológicas, como fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF $\alpha$ ), inhibidores de interleucina (IL) 6, inhibidores de linfocitos B (anti-CD20), inhibidores antígeno CTLA-4 de linfocitos T (anti-CTLA4), de los que se han reportado resultados aceptables en series de pacientes. Las secuelas oculares se pueden tratar quirúrgicamente, pero solo si la inflamación esta controlada.

### Afectación corneal

Las manifestaciones corneales que aparecen en las enfermedades sistémicas autoinmunes son las úlceras corneales, la queratitis ulcerativa perforante (PUK) y la queratolisis o *melting* corneal. Sobre todo aparecen en la AR y el ojo seco y con menos frecuencia en vasculitis, policondritis recidivante y en LES. Habitualmente ocurren en el contexto de una enfermedad de larga evolución, pero la aparición de complicaciones oculares no siempre coincide con momentos de máxima actividad y pueden ocurrir en pacientes en remisión o con respuesta satisfactoria al tratamiento.

La presencia de úlceras corneales suele estar asociada con AR y QCS. Las úlceras de la AR suelen ser periféricas y asociarse a afectación escleral, mientras que las de la QCS suelen ser centrales. A veces aparecen en cuadros de vasculitis sistémica asociadas a escleritis.

La PUK (fig. 18.2A) es una manifestación poco frecuente pero grave. Es una inflamación ocular que afecta a las porciones exteriores de la cornea y se manifiesta clínicamente por un adelgazamiento corneal periférico rápidamente progresivo, con alto riesgo de perforación ocular y pérdida de visión. La complicación más grave es la queratolisis o *melting* corneal,

en el que se produce un adelgazamiento progresivo de los bordes corneales hasta la perforación produciendo pérdida de agudeza visual permanente. Clínicamente se caracteriza por dolor y disminución de agudeza visual. El comienzo puede ser muy abrupto y hasta en un 44% de los casos la afectación es bilateral. Se clasifican en leves o graves según el grado de adelgazamiento de la córnea, la progresión y la respuesta al tratamiento. El diagnóstico y la gravedad se realizan por la exploración oftalmológica completa con la lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta.

Las enfermedades sistémicas autoinmunes son las responsables del 50% de las PUK de causa no infecciosa. Sobre todo aparecen en la AR, pero también se describen en vasculitis sistémicas como la granulomatosis de Wegener o la poliarteritis nodosa, la policondritis recidivante y el LES. Hay que descartar siempre la existencia de infección, porque se asocia con una alta morbilidad ocular y una mala respuesta al tratamiento.

El tratamiento es tópico, sistémico y quirúrgico (medidas de soporte tectónico). En el tratamiento tópico se utilizan distintos colirios según las necesidades: colirio de medroxi-progesterona tópica 3-4 veces/día que inhibe las collagenasas, lubricantes sin conservante, suero autólogo al 20%, 1 gota 6-8 veces/día, ciclosporina tópica al 2%, 1 gota/8-12 h, interferón tópico, 1 millón UI/ml/2-3 veces/día. Se deben evitar corticoides tópicos potentes por riesgo de agravar el *melting* corneal y tampoco están indicados los AINE. El tratamiento sistémico, además de tratar la enfermedad de base, consiste en dosis altas de corticoides, 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente, doxicilina por su efecto anticolagenolítico e inmunosupresores (metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida). En algunos casos refractarios se han utilizado terapias biológicas como los anti-TNF $\alpha$  y anti-CD20, con buenos resultados.

### Uveítis

La uveítis es un término genérico para denominar la inflamación de las estructuras intraoculares y, aunque en la mayoría de las ocasiones el proceso inflamatorio se inicia en el tracto uveal, las estructuras adyacentes, como retina, vítreo o papila se pueden afectar. Se clasifican según la localización anatómica y se denominan anteriores cuando afectan al iris o a la porción anterior del cuerpo ciliar (iritis o iridociclitis), intermedias cuando afectan a la pars plana (*pars planitis*), posteriores cuando afectan a la coroides y, en ocasiones, por extensión a la retina (coroiditis, coriorretinitis, vasculitis retiniana) o panuveítis cuando afectan a la totalidad de la úvea. Esta clasificación, junto con el curso evolutivo (agudo, crónico o recidivante), la actividad inflamatoria y otros parámetros clínicos y morfológicos, permite definir las uveítis en 12 patrones (tabla 18.2), que se van a relacionar con diferentes etiologías.

Los síntomas clínicos varían según el tipo de afectación, mientras que en las uveítis anteriores (UA) (fig. 18.2B) existe dolor, enrojecimiento ocular, fotofobia de aparición más o menos brusca y, pocas veces, disminución de la agudeza visual. Las uveítis intermedias (UI) y posteriores (UP) (figura 18.2C) se caracterizan por disminución de agudeza

TABLA 18-2

## Uveítis

## Clasificación anatómica según grupo SUN

Tipo de uveítis	Zona anatómica
Uveítis anterior	Cámara anterior: iritis, iridociclitis, ciclitis anterior
Uveítis intermedia	Vítreo: <i>pars planitis</i> , ciclitis posterior
Uveítis posterior	Coroides y retina: coroiditis, coriorretinitis, retinocoroiditis, retinitis, neurorretinitis
Panuveítis	Cámara anterior, vítreo y coroides y/o retina

## Patrones de presentación de las uveítis

Uveítis anterior	Aguda unilateral recidivante Aguda unilateral no recidivante Aguda bilateral Crónica
Uveítis posterior	Coriorretinitis unilateral Coriorretinitis bilateral Vasculitis retiniana
Uveítis intermedia	Uveítis intermedia
Panuveítis	Con coriorretinitis Con vasculitis retiniana Con desprendimiento exudativo Con vitritis

## Etiología: enfermedades autoinmunes que producen uveítis

Espondiloartritis: espondilitis anquilosante; artritis reactiva; artritis psoriásica  
Enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa  
Enfermedad de Behçet  
Sarcoidosis  
Artritis idiopática juvenil  
Policondritis recidivante  
Vasculitis sistémicas necrotizantes

Otras: lupus eritematoso sistémico; síndrome de Sjögren; Vogt-Koyanagi-Harada; esclerosis múltiple.

SUN: Standarization of Uveitis Nomenclature.

visual, visión de “moscas volantes” y, ocasionalmente, fotofobia, pero no suele haber dolor ni enrojecimiento ocular. Algunas UA crónicas, relacionadas con la artritis idiopática juvenil, pueden cursar sin síntomas y ponerse de manifiesto por exploraciones rutinarias o aparición de complicaciones (catarata, glaucoma, etc.).

El diagnóstico de cada patrón de afectación y la actividad ocular se realiza con la exploración completa de ambos ojos: valoración de agudeza visual, examen con lámpara de hendidura del segmento anterior, medición de PIO, la oftalmoscopia indirecta y el fondo de ojo. Hay otras pruebas como la angiografía fluoresceínica, la campimetría, la ecografía ocular o la tomografía de coherencia óptica para identificar el edema de la mácula y su estructura, que son muy útiles en el diagnóstico y medida de la inflamación.

El gran problema de las uveítis es que su etiología es muy variada, por lo que la aproximación al diagnóstico debe estar muy dirigida para evitar pedir pruebas complementarias no necesarias que pueden retrasar o llevar a un diagnóstico erróneo con el consiguiente retraso en el tratamiento. Con la exploración, los oftalmólogos descartan los cuadros primariamente oculares; en el resto de los casos se hace además una anamnesis dirigida y se piden las pruebas de acuerdo con los datos obtenidos. Hay que tener en cuenta que en las uveítis cada enfermedad suele afectar al tracto uveal de una forma

muy específica, tanto en la localización anatómica como en sus características morfológicas o curso evolutivo, salvo la sarcoidosis y la sífilis, que pueden dar cualquier patrón de afectación. El diagnóstico diferencial de la uveítis es muy extenso y se incluyen tanto enfermedades propiamente oftalmológicas (o limitadas exclusivamente a las estructuras oculares) como enfermedades sistémicas (en su mayoría enfermedades autoinmunes) (tabla 18.2), y es importante intentar orientar, desde el inicio, las posibilidades diagnósticas e iniciar un tratamiento adecuado. Las etiologías infecciosas deben descartarse lo antes posible para evitar problemas con los tratamientos inmunosupresores. Uno de los motivos del interés de los reumatólogos en la uveítis es que un porcentaje relativamente alto de pacientes que presentan como síntoma inicial una uveítis termina diagnosticado de una patología sistémica. A modo de ejemplo, más del 50% de las espondiloartritis que se ven en las consultas de uveítis se diagnostica después de alguno de los brotes de UA aguda unilateral, que es la afectación ocular con que se relaciona.

El tratamiento de las uveítis es muy variado, porque puede afectar a todo el ojo. En las UA el tratamiento es tópico y la mayoría de los casos tiene buen pronóstico y es muy raro tener que usar corticoides sistémicos para su control. El tratamiento se basa en colirios de corticoides y midriáticos/ciclopléjicos, que se aconseja mantener al menos 1 mes para evitar reci-

TABLA 18-3

## Enfermedades del tejido conectivo y manifestaciones oculares

Patología	Manifestaciones oculares
AR	Queratoconjuntivitis seca Epiescleritis Escleritis: necrosante, escleromalacia perforante Queratitis ulcerativa periférica; "melting" corneal
LES	Queratoconjuntivitis seca Epiescleritis Escleritis anterior difusa Vasculopatía retiniana Oclusión vascular retiniana: grandes vasos Neuritis óptica Coroidopatía lúpica
Espondiloartritis	
Espondilitis anquilosante	UA aguda recidivante unilateral
Artritis reactiva	Conjuntivitis; UA aguda recidivante unilateral
Artritis psoriásica	Conjuntivitis; uveítis anterior; queratitis
Asociada a colitis ulcerosa	UA aguda recidivante unilateral; epiescleritis
Asociada a Crohn	UA; uveítis con vasculitis; conjuntivitis; epiescleritis
Sarcoidosis	Uveítis de cualquier localización Afectación glándula lagrimal Granulomas sarcoideos conjuntivales
Enfermedad de Behçet	Panuveítis con vasculitis UA con hipopión Epiescleritis
Artritis idiopática juvenil	UA crónica
Policondritis recidivante	Escleritis Queratitis ulcerativa UA
Granulomatosis de Wegener	Escleritis Patología orbitaria
Poliarteritis nodosa	Conjuntivitis Escleritis Queratitis ulcerativa Uveítis Seudotumor orbitario
Enfermedad de Kawasaki	Conjuntivitis UA
Síndrome de Sjögren	Queratoconjuntivitis seca UA bilateral

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; UA: uveítis anterior.

divas. En ocasiones se utilizan inyecciones perioculares en brotes muy explosivos o que no se controlan con colirios. En UA aguda recidivante asociada a HLA-B27 o espondiloartritis, con más de 3 brotes al año, se puede plantear un tratamiento con sulfasalacina o metotrexato para prevenir las recidivas. Las UP y las UI son cuadros más graves, con posibilidad de ceguera si no se tratan con premura. Generalmente, tras descartar causa infecciosa o maligna, se inicia el tratamiento con corticoides sistémicos en dosis equivalentes a 1 mg/kg/día de

prednisona con reducción gradual al controlar el brote. En casos refractarios, de intolerancia a dosis altas de corticoides o efectos secundarios, se añaden los inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo, tacrolimus, ciclofosfamida o clorambucil). A pesar de estos tratamientos, hay un porcentaje de pacientes refractarios y en este campo hay mucha experiencia con fármacos biológicos, sobre todo los anticuerpos anti-TNF $\alpha$ , que han demostrado eficacia en varias series publicadas. Otros biológicos, como anti-IL6, anti-CD20 y anti-CTLA4 también han comenzado a utilizarse en algunos pacientes refractarios a los anti-TNF $\alpha$  con buenos resultados.

### Neuritis óptica

Es una lesión del nervio óptico que se caracteriza por una disminución de la agudeza visual, con o sin alteraciones del campo visual. Puede deberse a trastornos inflamatorios, degenerativos, desmielinizantes o tóxicos. Se caracteriza por edema y congestión papilar en las primeras fases y por atrofia óptica en las fases tardías. En las neuritis ópticas retrobulbares, la primera fase pasa desapercibida y tan solo es posible observar la atrofia óptica en las últimas fases. Las dos enfermedades que con mayor frecuencia producen neuritis óptica son la arteritis de células gigantes (ACG) y el LES y, con menos frecuencia, las vasculitis sistémicas y la sarcoidosis.

La neuritis óptica de la ACG se debe a una isquemia por vasculitis de las arterias que irrigan la porción anterior del nervio óptico; en la exploración del fondo de ojo se puede ver edema de papila, pero también puede ser normal: clínicamente se caracteriza por una pérdida brusca de agudeza visual y un déficit en el campo visual. La neuritis óptica del LES suele ser retrobulbar y en la exploración del fondo de ojo se ve atrofia óptica en fase avanzada; clínicamente produce disminución de agudeza visual.

El tratamiento de la neuritis óptica debe ser rápido, para evitar secuelas que dificulten la recuperación funcional, con corticoides en dosis altas, incluso bolos intravenosos e inmunosupresores para controlar la enfermedad de base y evitar las recidivas.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

### Artritis reumatoide

Entre un 20 y un 35% de los pacientes con AR pueden desarrollar diferentes manifestaciones oculares en el curso de su enfermedad (tabla 18.3). La QCS es el tipo de afectación ocular más frecuente, seguida de la episcleritis, la escleritis y la afectación corneal periférica con adelgazamiento y queratolisis. Como se ha comentado previamente, alguna de estas manifestaciones aparece en las fases avanzadas y se acompaña de otras complicaciones extraarticulares (nódulos subcutáneos, vasculitis reumatoide), aunque los cuadros de PUK pueden aparecer en cualquier momento de la AR, incluso cuando la enfermedad sistémica esta controlada. Tampoco parece haber

una clara correlación entre la gravedad de la QCS y la del resto de los síntomas de AR, aunque sí se ha observado mayor frecuencia en mujeres; la relación con la edad o la duración de la enfermedad no está clara.

En un estudio reciente se ha planteado si sería necesaria una valoración oftalmológica rutinaria en pacientes con AR, y parece que no. La incidencia de pérdida de agudeza visual que se encontró fue muy baja y, aunque el test de Schirmer fue patológico en un 70% de los pacientes, solo un 12% necesitaban lágrimas. La manifestación ocular más frecuente fue la catarata (23%), en posible relación con el uso de corticoides.

### Lupus eritematoso sistémico

La existencia de afectación ocular en el LES es poco frecuente. La QCS es la manifestación más frecuente seguida de la conjuntivitis y la epiescleritis. La escleritis es poco frecuente y suele ser una escleritis difusa benigna. La afectación más característica es la “vasculitis retiniana”, que aparece en hasta un 10% de los pacientes y se caracteriza por exudados algodonosos, hemorragias retinianas y tortuosidad vascular. Los exudados son el reflejo de una zona de isquemia y, aunque a veces son hallazgos casuales en un paciente asintomático, en general reflejan actividad inflamatoria. También se ha descrito oclusión vascular retiniana (oclusión de grandes arterias y venas o sus ramas) en presencia de síndrome antifosfolípido. La neuritis óptica tiene una incidencia de un 1-2% de todos los casos de LES y habitualmente se trata de una neuritis óptica retrobulbar que produce una disminución visual aguda, generalmente, unilateral y, a veces, con dolor que empeora con movimiento de los ojos.

### Enfermedad de Behçet y otras vasculitis sistémicas

Las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet constituyen uno de los criterios diagnósticos mayores. Hasta un 90% de los pacientes presenta algún tipo de afectación ocular. La manifestación ocular más frecuente es la uveítis, generalmente del polo posterior (fig. 18.2D) con vasculitis retiniana, aunque la UA no granulomatosa con hipopión tam-

bién es característica. Otras afectaciones, como epiescleritis, conjuntivitis o queratitis son poco frecuentes.

Las vasculitis sistémicas con manifestaciones oculares son la granulomatosis de Wegener y la PAN. En la granulomatosis de Wegener, las afectaciones más destacadas son la patología escleral y orbitaria. La enfermedad orbitaria se manifiesta con proptosis, diplopía, afectación nasolagrimal y disminución de agudeza visual. Las afectaciones más frecuentes son la escleritis y la conjuntivitis. La escleritis suele ser necrosante y puede acompañarse de PUK, que produce disminución de la visión y es un cuadro grave. La PAN puede afectar a cualquier estructura ocular y sus manifestaciones incluyen hiperemia y hemorragias conjuntivales, QCS, escleritis, PUK, uveítis anterior no granulomatosa, vasculitis retiniana, desprendimiento exudativo de la retina, seudotumor orbitario y oclusión de la arteria central de la retina. Aunque suelen darse en pacientes con clínica sistémica, hay casos con afectación ocular predominante.

La mayoría de las enfermedades del tejido conectivo se acompañan de manifestaciones oculares. En la tabla 18.3 se detallan las principales patologías.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 358-70.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-16.
- Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A et al; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 314-23.
- Sainz de la Maza M, Molina N, González-González LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012; 119: 43-50.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007; 5: 75-92.
- Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 747-54.



# Sección 4 **Terapéutica de las enfermedades reumáticas**

EDITOR - JULIO MEDINA LUEZAS

## S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 19 ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y COLCHICINA
- 20 OPIÁCEOS Y COADYUVANTES
- 21 GLUCOCORTICOIDES
- 22 FÁRMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD. INMUNOSUPRESORES
- 23 FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS
- 24 INMUNOGLOBULINAS, PLASMAFÉRESIS Y TERAPIA CELULAR
- 25 FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ÓSEAS
- 26 TERAPIA INTRAARTICULAR Y BLOQUEOS
- 27 REHABILITACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS
- 28 CIRUGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS





# ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y COLCHICINA

M. FERIA RODRÍGUEZ ■ F. DÍAZ-GONZÁLEZ

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

MECANISMO DE ACCIÓN

ACCIONES TERAPÉUTICAS DE INTERÉS EN REUMATOLOGÍA

Acción analgésica

Acción antiinflamatoria

Otras acciones farmacológicas relevantes

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos sobre el tubo digestivo

Efectos adversos renales

Efectos adversos cardiovasculares

Otros efectos adversos relevantes

Interacciones relevantes de los antiinflamatorios no esteroideos

UTILIZACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA CLÍNICA DIARIA

COLCHICINA

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los notables avances realizados en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, impulsados por el mejor conocimiento de la participación inmunológica en muchas de estas enfermedades, los fármacos simplemente analgésicos y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) continúan siendo ampliamente utilizados en el tratamiento de dolencias que cursan con dolor e inflamación leve o moderada. Diversas enfermedades osteomusculares agudas y crónicas, como la gota, la artrosis o la artritis reumatoide se benefician del uso de AINE y aunque no han demostrado capacidad de modificar el curso evolutivo de estos procesos, el uso racional de estos compuestos genera beneficios clínicos, especialmente en el control del dolor y la rigidez articular.

No hay diferencias apreciables de eficacia entre los diversos AINE disponibles en el mercado y su selección en la práctica clínica se basa en la preferencia particular de los pacientes, en la presencia de antecedentes gastrointestinales (GI) y/o cardiovasculares (CV) o en la conveniencia posológica de las diferentes formas farmacéuticas en las que se ofrecen. Actualmente se acepta que muchos de los efectos terapéuticos de los AINE y prácticamente todos sus efectos secundarios se

explican por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), cuyas 2 isoformas (COX-1 y COX-2) son responsables de la síntesis de las prostaglandinas (PG). Los principales eicosanoides activos derivados de la acción de las COX, la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub>, participan en la modulación de la información dolorosa, la respuesta inflamatoria, la respuesta febril, la agregación plaquetaria, la homeostasis renal y la fisiología GI. Por ello, la interferencia de los AINE en su síntesis explica sus usos como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios. Sus efectos adversos no son desdeñables y condicionan el uso de los AINE, especialmente en tratamientos crónicos, en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. Entre estas últimas destacan sus efectos lesivos sobre el tracto GI, responsables de su principal morbimortalidad; las asociadas a un incremento del riesgo CV, inicialmente atribuido solo a los inhibidores selectivos de la COX-2, pero hoy extendido con matices a todos los AINE, y las relacionadas con la alteración del equilibrio hidroelectrolítico por acción renal.

El uso prudente de los AINE, en el contexto de la clínica reumatológica, requiere un correcto conocimiento de su eficacia y limitaciones. El objetivo de este capítulo es dar una visión general sobre la eficacia, seguridad y pautas de manejo de los

AINE en los procesos que afectan al sistema osteomuscular. La utilización de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) como agente antiagregante queda fuera de ese objetivo. También se hará referencia a la colchicina, un fármaco con capacidad antiinflamatoria, pero con características diferenciales a los AINE en cuanto a su mecanismo de acción e indicaciones.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los AINE constituyen una familia farmacológica de compuestos con estructura química muy heterogénea, no relacionados con los esteroideos, que se caracterizan por deprimir la producción de eicosanoides y tener un efecto analgésico y antiinflamatorio moderado. El primer AINE disponible fue el AAS, comercializado a finales del siglo XIX por la casa Bayer bajo el nombre comercial de Aspirina®. Desde entonces, más de 20 diferentes AINE están disponibles en múltiples formas farmacéuticas para su utilización en humanos. La mayoría de los AINE clásicos (compuesto sin selectividad por las isoformas de la COX) son ácidos débiles, mientras que los inhibidores con más selectividad por la COX-2, denominados coxib, cuya presencia ha quedado reducida a celecoxib y etoricoxib, tienen características de sulfonamidas o sulfonas. Su clasificación más clásica ha atendido a la estructura química, poco útil, pues no aporta demasiada información al prescriptor a la hora de seleccionar un AINE. Más útiles para este fin son otras clasificaciones que atienden a su selectividad frente a las COX, que condiciona ciertos usos, y a su semivida de eliminación (tabla 19.1), que orienta acerca de su persistencia en el organismo y de su frecuencia de administración.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Desde su proposición por Vane, en 1971, se acepta la inhibición de la síntesis de determinados eicosanoides como el principal mecanismo de acción de los AINE. Los eicosanoides se forman a partir de la actividad enzimática de las COX-1 y COX-2, que convierten el ácido araquidónico, liberado de las membranas celulares por la actividad enzimática de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, intermediarios muy inestables. Posteriormente, diversas sintetas e isomerasas, con cierta especificidad celular, catalizan la formación de 5 eicosanoides activos de gran importancia biológica, como la PGI<sub>2</sub>, el TXA<sub>2</sub> y las PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2α</sub>, que actúan sobre receptores específicos (IP para PGI<sub>2</sub>; TP<sub>αβ</sub> para TXA<sub>2</sub>; FP para PGF<sub>2α</sub>; EP<sub>1-4</sub> para PGE<sub>2</sub> o DP<sub>1,2</sub> para PGD<sub>2</sub>). La activación de estos receptores, asociados a proteínas G, inicia las cascadas de señalización intracelular responsables de los efectos fisiológicos de los eicosanoides (fig. 19.1).

Todos los AINE inhiben las COX de forma reversible, excepto el AAS, que lo hace de forma irreversible. La COX-1 se expresa esencialmente de forma constitutiva y es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (p. ej., citoprotección

de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria, hemodinámica renal o diferenciación de macrófagos). Por contra, la COX-2 es el producto de un gen inducible que cataliza la producción local de PG en situaciones fisiológicas y patológicas. La expresión de la COX-2 aumenta por diversos mediadores asociados con la inflamación y el crecimiento celular (interferón γ, factor de necrosis tumoral alfa [TNFα], interleucina 1 [IL-1], factores de crecimiento, etc.) y tiene un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular. Por otro lado, en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, la reproducción y la fisiología renal, se detectan valores constitutivamente elevados en el sistema nervioso central, el conducto deferente y la corteza renal.

La mayoría de los AINE en uso clínico inhiben con diferente actividad a ambas isoformas de la COX (tabla 19.1). Los inhibidores “selectivos” de la COX-2, los denominados coxib, así como algunos AINE clásicos, como el diclofenaco o el meloxicam, inhiben preferentemente, aunque con selectividad variable, la actividad de la COX-2 (tabla 19.1). Además, la inhibición de las COX puede, como en el caso de la aspirina, derivar la síntesis hacia otros eicosanoides, como las lipoxinas (con actividad antiinflamatoria y antihiperalgésica) o los leucotrienos con actividad proinflamatoria.

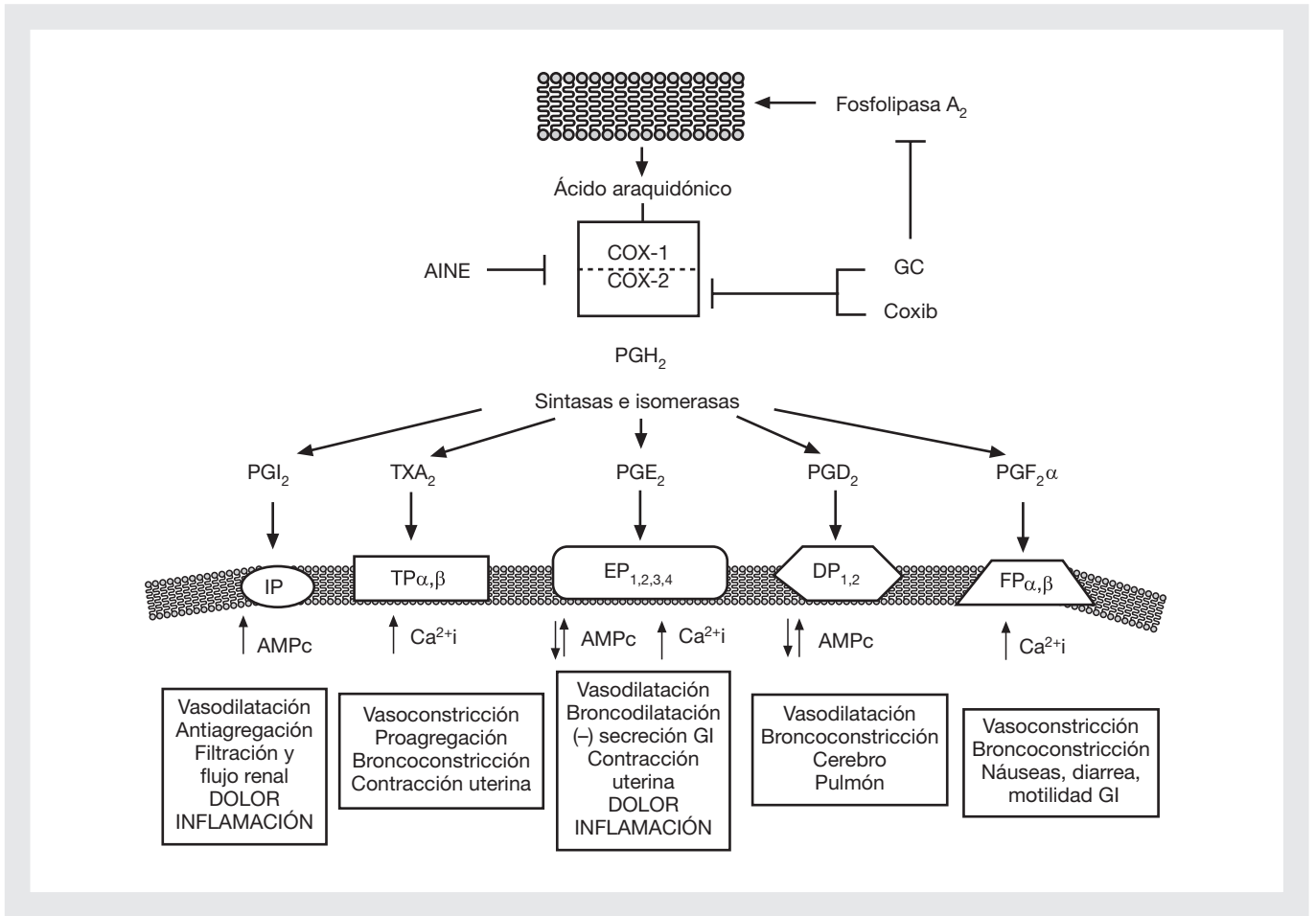
## ACCIONES TERAPÉUTICAS DE INTERÉS EN REUMATOLOGÍA

### Acción analgésica

Aunque la intensidad analgésica de los AINE es moderada, es esta su principal aplicación clínica (tabla 19.2). La acción analgésica tiene 2 componentes: central y periférico. En los tejidos periféricos, los AINE, al inhibir la síntesis de las PG producidas por ambas isoformas de la COX, especialmente PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>, impiden su acción sensibilizadora de las terminaciones periféricas libres (nociceptores) y disminuyen la acción algógena de otros mediadores (histamina, bradicinina, etc.). En el sistema nervioso central estos compuestos revierten el estado de hiperexcitabilidad espinal generado en respuesta a los estímulos dolorosos periféricos, liberando el bloqueo de la inhibición glicinérgica provocado por la PGE<sub>2</sub> sintetizada por la COX-2 constitutiva.

Los AINE no alteran los umbrales de percepción del dolor nociceptivo, que nos permite reaccionar rápidamente frente a un estímulo lesivo agudo. Sin embargo son especialmente eficaces frente al dolor inflamatorio agudo con participación relevante de las PG. Por consiguiente, su efecto analgésico se debe a la combinación de su acción antiinflamatoria con su acción antihiperalgésica, moderando la sensibilización central y periférica de la nocicepción, que acompaña de forma natural a la inflamación. Hay que tener en cuenta que la actividad analgésica de los AINE posee un techo a partir del cual su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis, aunque sí su toxicidad.

El paracetamol no es un AINE, ya que no posee actividad antiinflamatoria. Sin embargo, su eficacia analgésica está en el rango del AAS. Se ha propuesto que su efecto analgésico, de



**FIGURA 19-1** ■ Representación esquemática de las cascadas de señalización mediadas por prostaglandinas y tromboxanos, de sus receptores y segundos mensajeros implicados en sus acciones en diferentes territorios.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AMPc: adenosin monofosfato cíclico; Ca<sup>2+</sup>i: calcio intracelular; COX: ciclooxigenasa; coxib: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; GC: glucocorticoides; GI: gastrointestinales.

**TABLA 19-1**

**Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) más utilizados en reumatología, según su selectividad inhibidora de COX-1 y COX-2 (COX-1/COX-2, arriba) o según su semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>, abajo)**

Grupo	Características COX-1/COX-2	AINE
1	Inhiben completamente ambas isoformas	AAS, ibuprofeno, naproxeno, indometacina
2	Inhibe débilmente ambas isoformas	Paracetamol
3	Inhiben la COX-2 con una selectividad 2-100 veces mayor que la COX-1	Celecoxib, etoricoxib, diclofenaco, meloxicam
Grupo	Características t <sub>1/2</sub>	AINE
1	Corta (0,25-5 h)	AAS, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina
2	Intermedia (6-14 h)	Naproxeno, celecoxib
3	Prolongada (20 h)	Meloxicam

AAS: ácido acetilsalicílico; COX: ciclooxigenasa; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación plasmática.

localización central, en el que no participan las COX, se explica a través de la participación de un metabolito, el p-aminofenol, que conjugado con ácido araquidónico forma un ácido graso, el N-araquidonoilfenolamina, que es un agonista del receptor TRPV1 y un inhibidor de la recaptación de anandamida.

El paracetamol daría lugar a un compuesto antinociceptivo que, de manera indirecta, potenciaría la acción cannabinoide sobre los receptores CB1. La vía final común de su mecanismo analgésico sería el reclutamiento de influencias serotoninérgicas bulboespinales antinociceptivas.

TABLA 19-2

**Dosis y posología de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de uso más común en reumatología**

Grupo	Fármaco	Dosis máxima oral/día	Posología
Analgésicos	Paracetamol	4 g	500-650 mg/4 h o 1 g/6-8 h
AINE clásicos	Ibuprofeno	2,4 g	800 mg/8 h o 600 mg/6 h
	Naproxeno	1 g	500 mg/12 h
	Diclofenaco	150 mg	50-75 mg/8-12 h
	Indometacina	150 mg	25-50 mg/6-8 h
	Meloxicam	15 mg	15 mg/24 h
Coxib	Celecoxib	400 mg	200 mg/12 h
	Etoricoxib	60-120 mg	60-120 mg/24 h

**Acción antiinflamatoria**

La inflamación es un mecanismo de defensa fisiológico por el cual los tejidos reaccionan y se defienden frente a las agresiones (p. ej., infecciones, traumas, procesos isquémicos, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.). Aunque beneficioso, en ocasiones patológicas, la intensidad y persistencia de la respuesta inflamatoria puede generar lesiones tisulares indeseables. Durante la inflamación se pone en marcha una compleja respuesta en la que secuencialmente participan células residentes en el tejido (p. ej., endoteliales, macrófagos o mastocitos), células no residentes de origen sanguíneo (leucocitos y plaquetas), junto a una miríada de mediadores químicos de la más diversa índole (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina). Ya que los AINE solo afectan a algunos de estos factores, especialmente a la síntesis de los eicosanoides, cuyo papel en muchos procesos inflamatorios es minoritario, se explica tanto su limitada capacidad antiinflamatoria como su ineficacia para modificar la historia natural de muchas enfermedades reumáticas.

La expresión preferente de la COX-2 inducible en focos inflamatorios, así como la eficacia clínica demostrada por los inhibidores selectivos de esta enzima en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y la artrosis, sugieren que buena parte del efecto clínico de los AINE se debe a la inhibición de esta isoforma y de la síntesis de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>, principales eicosanoides implicados en la respuesta inflamatoria. Sin embargo, y aunque parezca desempeñar un papel menor, la COX-1 también se expresa en la membrana sinovial de las articulaciones inflamadas y aún desconocemos muchos detalles de la dinámica de instauración, mantenimiento y resolución de los procesos inflamatorios.

Se han propuesto diversos mecanismos alternativos, no dependientes de PG, para explicar la acción antiinflamatoria de los AINE. Aunque la relevancia clínica de estos efectos está por demostrarse, un grupo de AINE ha mostrado capacidad de interferir con la adhesividad, la quimiotaxis y la generación de radicales libres en los neutrófilos. También se ha sugerido que los AINE son capaces de derivar el metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de lipoxinas antiinflamatorias.

En resumen, la capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable, si bien, en general, son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas, y su eficacia dependerá del tipo de proceso inflamatorio, de la participación relativa de algunos eicosanoides en él y de la posibilidad de que actúen, además, por mecanismos de acción independientes de la síntesis de PG.

**Otras acciones farmacológicas relevantes**

Los AINE poseen otras acciones farmacológicas relevantes que debe tener en cuenta el prescriptor en la clínica. Entre estas se encuentra su acción antiagregante plaquetaria, que reviste especial interés terapéutico en el caso del AAS, que a dosis bajas (no antiinflamatorias) se utiliza profusamente en la prevención secundaria a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales. El AAS inhibe de forma irreversible la COX-1 plaquetaria produciendo, en consecuencia, un marcado descenso de las concentraciones de TXA<sub>2</sub> (responsable de parte de los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria). El resto de los AINE clásicos inhibe también, de forma variable, la agregación plaquetaria, aunque su efecto es reversible, menos intenso y de duración directamente dependiente de su eliminación plasmática. La utilización de AINE, como tratamiento del dolor y la inflamación en pacientes sometidos a antiagregación por AAS, debe tenerse en cuenta por la posible sinergia en la generación de algunos efectos secundarios, especialmente los GI, o incluso por la interferencia con la acción antiagregante del AAS.

Los AINE son potentes frenadores del trabajo de parto, y en situaciones en las que hay riesgo elevado de parto prematuro se puede utilizar la indometacina para relajar el miometrio de forma aguda esperando la acción de fármacos con esta indicación como los agonistas β<sub>2</sub> o los antagonistas de los receptores oxitocínicos.

**EFFECTOS ADVERSOS****Efectos adversos sobre el tubo digestivo**

En 1938 se puso de manifiesto los efectos gastrolesivos del AAS; desde entonces se acepta que este efecto indeseable es

compartido, con intensidad variable, por el resto de los AINE. Los efectos GI más frecuentes de los AINE son leves, como náuseas, pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Más graves, aunque menos frecuentes, son la úlcera gastroduodenal, las hemorragias y perforaciones, que pueden desembocar en un ingreso hospitalario y, en algunos casos, muerte. En Estados Unidos, los efectos adversos GI por el uso de AINE son responsables de más de 100.000 hospitalizaciones y más de 10.000 muertes al año. En España, aunque 2 estudios retrospectivos sobre bases de datos hospitalarias indican una incidencia algo inferior, una simple extrapolación supondría 1.500 muertes al año por el uso de AINE.

Los AINE dañan la mucosa gastroduodenal por:

- Un efecto local. La mayoría de los AINE son ácidos débiles, que se disocian en función del pH gástrico, se absorben y, al pH intracelular, sufren atrapamiento iónico alcanzando concentraciones intracelulares suficientes para lesionar la mucosa GI, originando retrodifusión de  $H^+$  y alterando el metabolismo celular.
- Un efecto sistémico. No requiere el contacto del AINE con la mucosa, y se debe a la acción inhibitoria de la COX-1 y, en menor medida, también de la COX-2, en las células epiteliales gástricas y duodenales. Muchos de los mecanismos fisiológicos protectores de la mucosa gastroduodenal son dependientes de la síntesis de  $PGI_2$  y  $PGE_2$  y su alteración reduce la producción de moco protector, aumenta la secreción de ácido gástrico y disminuye el flujo sanguíneo a la mucosa permitiendo el desarrollo de una lesión crónica.
- En buena parte de los pacientes, las lesiones gastroduodenales son asintomáticas y no relacionadas con los síntomas dispépticos. Como consecuencia del tratamiento con AINE, las lesiones GI pueden ser muy variables, desde pequeñas erosiones hasta úlceras complicadas con hemorragias y perforaciones. Las pérdidas de sangre pueden ser ocultas y ligeras (2-3 ml/día), que en algunos casos dan lugar a una anemia crónica ferropénica, o presentarse abruptamente en forma de hemorragia franca, lo cual constituye una urgencia médica. Para minimizar las complicaciones GI es importante tener en cuenta los subgrupos de pacientes con especial riesgo de padecerlas: mayores de 60 años; con antecedentes de úlcera péptica, hemorragia o perforación relacionada o no con el uso de AINE; en tratamiento con AINE de acción prolongada, a dosis elevadas o combinación de AINE; pacientes con una enfermedad grave (CV, renal o hepática, diabetes e hipertensión); que utilicen corticoides o anticoagulantes, o que padezcan una infección por *Helicobacter pylori*. Estos subgrupos tienen un riesgo elevado de padecer complicaciones GI por el uso de AINE.

Para minimizar el riesgo GI, y tras valorar el riesgo/beneficio en cada paciente, deberían utilizarse los AINE menos gastrolesivos, a la menor dosis y durante el mínimo tiempo

posible. De los AINE clásicos, el ibuprofeno y el diclofenaco son los menos gastrolesivos, mientras el AAS, el naproxeno y la indometacina se sitúan en un nivel intermedio. En cualquier caso, a las dosis más elevadas desaparecen estas diferencias, ya que el riesgo es dependiente de la dosis. Los inhibidores de la COX-2 son claramente menos gastrolesivos que cualquier AINE clásico, aunque pierden su ventaja ante el uso simultáneo de dosis antiagregantes plaquetarias de AAS, situación relativamente común en la población más susceptible de tratamiento. El paracetamol, utilizado como analgésico, produce efectos adversos GI menos intensos y frecuentes, si exceptuamos la toxicidad hepática derivada de su intoxicación, que el resto de los AINE.

La profilaxis de la úlcera gastroduodenal, dirigida especialmente a los grupos o pacientes de riesgo, se basa generalmente en el uso simultáneo de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (p. ej., 20 mg/día de omeprazol). Otro tratamiento profiláctico en uso es el misoprostol, un análogo sintético de la  $PGE_1$ , muy eficaz aunque mal tolerado por producir con frecuencia diarrea. Con relación a la conveniencia de erradicar la infección por *H. pylori* para reducir el riesgo de complicaciones, hay cierto consenso sobre su efectividad si se realiza previamente al inicio del tratamiento con AINE, pero no así en los pacientes que ya lo están tomando.

### Efectos adversos renales

Es preciso distinguir entre 2 tipos de acciones renales de los AINE: las agudas y la crónica. Las primeras, la reducción aguda de la función renal y la retención de agua y electrolitos, están claramente relacionadas con la inhibición de la síntesis de PG renales. En relación con esto, y de forma general, se estima que el uso de AINE reduce el aclaramiento de creatinina previo en 10 ml/min. Con relación a la segunda, la nefropatía analgésica, su mecanismo no está suficientemente aclarado. En situaciones de compromiso renal (p. ej., estados de hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción sódica o cirrosis hepática con ascitis), el riñón necesita de la síntesis de las PG para asegurar la filtración glomerular. En estas situaciones, los AINE pueden originar una insuficiencia renal aguda que debe reconocerse, pues normalmente responde en 2-3 días a la retirada del fármaco. El riesgo es relativamente más elevado para indometacina e intermedio para naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, meloxicam y celecoxib. La retención de sodio y agua, los efectos renales más comunes de los AINE, es responsable de la aparición de edemas, en general benignos, y de un ligero aumento de peso. Pero también es responsable de poner de manifiesto o agravar una insuficiencia cardíaca o una hipertensión, y reducir el efecto de ciertos antihipertensivos. Por otro lado, los AINE (y muy especialmente la indometacina) pueden producir hiperpotasemia, efecto potencialmente grave aunque reversible tras su retirada.

La nefropatía analgésica por el uso abusivo de AINE se asoció inicialmente al consumo de fenacetina. La retirada de esta, a comienzos de los ochenta, redujo espectacularmente la incidencia de nefropatía analgésica, desde un 3% en 1980 hasta un 0,2% en 2000. Aunque la indometacina parece ser

		Riesgo CV	
		Bajo	Elevado
Riesgo GI	Bajo	AINE	*AINE + IBP
	Intermedio	AINE + IBP o coxib	*AINE + IBP
	Elevado	Coxib + IBP	Evitar AINE y coxib

**FIGURA 19-2** ■ Esquema sobre las recomendaciones de uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (coxib) e inhibidor de la bomba de protones (IBP) en pacientes, según el nivel de riesgo gastrointestinal (GI) y cardiovascular (CV). \*Preferencia por el naproxeno.

la más nefrotóxica, el cuadro puede estar ocasionado casi por cualquier AINE, siempre que el consumo sea crónico y abusivo (p. ej., más de 5.000 dosis a lo largo de varios años según algunos estudios).

### Efectos adversos cardiovasculares

Los coxib se introdujeron en clínica a partir de 1998, con el cartel de su eficacia analgésica y antiinflamatoria, su carencia de efecto antiagregante plaquetario y su teórica inocuidad GI y renal. La división sobre el papel fisiopatológico que se atribuyó a ambas isoformas de la COX justificaba *a priori* tal asunción. Sin embargo, el amplio uso clínico de los coxib puso de manifiesto que existía un aumento del riesgo aterotrombótico, que motivó la retirada del rofecoxib en 2004. Actualmente hay consenso de que el uso prolongado de inhibidores de la COX-2 y de la mayor parte de los AINE clásicos se asocia a una mayor incidencia de episodios cardiovasculares (2-3% de los pacientes en tratamiento durante 3 años).

Aunque el mecanismo más obvio parece ser el desplazamiento del balance  $TXA_2/PGI_2$  hacia un estado de proagregación plaquetaria y vasoconstricción, por la mayor inhibición de la COX-2 frente a la COX-1, la necesidad de un uso prolongado, en general superior a 12 meses, lleva a pensar en mecanismos adicionales como: cambios en la función endotelial, en la presión arterial, retención hídrica y otros efectos renales. Por lo que respecta a algunos AINE clásicos de amplio uso en reumatología, el diclofenaco, a dosis de 150 mg/día, se asocia a un aumento del riesgo aterotrombótico del mismo orden que algunos coxib; el ibuprofeno, a dosis de 2.400 mg/

día, pero no 1.200 mg/día, se asocia a un aumento del riesgo y el naproxeno, a dosis de 1.000 mg/día, se asocia a menor riesgo que los coxib.

Actualmente, la selección de un AINE debe atenderse a una cuidadosa valoración del beneficio frente a los riesgos GI y CV (fig. 19.2).

### Otros efectos adversos relevantes

#### Reacciones de hipersensibilidad

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos más directamente implicados en la aparición de reacciones de hipersensibilidad que afectan principalmente a la piel y a las vías respiratorias. Aparte de las reacciones dérmicas leves (como el prurito y las erupciones fijas), las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes son la urticaria aguda y el angioedema, cuya prevalencia en la población general se estima en 0,1-0,3%, aunque aumenta en poblaciones atópicas. Además, en individuos asmáticos o con urticaria crónica, los AINE pueden desencadenar un ataque de rinitis o un ataque de asma. El mecanismo de las reacciones de hipersensibilidad puede ser inmunológico (poco frecuente, frente a un AINE en particular, de mecanismo mediado por IgE o linfocitos T sensibilizados) o no inmunológico (más habitual, cruzado entre diversos AINE, posiblemente relacionado con la inhibición de la COX-1 y la derivación del metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de cisteinil-leucotrienos). En este caso es preferible utilizar como analgésico el paracetamol y como AINE el meloxicam o el celecoxib.

#### Toxicidad hepática

El uso de AINE es responsable de un 10% de los casos de hepatotoxicidad debida a fármacos. Aunque su incidencia es muy baja (menor de 3/100.000 pacientes-año), las consecuencias han sido, en algún caso, fatales o han derivado en un trasplante hepático. La afectación hepática por AINE más frecuente es la elevación leve y asintomática de enzimas hepáticas, que son dependientes de la dosis y tienen un componente idiosincrático. Esta "transaminitis" frecuentemente responde a la retirada del fármaco. Las formas más graves de hepatotoxicidad inducida por AINE se presentan en forma de hepatitis aguda o crónica. Los mecanismos responsables, inmunitarios o metabólicos, no son bien conocidos, aunque su importancia como reacción adversa ha motivado buena parte de las retiradas de AINE del mercado.

La hepatotoxicidad por sobredosificación de paracetamol es un caso singular, que si se detecta precozmente tiene tratamiento. Las dosis tóxicas y mortales mínimas son, en el adulto, de 10 y 15 g, respectivamente, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5-8 g/día durante varias semanas o 3-4 g/día durante 1 año. La hepatotoxicidad potencial aumenta con el uso prolongado de fármacos inductores del metabolismo hepático o con el consumo crónico de etanol. La gravedad del cuadro se valora a partir de sus concentraciones plasmáticas con relación al momento de la ingestión. El tratamiento puede ser sintomático o neutrali-

zante del metabolito reactivo con productos ricos en grupos SH. El más recomendado en el momento actual es la N-acetilcisteína administrada por vía oral (140 mg/kg en carga y 70 mg/kg cada 4 h durante 3 días) o intravenosa, si es posible, dentro de las primeras 8 h tras la ingestión.

### Interacciones relevantes de los antiinflamatorios no esteroideos

Teniendo en cuenta la participación de las PG en multitud de procesos fisiológicos y el amplio uso de los AINE, no es extraño que estos sean responsables de un elevado número de interacciones farmacológicas. Estas obligan, en ocasiones, a modificar un tratamiento en curso (p. ej., ajustar la dosis de antihipertensivos), a vigilar con especial cuidado determinadas reacciones adversas o a evitar la administración concurrente de otros fármacos (p. ej., con warfarina).

## UTILIZACIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA CLÍNICA DIARIA

Como hemos visto, los AINE son fármacos ampliamente utilizados en la clínica que producen un efecto terapéutico relevante, aunque es necesario racionalizar sus indicaciones y forma de uso para minimizar la relación riesgo/beneficio de estos compuestos.

Las normas generales en el manejo de los AINE son: *a*) la decisión de utilizar un AINE clásico o un inhibidor de la COX-2 dependerá fundamentalmente de la presencia de factores de riesgo GI en el paciente. Los IBP se deben utilizar en coprescripción con los AINE en pacientes con factores de riesgo (fig. 19.2), y la utilización de AINE de forma puntual en pacientes jóvenes no justifica la gastroprotección con IBP; *b*) aunque tanto los AINE clásicos como los coxib comparten un aumento de riesgo CV, en general, estos efectos indeseables suelen estar más relacionados con los inhibidores de la COX-2. Diversas evidencias apuntan al naproxeno como el AINE más benévolo con el sistema cardiovascular; *c*) en pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, los AINE deben evitarse; *d*) hay que tener muy en cuenta que la respuesta terapéutica a los AINE tiene un importante componente idiosincrático, por lo que la experiencia previa de los pacientes con estos compuestos, en lo que se refiere a eficacia y tolerabilidad, debe ser tenida en cuenta a la hora de prescribir uno de estos compuestos; *e*) excluyendo el AAS a dosis antiagregantes, no se debe utilizar más de un AINE simultáneamente en un mismo paciente.

Con respecto al papel de los AINE en patologías concretas:

- Estos compuestos se utilizan extraordinariamente en el manejo sintomático de patologías menores como cefaleas, dismenorreas o en lesiones traumáticas osteoarticulares. En estas afecciones, los AINE representan una opción terapéutica eficaz y prácticamente inocua por lo puntual de su uso.

- En la artrosis, los AINE se usan de forma habitual, fundamentalmente por su capacidad analgésica y siempre como segundo escalón tras insuficiente mejoría a 3-4 g/día de paracetamol. Cuando se decida el uso de un AINE para el control de la artrosis, ya sea un AINE tradicional o un inhibidor de la COX-2, su utilización a medio (semanas) y largo (meses) plazo solo se debe mantener si se cumplen 2 premisas: *a*) que provea suficiente beneficio clínico al paciente, y *b*) que se utilice a demanda, solo en los momentos de más dolor y a las dosis mínimas eficaces.
- En los procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide o la artropatía psoriásica, los AINE se utilizan fundamentalmente para reducir la rigidez matutina y solo cuando se cumplan las 2 premisas que se han comentado para la artrosis. En la espondilitis anquilosante, los AINE se utilizan para reducir la rigidez matutina periférica y axial, y para mejorar el descanso nocturno al reducir el dolor inflamatorio espinal. Quizás la espondilitis anquilosante sea la única enfermedad en la que se puede justificar el uso mantenido de AINE, ya que hay datos que sugieren que a dosis bajas estos compuestos pueden modificar el curso natural de la enfermedad.
- En el control del ataque agudo de gota es donde los AINE han mostrado más claramente su capacidad clínica de proveer beneficio debido a su capacidad antiinflamatoria. En esta indicación se utilizan a dosis plenas buscando la rápida mejoría de los síntomas (en horas) durante un período corto (días).

## COLCHICINA

La colchicina es un fármaco con propiedades antiinflamatorias, antimitóticas y antifibróticas conocido desde hace más de 50 años, que se ha utilizado para el manejo de los síntomas en diversas enfermedades autoinflamatorias monogénicas y poligénicas. Su mecanismo de acción reside en su capacidad para unirse al citoesqueleto de la célula bloqueando la formación de microtúbulos, estructuras esenciales para el mantenimiento de la forma y movilidad celular, así como en los mecanismos de señalización y transporte intracelulares. La colchicina se ha utilizado en clínica para el manejo de la gota, la seudogota, la fiebre mediterránea familiar, la amiloidosis o la aftosis oral recurrente. Hoy en día, la colchicina se considera el medicamento estándar para la profilaxis de los ataques agudos de gota durante la iniciación de la terapia hipouricemiente con inhibidores de la xantina-oxidasa. Su perfil de tolerabilidad es dependiente de la dosis, y a la dosis recomendada para la profilaxis con colchicina (0,5 mg 1 o 2 veces al día) es generalmente bien tolerada, siendo la diarrea el efecto secundario más común. Efectos adversos graves como miopatías o neuropatías son raros y están asociados a tratamientos con dosis altas de colchicina. Debido a que el aclaramiento de la colchicina se reduce significativamente en pacientes con insuficiencia renal se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.



**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Díaz-Gonzalez F, Sánchez-Madrid F. Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory drugs. *Immunol Today* 1998; 19: 169-72.
- Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938; 2: 1222-5.
- Feria M. Fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana*, 6.ª ed. Barcelona, Elsevier Masson 2014: 348-74.
- Ferraz-Amaro I, Díaz-González F. NSAIDs and peptic ulcer disease. En: Chai J, editor. *Peptic Ulcer Disease*. Rijeka, Intechweb, 2011; 75-92.
- Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the oedema of inflammation. *Nature* 1973; 246: 217-9.

## OPIÁCEOS Y COADYUVANTES

J. TORNERO MOLINA

## CONTENIDO

## OPIÁCEOS

Farmacología y farmacodinamia de los opiáceos  
Eficacia  
Seguridad  
Recomendaciones prácticas sobre el uso de opiáceos en el dolor reumático

## FÁRMACOS COADYUVANTES

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## OPIÁCEOS

Los opiáceos poseen afinidad selectiva por los receptores opiáceos, a los que son capaces de activar, desencadenando un efecto analgésico de elevada intensidad, así como sensación de bienestar y euforia. El opiáceo de referencia es la morfina, alcaloide obtenido del opio, un jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum*, conocido desde hace más de 3.000 años.

## Farmacología y farmacodinamia de los opiáceos

Los opiáceos se pueden clasificar por su estructura, su afinidad por los receptores, su origen (naturales, semisintéticos y sintéticos) y por su potencia. En este último aspecto se consideran opiáceos menores o débiles la codeína y el tramadol, y opiáceos mayores o potentes la morfina, la oxicodona, la hidromorfona, la metadona, el fentanilo, la buprenorfina y el tapentadol. La mayoría de los opiáceos comercializados en España (tabla 20.1) ejercen sus efectos clínicos interaccionando con los receptores mu y originan analgesia, sedación, náuseas, estreñimiento y, a veces, elevación del estado de ánimo. Las formulaciones de liberación retardada, administradas por vía oral o transdérmica, permiten una liberación controlada del fármaco de manera constante y prolongan los valores plasmáticos, con pocas fluctuaciones de la concentración en sangre. Con ello se necesita administrar menos dosis al día y también se reduce el riesgo de depresión respiratoria.

Los opiáceos son los analgésicos más potentes conocidos. Ya sean de origen endógeno o exógeno, se unen a receptores

cuya distribución es abundante en todo el sistema nervioso central (SNC), con especial presencia en la médula espinal y el encéfalo. La presencia de estos receptores en la periferia puede jugar también un papel muy importante desde el punto de vista farmacológico. Los receptores opiáceos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G (*pertussis toxin-sensitive inhibitory G-protein*). Cuando el ligando (opiáceo agonista) se ha unido a su receptor, la proteína G cambia su configuración, libera guanina-difosfato, provoca una regulación negativa del AMP cíclico y una modulación de los canales de potasio, mediante el bloqueo de la adenilciclase. Todo esto produce el cierre de los canales del calcio y la salida de iones de potasio, con una hiperpolarización de la neurona. Como efecto final, se reduce la liberación de neurotransmisores y se bloquea la transmisión de la señal nociceptiva (fig. 20.1).

Las principales características de los opiáceos utilizados en reumatología se exponen en la tabla 20.1. La morfina es el prototipo de un agonista opiáceo mu con gran afinidad. Fue designada como tal en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Tras su administración oral se absorbe en el intestino delgado superior en medio alcalino, mejorando esta si se ingiere con alimentos. Su metabolismo hepático y eliminación renal obliga a prestar especial atención en pacientes con insuficiencia de estos órganos. Presenta una gran variabilidad en su biodisponibilidad, lo que obliga a ajustar e individualizar su posología. La oxicodona proporciona una analgesia comparable a la morfina y su eficacia en el dolor neuropático está bien establecida. Hay una formulación de oxicodona con naloxona muy útil para el tratamiento del dolor, porque disminuye la

TABLA 20-1

## Principales propiedades farmacológicas de los opiáceos

Fármaco	Dosis inicial <sup>a</sup>	Dosis equianalgésica <sup>b</sup>	Vida media	Duración efecto analgésico	Comentarios
<b>Morfina</b>	2-5 mg i.v. cada 2-4 h 2-10 mg s.c. cada 3-4 h 10-30 mg v.o. cada 4 h	10 mg i.v./s.c./i.m.  20-30 mg v.o.	2-3 h  2-3 h	3-4 h  3-6 h	Opiáceo de referencia Múltiples vías de administración y formulaciones
<b>Morfina de liberación prolongada</b>	30 mg v.o. cada 24 h			24 h	
<b>Hidromorfona</b>	0,3-1 mg i.v. cada 2-4 h 0,3-1 mg s.c. cada 3-4 h 2-4 mg v.o. cada 3-4 h	1,5 mg i.v./s.c./i.m.  7,5 mg v.o.	2-3 h  2-3 h	3-4 h  3-6 h	Alta potencia (7 veces más potente que la morfina) Alta solubilidad
<b>Hidromorfona de liberación prolongada</b>	8 mg v.o. cada 24 h	Factor de conversión 5:1 con morfina		24 h	
<b>Codeína</b>	30-60 mg v.o. cada 4-6 h	200 mg v.o.	2-4 h	4-6 h	Metabolismo polimórfico Interacciones Riesgo de acumulación
<b>Oxicodona</b>	5-15 mg v.o. cada 4-6 h	15-20 mg v.o.	2-3 h	3-6 h	
<b>Oxicodona de liberación prolongada</b>	10 mg v.o. 2 veces al día	Factor de conversión 2:1 con morfina		8-12 h	
<b>Fentanilo TTS</b>	Parche de 12-25 µg/h cada 72 h	Dosis aproximadas de equivalencia para morfina oral, morfina i.v./s.c. y fentanilo TTS: 60 mg/día oral ≈ 20 mg/día i.v./s.c. ≈ 25 µg/h 120 mg/día v.o. ≈ 40 mg/día i.v./s.c. ≈ 50 µg/h 180 mg/día oral ≈ 60 mg/día i.v./s.c. ≈ 75 µg/h 240 mg/día oral ≈ 80 mg/día i.v./s.c. ≈ 100 µg/h	17 h tras retirada	48-72 h por parche >12 h después de retirada	No recomendado en dolor agudo Su efecto comienza a las 12-24 h de colocado el primer parche
<b>Buprenorfina TTS</b>	Parche de 35 µg/h cada 3-4 días	Parche 35 µg/h equivale a 30-60 mg/día morfina v.o.		Hasta 96 h	Efecto prolongado tras retirada Riesgo de prolongación QT con dosis > 20 µg/h
<b>Tapentadol de liberación prolongada</b>	25-50 mg/12 h v.o.	100 mg de tapentadol equivalen a 40 mg de morfina v.o.			Agonista opiáceo mu con efecto combinado de inhibición recaptación de noradrenalina Titular dosis en dolor crónico con incrementos de 50-100 mg diarios divididos en 2 tomas en intervalos superiores a cada 3 días Riesgo de interacción con otros agentes serotoninérgicos

Continúa en página siguiente

TABLA 20-1 (Continuación)

## Principales propiedades farmacológicas de los opiáceos

Fármaco	Dosis inicial <sup>a</sup>	Dosis equianalgesica <sup>b</sup>	Vida media	Duración efecto analgésico	Comentarios
Tramadol	50 a 100 mg v.o. cada 4-6 h en formulaciones de liberación inmediata 100 mg v.o. 1 vez al día en formulaciones de liberación prolongada	150-300 mg de tramadol v.o. equivalen a 30-60 mg de morfina v.o.	~6 a 9 h incluyendo los metabolitos activos	~4 a 6 h en formulaciones de liberación inmediata en su uso inicial; ~3 a 11 h en uso crónico	Efecto mixto de agonista opiáceo muy débil e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina Titular dosis en dolor crónico con formulaciones de liberación prolongada a un ritmo no superior a 100 mg diarios con una frecuencia no superior a cada 5 días Dosis máxima, 300 mg al día Riesgo de interacción con otros fármacos serotoninérgicos y con los inhibidores o inductores del CYP3A4 y/o 2D6 No recomendado en insuficiencia renal grave o en riesgo de presentar convulsiones, depresión o suicidio Sus efectos no revierten completamente con naloxona

<sup>a</sup>Se aconseja una reducción de la dosis del 50% en ancianos y en adultos con compromiso cardíaco o respiratorio.

<sup>b</sup>Equivalencia con 10 mg de sulfato de morfina parenteral, excepto para fentanilo TTS, buprenorfina TTS y tramadol, en que se expone la equivalencia concreta.

Las conversiones equianalgesicas son orientativas, ya que dependen de múltiples factores. Siempre es necesario monitorizar la respuesta del paciente al pasar de un opiáceo a otro.

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosos; s.c.: subcutáneo; TTS: transdérmico; v.o.: vía oral.

incidencia de efectos secundarios digestivos. Efectivamente, la naloxona es un antagonista opiáceo que, administrado por vía oral, se une a los receptores intestinales y los bloquea, impidiendo su activación y el estreñimiento; al absorberse y llegar al hígado se metaboliza en más del 90% y origina compuestos inactivos que no actúan en el SNC ni bloquean la analgesia inducida por la oxicodeona.

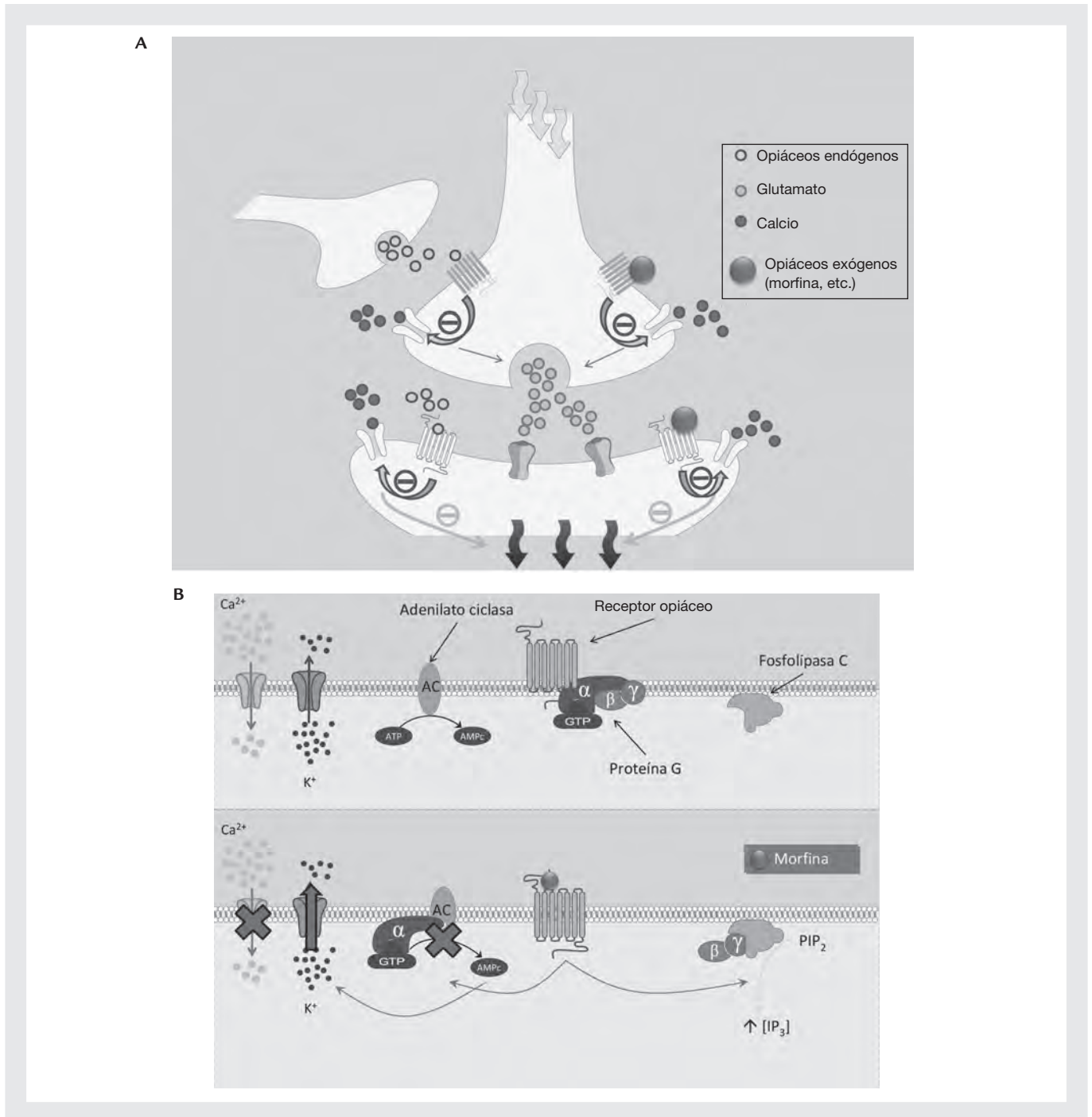
El tapentadol combina una acción agonista opiácea y la inhibición de la recaptación de noradrenalina; su eficacia se ha mostrado similar a la de oxicodeona, pero con mejor tolerancia gastrointestinal. Por su doble mecanismo de acción se ha evidenciado su utilidad en los cuadros de dolor neuropático; se aconseja precaución cuando se combina con otros agentes capaces de aumentar la concentración de serotonina o noradrenalina, por el riesgo de aparición de posibles síntomas noradrenérgicos y, en menor medida, síndrome serotoninérgico. Lo mismo sucede con el tramadol, aunque su acción es más débil. La buprenorfina es un agonista-antagonista mixto de receptores opiáceos, que puede tener efecto techo analgésico, a diferencia de los agonistas puros. Presenta bajo potencial adictivo; la función del riñón no influye en su aclaramiento, ya que se elimina fundamentalmente por vía biliar. Es el opiáceo de elección en personas ancianas según la Academia Americana de Geriatria. El fentanilo es un fármaco opiáceo de bajo peso molecular y alta liposolubilidad y potencia, lo que lo hace especialmente apropiado para la administración transdérmica.

## Eficacia

El uso de los opiáceos en medicina es habitual y aceptado en situaciones de dolor quirúrgico, postraumático, tras grandes quemaduras o en dolor oncológico. En los últimos años, además, se ha acumulado mucha información sobre la eficacia de los opiáceos en el dolor crónico no maligno (DCNM) por enfermedades reumáticas.

### Eficacia de los opiáceos en el dolor reumático

- *Frente a placebo.* Los opiáceos son capaces de reducir el DCNM de origen reumático con un tamaño del efecto moderado. El alivio medio de la intensidad de este, tanto en dolor neuropático como nociceptivo que afecta al aparato locomotor, es del 30%. El tratamiento con opiáceos mejora la calidad del sueño en estos enfermos. Se aprecia tolerancia al tratamiento en el 6% de los casos y la supervivencia a largo plazo de este se obtiene en el 44% de los pacientes. En pacientes con artrosis de cadera o rodilla, incluyendo a los mayores de 60 años de edad, el uso de opiáceos permite conseguir una mejoría relativa frente a la situación basal, tras la intervención, del 44% para el dolor y del 34% en la capacidad funcional.
- *Frente a otros analgésicos.* Hay evidencia de la eficacia analgésica superior de los opiáceos fuertes en el alivio del dolor reumático frente a algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno) y frente a terapia coadyuvante, fundamentalmente antidepressivos tricíclicos.



**FIGURA 20-1** ■ Mecanismo de acción de los opiáceos. A) Los opiáceos, ya sean endógenos o exógenos, se unen a sus receptores, impiden la entrada de calcio al interior celular y, así, la liberación de glutamato, con lo que se frena la transmisión de la señal nociceptiva. B) La activación de los receptores opiáceos (acoplados a proteínas G) favorece la hiperpolarización (cierres de los canales de calcio y aumento de la salida de potasio), bloqueando la transmisión nociceptiva. Cortesía del Prof. D. Carlos Goicoechea, Departamento de Farmacología, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

### Efectividad de los opiáceos en el dolor reumático

La Colaboración Cochrane ha realizado una revisión sistemática de la evidencia sobre el uso de opiáceos en pacientes con múltiples patologías reumatológicas, que abarca la lumbalgia, la cirugía fallida de la columna vertebral, la artrosis de diferentes localizaciones y los aplastamientos vertebrales por osteo-

porosis. Según sus resultados, el porcentaje de pacientes que consiguen un alivio de la intensidad del dolor superior al 50% (tras el uso de opiáceos) oscila alrededor del 40%, tanto para la vía intratecal como para la oral y la transdérmica. El mayor porcentaje de interrupciones por ineficacia se produce cuando se utiliza la vía oral (10,3%).

Los opiáceos producen un alivio estadísticamente significativo del dolor en artrosis, dolor neuropático y lumbalgia, pero no en la cefalea. La reducción de la intensidad del dolor que desencadenan es de 8-12/100 mm en escala visual analógica (EVA). Pueden mejorar la función física en la artrosis, el dolor lumbar y el dolor neuropático y también la calidad del sueño, pero no mejoran la calidad de vida relacionada con la salud.

### Seguridad

Los opiáceos, a diferencia de otros grupos analgésicos, no suelen producir toxicidad orgánica mayor sobre el aparato digestivo, los sistemas cardiovascular y cerebrovascular, el riñón y el hígado. La depresión respiratoria no suele ser habitual en la práctica clínica en pacientes con DCNM, salvo que exista una situación basal de insuficiencia respiratoria crónica (enfisema) o síndrome de apnea del sueño. En estas situaciones, el opiáceo puede aumentar el umbral de CO<sub>2</sub> en sangre necesario para activar la función respiratoria. El acúmulo excesivo de CO<sub>2</sub> consiguiente puede resultar especialmente perjudicial para pacientes con problemas respiratorios y desencadenar, por la retención de CO<sub>2</sub>, una encefalopatía hipercápnica.

El 25% de los pacientes en tratamiento activo con opiáceos en los ensayos clínicos abandona el estudio por efectos adversos y disminución del efecto terapéutico; los opiáceos fuertes producen más efectos adversos que los débiles, aunque las interrupciones del tratamiento son similares (22%). Los efectos secundarios más frecuentes son el estreñimiento (41%), la náusea (32%) y la somnolencia (29%). Las vías transdérmica e intratecal reducen las interrupciones por efectos adversos. Con el tiempo se produce una tolerancia a todos estos efectos indeseables, salvo al estreñimiento. La titulación inicial de la dosis del opiáceo permite, por ello, reducir la aparición de acontecimientos adversos. No obstante, siempre habrá que utilizar un laxante preventivo. La combinación fija de opiáceo fuerte con naloxona por vía oral disminuye la incidencia de malestar abdominal y puede mejorar la seguridad del fármaco.

Durante el primer año de tratamiento, la tolerancia aparece en el 6% de los pacientes; la adicción se detecta en el 3% de los sujetos si se realiza una buena selección previa de los pacientes a tratar. En ancianos, el riesgo de adicción disminuye. La dependencia física se minimiza si se evita la supresión brusca del fármaco, se indica una pauta de retirada progresiva y se realizan las transferencias y la rotación entre los opiáceos utilizando dosis equipotentes, para evitar el síndrome de abstinencia (tabla 20.1).

El uso crónico de opiáceos puede alterar la función hipotálamo-hipofisaria y disminuir la liberación de gonadotropinas hipofisarias. De ello resultaría un descenso en la producción de hormonas sexuales masculinas y femeninas, por hipogonadismo hipogonadotrópico. En el varón aparecería afectación negativa del ciclo del sueño, disminución del estado de ánimo, pérdida de la libido, con astenia. En ambos sexos se producirían alteraciones del metabolismo óseo, con aumento de la reabsorción ósea y de la fragilidad esquelética. En este sentido, algunos estudios sugieren que el uso prolongado de opiáceos aumentaría el riesgo de fractura en los pacientes ancianos,

aunque las alteraciones del equilibrio y del nivel de consciencia que pueden producir estos fármacos podrían estar también detrás de este incremento, al favorecer las caídas.

Asimismo se ha descrito un posible efecto inmunosupresor de algunos opiáceos, especialmente de la morfina, que imitaría el efecto de algunas endorfinas que se unen a proopiomelanocortina y ejercen efecto inhibitorio sobre células del sistema inmune (especialmente células T, NK) y sobre la síntesis de inmunoglobulinas. Este efecto observado in vitro podría favorecer la aparición de tumores e infecciones, aunque su traslación a la clínica no está claramente establecida.

Los opiáceos pueden alterar directamente la estructura y la arquitectura del sueño y modificar el ritmo ventilatorio del paciente con apnea del sueño.

La hiperalgesia inducida por opiáceos puede aparecer tras un tratamiento prolongado con estos fármacos. Consiste no solo en una pérdida de su eficacia analgésica, sino también en un incremento en la intensidad del dolor y en una refractariedad o mayor dificultad de respuesta a otros intentos analgésicos. Puede deberse a la internalización de los receptores opiáceos en las células efectoras, la generación de metabolitos inactivos con capacidad de bloqueo de los receptores libres, impidiendo el efecto analgésico, o la inducción de la síntesis de una proteína nociceptiva en el asta dorsal de la médula. Se suele tratar rotando el fármaco opiáceo utilizado.

### Recomendaciones prácticas sobre el uso de opiáceos en el dolor reumático

Según la Sociedad Española de Reumatología (SER), para indicar el tratamiento con opiáceos en el dolor reumático, el paciente debe tener un diagnóstico definido y un dolor proporcional a la causa, sin respuesta a analgésicos no opiáceos o con intolerancia o contraindicación para el empleo de estos. Es importante excluir de la indicación de opiáceos en el dolor reumático a pacientes con trastornos de personalidad o con historia de abuso de alcohol u otras drogas. Según la SER hay respuesta terapéutica tras la instauración de un tratamiento con opiáceos, si se alcanzan alguno de los siguientes objetivos: *a*) reducción de, al menos, 2 puntos en la escala numérica (EN) de evaluación de la intensidad del dolor; *b*) reducción de, al menos, un 30% en la EVA de dolor; *c*) evaluación de la escala de valoración global de la respuesta al tratamiento por parte del paciente como “bastante mejor” o “mucho mejor”.

Se considera que los opiáceos menores estarían indicados para el dolor reumático moderado, con intensidad en EN > 4 y/o EVA > 40 mm, y en el dolor leve, EN < 4, EVA < 40 mm, en caso de intolerancia o contraindicación a otros analgésicos. Se aconseja el uso de opiáceos mayores: *a*) cuando hayan fracasado en el control del dolor los opiáceos menores; *b*) en los casos de dolor intenso, EN ≥ 7, EVA ≥ 70 mm.

### FÁRMACOS COADYUVANTES

Son fármacos cuya indicación principal en medicina no es el alivio del dolor aunque, usados a dosis generalmente inferiores a las que constituyen su pauta posológica principal y

**TABLA 20-2**  
**Fármacos coadyuvantes analgésicos**

Grupo farmacológico	Analgésico coadyuvante	Mecanismo de acción
<b>Anticonvulsiantes</b>	Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueador canales de Na</li> <li>• Agonista receptor serotoninérgico</li> <li>• Inhibidor recaptación serotonina</li> </ul>
	Fenitoína Gabapentina/pregabalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueador canales de Na</li> <li>• Modulación flujo intracelular neuronas nociceptivas:</li> <li>• Unión a la subunidad <math>\alpha 2\delta</math> de los canales de calcio operados por voltaje</li> <li>• Reducción en la liberación de neurotransmisores</li> <li>• Disminución de la hiperexcitabilidad neuronal</li> </ul>
<b>Antidepresivos</b>	Antidepresivos tricíclicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina</li> <li>• Inhibición de la recaptación de dopamina</li> <li>• Bloqueo de los canales del sodio, potasio y calcio</li> <li>• Bloqueo alfa-adrenérgico, colinérgico e histamínico</li> <li>• Efectos sobre GABA y adenosina</li> <li>• Antagonismo receptor NMDA</li> <li>• Modulación de las vías inhibitorias descendentes</li> </ul>
	Venlafaxina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina (débil inhibidor de la recaptación de noradrenalina a dosis bajas)</li> <li>• Bloqueador canales del Na</li> </ul>
	Duloxetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potente inhibidor balanceado de la recaptación de serotonina y noradrenalina</li> </ul>
<b>Agentes tópicos</b>	Lidocaína	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueador canales del Na: barrera física contra la estimulación mecánica algica</li> </ul>
	Capsaicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación de los receptores vaniloideos de la membrana neuronal en subpoblaciones de fibras sensitivas nociceptivas C o Ad</li> <li>• Desensibilización prolongada de nociceptores sensibles a capsaicina</li> <li>• Depleción de sustancia P</li> </ul>

GABA: ácido gamma-aminobutírico; NMDA: N-metil-D-aspartato.

combinados con otros analgésicos, contribuyen a potenciar el efecto terapéutico de estos últimos, a reducir la necesidad de dosis de estos y también, por ello, a minimizar sus efectos secundarios. Se incluyen en este grupo los fármacos que se exponen en la tabla 20.2.

Los antidepresivos tricíclicos son efectivos en el dolor neuropático que cursa con disestesias y quemazón, el efecto analgésico se consigue rápidamente en 1 o 2 días y a bajas dosis (12,5-25 mg/día de amitriptilina). Los efectos secundarios habituales de los antidepresivos tricíclicos incluyen efectos muscarínicos (boca seca, pérdida de la acomodación visual, retención urinaria y estreñimiento), antihistamínicos (sedación) y simpaticolíticos (hipotensión ortostática). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina presentan también efectos antagonistas sobre el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y capacidad de bloquear los canales del sodio; la venlafaxina, de hecho, presenta una estructura similar al tramadol y se ha mostrado capaz de modular la alodinia e hiperalgesia, con menos efectos secundarios que los tricíclicos, y la duloxetina está aprobada para el tratamiento del dolor por fibromialgia y neuropatía diabética. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se toleran mejor que los antidepresivos tricíclicos; sin embargo, no parecen presentar un efecto coadyuvante analgésico tan claro.

Los antiepilépticos como la carbamacepina y la fenitoína se usan habitualmente para tratar el dolor neuropático, como

el de la neuralgia del trigémino. Típicamente se recomiendan cuando el dolor tiene componente lancinante o eléctrico. Los nuevos anticonvulsiantes, como la gabapentina y la pregabalina, han mostrado una clara eficacia en el tratamiento del dolor con componente neuropático, con un perfil más favorable de efectos adversos y pocas interacciones medicamentosas. Ambos agentes modulan el flujo de calcio hacia las neuronas nociceptivas uniéndose a canales del calcio sensibles a voltaje (específicamente a su subunidad alfa-2-delta) y reducen la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P. Hay múltiples estudios que avalan la utilidad de estos agentes en el dolor asociado a la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, el miembro fantasma, el síndrome de Guillain-Barré, el daño medular agudo y crónico, el cáncer y la neuropatía inducida por quimioterapia.

Las benzodiazepinas tienen un uso controvertido en el dolor crónico; pueden potenciar los efectos neuropsicológicos de los opiáceos. Además, cuando se combinan con estos pueden favorecer el desarrollo de tolerancia verdadera a la analgesia opiácea. Su eficacia analgésica no está clara y probablemente su acción resulta enmascarada por su efecto sobre la ansiedad que acompaña a menudo al dolor. No obstante hay un cierto soporte científico para indicarlos como relajantes musculares en los cuadros de raquialgia con componente de hipertonia muscular, aunque esta acción parece limitada al diazepam.

Altas dosis de bisfosfonatos intravenosos son eficaces y ahorran opiáceos en el tratamiento del dolor por metástasis óseas y también en los síndromes de dolor regional complejo. El denosumab también es eficaz en la prevención y tratamiento de la infiltración ósea por neoplasias, especialmente por mieloma.

Dosis bajas de anestésicos locales por vía intravenosa pueden reducir el dolor y la hipersensibilidad en el dolor neuropático; su acción se verifica bloqueando los canales del sodio, aunque por ello podrían producir arritmias. Los antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina, pueden llegar a conseguir un buen efecto analgésico, aunque a costa de originar frecuentemente efectos secundarios inaceptables como sedación, disforia y alucinaciones.

Dentro de los agentes tópicos, la capsaicina está aprobada para su uso en neuralgia postherpética y neuropatía diabética. Actúa uniéndose al subtipo 1 del receptor vaniloide (VR1). Cuando se aplica produce una depleción de sustancia P en las neuronas nociceptivas aferentes. También es útil en el dolor de la gonartrosis y tras mastectomía. Hay formulaciones al 0,075% y, desde hace poco tiempo, una al 8%, indicada en neuralgia postherpética, que requiere de una administración protocolizada hospitalaria. La lidocaína transdérmica ha pro-

bado ser eficaz como terapia adyuvante en cuadros de dolor neuropático localizado en zonas concretas de pequeña extensión topográfica. La toxina botulínica de tipo A (BTX-A), una neurotoxina potente, puede ser efectiva para reducir la dosis de opiáceos necesaria para conseguir analgesia en los pacientes con neuralgia postherpética severa; se han publicado estudios sobre su posible utilidad en los síndromes de dolor miofascial, en el dolor neuropático e, incluso, articular.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- De León-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med* 2013; 126: S3-11.
- Khan IA, Walsh D, Brito-Dellán N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28: 378-83.
- Nuesch E, Rutjes AWS, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003115.
- Rosenquist EWK. Overview of the treatment of chronic pain. *Up to Date* 2013.
- Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010; 23: 598-601.
- Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleña-Rodríguez L, Calvo-Alen J et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin* 2006; 2 Supl 1: S50-54.





## GLUCOCORTICOIDES

J.A. MEDINA LUEZAS



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

Biología de los glucocorticoides  
Efectos antiinflamatorios  
e inmunosupresores

## GLUCOCORTICOIDES SINTÉTICOS

Dosis y pautas de utilización de glucocorticoides  
sintéticos

GLUCOCORTICOIDES EN LA TERAPIA  
DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Administración sistémica  
Administración local

## EFECTOS SECUNDARIOS

## DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Alergia a glucocorticoides  
Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-  
suprarrenal  
Complicaciones del uso sistémico  
de glucocorticoides  
Complicaciones del uso local de glucocorticoides

## USO EN NIÑOS, EMBARAZO Y LACTANCIA

CONSEJOS PARA EL TRATAMIENTO  
CON GLUCOCORTICOIDES

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) son hormonas esteroideas sintetizadas en la corteza de la glándula suprarrenal. Sus acciones biológicas no solo se relacionan con el metabolismo de la glucosa, sino que influyen en la función de la mayoría de las células del organismo y poseen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

## Biología de los glucocorticoides

El principal GC natural es el cortisol, su síntesis está regulada por la hormona corticotropa (ACTH) hipofisaria y por la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina; sigue un ritmo circadiano con máximo en la mañana y mínimo vespertino; en condiciones normales se secretan 10-20 mg diarios, pero en situaciones de estrés pueden incrementarse más de 10 veces.

El cortisol circula unido a la transcortina en el 90% y el resto de forma laxa a la albúmina o libre disponible para ejercer su función fisiológica. Se distribuye ampliamente por tejidos, pero su excreción en leche materna es escasa (0,25%), se metaboliza en el hígado y su vida media es corta, 80 min. En mujeres embarazadas, la placenta metaboliza la mayoría de los GC y solo una pequeña fracción pasa a tejidos fetales.

La mayoría de sus acciones están mediadas por la unión a receptores citosólicos específicos ampliamente distribuidos por el organismo, en el núcleo celular regulan la expresión de genes y esto se traduce en modificaciones en la síntesis de diferentes proteínas. Asimismo se han descrito efectos rápidos no genómicos sobre membranas celulares y mitocondriales producidos bien por interacciones con receptores o proteínas de membrana o acciones fisicoquímicas directas.

## Efectos antiinflamatorios e inmunosupresores

Los GC influyen en numerosos procesos de la inmunidad innata, la adquirida y en los mecanismos de la inflamación. Disminuyen la migración de leucocitos polimorfonucleares a las zonas de inflamación y el número de monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos T y B circulantes; inhiben la función de linfocitos, macrófagos tisulares, células dendríticas y, posiblemente, mastocitos. Asimismo disminuyen la expresión y secreción de numerosas citocinas proinflamatorias y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, reducen la producción de prostaglandinas y leucotrienos al disminuir la liberación de su precursor, el ácido araquidónico, por la fosfolipasa A2 y la expresión de ciclooxigenasa 2 en las células inflamatorias, y disminuyen la liberación de histamina

TABLA 21-1

## Características de los glucocorticoides de uso más habitual

	Potencia antiinflamatoria relativa	Actividad mineralocorticoide relativa	Duración acción tisular (h)
Cortisol	1	1	8-12
Prednisona/prednisolona	4	0,8	12-36
Deflazacort	4	0,5	12-36
Metilprednisolona	5	0,5	12-36
Triamcinolona	5	0	12-36
Parametasona	10	0	18-38
Betametasona	25	0	36-72
Dexametasona	25-40	0	36-72

y la permeabilidad vascular. A dosis elevadas podrían incluso afectar la síntesis de anticuerpos.

## GLUCOCORTICOIDES SINTÉTICOS

En la terapia de las enfermedades inflamatorias se utilizan fármacos sintéticos con mayor potencia antiinflamatoria que el cortisol y escasa o nula actividad en el metabolismo mineral (tabla 21.1).

La mayor parte de ellos se absorben de forma rápida y completa por la vía oral; sin embargo, algunas personas presentan una biodisponibilidad insuficiente tras la administración oral, especialmente de metilprednisolona.

El transporte y metabolismo es semejante al de los GC naturales, con algunas excepciones: la prednisona es un profármaco que debe transformarse a prednisolona para ejercer su efecto biológico, por lo que no es aconsejable utilizarla en personas con enfermedad hepática importante; budesonida es un potente GC, que tras su absorción se metaboliza en un 80-90% en el primer paso hepático, de forma que su disponibilidad sistémica es baja y se utiliza como antiinflamatorio local por vía oral, rectal o inhalado, y los GC fluorados, dexametasona y betametasona, no son inactivados por las enzimas placentarias y pueden actuar sobre el feto.

Su metabolismo puede incrementarse o disminuir por el uso de fármacos inductores (fenobarbital, fenitoína, rifampicina) o inhibidores (ketoconazol) del CYP3A4 y es preciso modificar la dosis de GC para mantener el efecto deseado.

La eliminación de los GC sintéticos puede prolongarse en algunos individuos y en personas de edad avanzada que, por lo tanto, están más expuestos a los efectos secundarios.

### Dosis y pautas de utilización de glucocorticoides sintéticos

No hay una relación estricta entre la dosis administrada y su efecto biológico reflejado por el grado de ocupación de los receptores específicos. Sin embargo hay una convención en clasificar los tratamientos en varios grupos dependiendo de la dosificación utilizada, expresada habitualmente como dosis de prednisona o equivalente (en obesos se recomienda utilizar el peso ideal para el cálculo de dosis):

- Dosis bajas ( $\leq 7,5$  mg/día de prednisona): la ocupación de receptores es  $< 50\%$ , con excepción de la osteoporosis, los efectos adversos importantes son infrecuentes.
- Dosis medias ( $> 7,5$  a  $\leq 30$  mg/día de prednisona): la ocupación de receptores es  $> 50\%$  (63% con dosis de 15 mg/día). Los efectos secundarios pueden ser importantes si el tratamiento se mantiene a largo plazo.
- Dosis altas ( $> 30$  a  $\leq 100$  mg/día de prednisona): la saturación de receptores es mayor que con la dosificación anterior, con 100 mg/día es prácticamente completa y se alcanza el techo teórico de los efectos genómicos. No pueden utilizarse a largo plazo por efectos adversos potencialmente graves.
- Dosis muy altas ( $> 100$  mg/día de prednisona): la saturación de receptores ya se ha producido. El efecto adicional obtenido parece que se debe a efectos no genómicos que empezarán a manifestarse a estas dosis. Los efectos secundarios impiden su uso prolongado.
- Pulsos o bolos de GC ( $> 250$  mg de prednisona durante un período habitualmente inferior a 5 días): la pauta más utilizada es administrar 1-2 g de metilprednisolona intravenosa 3 días consecutivos. Las concentraciones extremas obtenidas producen efectos inmediatos no genómicos con relativamente pocos efectos secundarios.
- Uso en días alternos: la utilización de GC de vida media corta (habitualmente a dosis doble) cada 48 h, teóricamente podría mantener el efecto antiinflamatorio con menor supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y minimizar algunos efectos adversos, como el retraso del crecimiento en niños o la susceptibilidad a las infecciones, aunque la evidencia no es concluyente.

## GLUCOCORTICOIDES EN LA TERAPIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Desde hace más de 6 décadas son parte esencial de la terapéutica de las enfermedades reumáticas, tanto por vía general como en infiltraciones locales (tabla 21.2); sin embargo, los efectos secundarios son un factor condicionante del tratamiento con GC.

TABLA 21-2

## Indicaciones habituales de glucocorticoides en reumatología

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas/pulsos	Articulares
Artritis reumatoide	Terapia puente, mantenimiento	Ocasional: terapia puente, agudizaciones	Excepcional: complicaciones viscerales	Sí
Espondiloartritis/artritis psoriásica	Ocasional: artritis periférica			Sí
Artritis idiopática juvenil	Terapia puente		Complicaciones sistémicas, uveítis refractaria	Sí
Gota	Prevención recurrencias <sup>a</sup>		Episodios agudos <sup>a</sup>	Sí
Artropatía pirofosfatos			Episodios agudos <sup>a</sup>	Sí
Artrosis				Sí
Polimialgia reumática/arteritis temporal		Tratamiento inicial polimialgia	Tratamiento inicial arteritis temporal	
LES	Manifestaciones menores: artritis, etc.	Serositis	Enfermedad renal, neurológica, hematológica, etc. <sup>b</sup>	
Sjögren 1.º	Ocasional: artritis		Ocasional: complicaciones viscerales	
Polimiositis/dermatomiositis			Tratamiento inicial <sup>b</sup>	
Esclerosis sistémica	Ocasional: artritis	Ocasional: complicaciones viscerales <sup>b</sup>		
Vasculitis necrosantes sistémicas			Tratamiento inicial <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>Cuando antiinflamatorios no esteroideos y colchicina están contraindicados.

<sup>b</sup>Habitualmente asociados a inmunosupresores y/o antivirales en vasculitis asociadas a virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C. LES: lupus eritematoso sistémico.

### Administración sistémica

Los más utilizados son prednisona y metilprednisolona, fármacos potentes, con efecto mineralocorticoide débil y vida media corta. Administrados en dosis matutina tienen escaso efecto sobre el ritmo de cortisol endógeno, pero en el tratamiento inicial, sobre todo a dosis altas, suele ser necesario fraccionarlos a lo largo del día. Los GC a días alternos son, en general, poco eficaces en las enfermedades reumáticas, con excepción de las miopatías inflamatorias.

Los GC son la base del tratamiento de enfermedades inflamatorias como polimialgia reumática, arteritis de la temporal y miopatías inflamatorias —en este último caso con frecuencia junto con inmunosupresores—. En la artritis reumatoide se utilizan como terapia “puente” hasta lograr el control de la inflamación articular con fármacos modificadores de la enfermedad y para el control sintomático de “brotos” articulares; además hay una fuerte evidencia de que pueden retrasar la progresión del daño articular en esta enfermedad. Dosis altas o pulsos forman parte de la terapia de inducción de la remisión en vasculitis sistémicas, nefritis lúpica y, en general, de las complicaciones graves de las enfermedades autoinmunes sistémicas. En las artritis por microcristales, los GC son una alternativa a la colchicina y a los antiinflamatorios no esteroideos. En la esclerosis sistémica y en el síndrome de Sjögren no son eficaces en las manifestaciones principales de la enfermedad y solo estarían indicados en

situaciones concretas: artritis, miositis, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial.

### Administración local

Las infiltraciones intra o periarticulares de GC se realizan desde hace más de 50 años, se utilizan preparados poco solubles para incrementar su efecto local y disminuir su absorción sistémica: acetato-fosfato de parametasona, acetónido de triamcinolona o hexacetónico de triamcinolona (no comercializado en España). Las dosis orientativas dependen del tamaño de la articulación: 1-2 ml de las preparaciones comercializadas para las grandes, 0,5-1 ml para las medianas y partes blandas y 0,1-0,5 ml para las pequeñas.

La inyección de una o varias articulaciones ha mostrado mayor eficacia y menos efectos secundarios que la administración de dosis equipotentes por vía sistémica en pacientes con artritis reumatoide y esto probablemente puede extrapolarse a otras enfermedades articulares inflamatorias, incluidas las microcristalinas, aunque no hayan estudios adecuados; la aspiración previa de líquido sinovial puede prolongar la duración de la infiltración. El beneficio es más limitado en la artrosis y enfermedades de partes blandas, donde los estudios indican un declive del efecto tras unas semanas o pocos meses dependiendo de la localización; incluso en algunas patologías como la epicondilitis podrían favorecer recidivas.

**CUADRO 21-1****Efectos secundarios de los glucocorticoides por órganos y sistemas**

- Osteomusculares: osteoporosis, osteonecrosis avascular, retraso del crecimiento, miopatía
- Endocrinometabólicos: redistribución grasa (facies de media luna, obesidad tronco), ganancia de peso, hiperglucemia, dislipemia (↑ TG y colesterol total)
- Cardiovasculares: hipertensión arterial, edema, hipopotasemia, arteriosclerosis
- Cutáneos: atrofia, fragilidad, púrpura, estrías, acné, alopecia, hipertricosis
- Oculares: catarata subcapsular, hipertensión intraocular, coriorretinopatía serosa central
- Gastrointestinales: perforación visceral (divertículos), esteatosis hepática, pancreatitis, potenciación toxicidad digestiva por AINE
- Sistema reproductivo: irregularidad menstrual, disminución fertilidad
- Neuropsiquiátricos: euforia, insomnio, acatisia, psicosis, hipertensión intracraneal, atrofia cerebral
- Sistema inmunológico: infecciones comunes y oportunistas, reactivación infecciones latentes, disminución de respuestas a vacunaciones

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TG: triglicéridos.

El riesgo de degradación del cartílago por infiltraciones de GC repetidas ha sido objeto de debate, pero no se ha demostrado a medio plazo. Por este motivo, muchos expertos recomiendan infiltrar con intervalos superiores a 3 semanas y no más de 3 veces al año en articulaciones de carga; sin embargo, infiltraciones más frecuentes pueden ser beneficiosas en personas con artritis activa.

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Se han descrito efectos indeseables sobre numerosos órganos y sistemas (cuadro 21.1), excepto las cataratas, la arteriosclerosis, las fracturas y la osteonecrosis, son al menos parcialmente reversibles tras la suspensión del tratamiento con GC.

### Alergia a glucocorticoides

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata (prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, shock anafiláctico) o retardada (exantema maculopapular, urticaria) son infrecuentes. No está claro el patrón de alergias cruzadas entre GC y debe buscarse una alternativa tras una evaluación por una unidad de alergología. Más frecuentes son las reacciones a carboximetilcelulosa, excipiente de algunos preparados inyectables.

### Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal

Los GC exógenos pueden disminuir la capacidad de secreción fisiológica de cortisol y se puede precipitar una insuficiencia suprarrenal en caso de suspensión brusca de los GC o en situaciones de estrés. Personas tratadas con  $\geq 20$  mg/día de prednisona al menos 3 semanas o con signos cushingoides probablemente tienen este problema; por el contrario, tratamientos con dosis  $\leq 5$  mg de prednisona matutinas no provocan supresión; en situaciones intermedias la situación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal es incierta.

A los pacientes con riesgo de supresión se les debe administrar dosis adicionales de GC en casos de estrés grave o cirugía, 50-100 mg de hidrocortisona intravenosa antes de la intervención seguidos de 25-50 mg cada 8 h durante 24

h. En situaciones dudosas, si las circunstancias lo permiten, se debe determinar el valor de cortisol matutino tras retirar 24 h los GC (valores  $< 5$   $\mu\text{g/dl}$  indican afectación del eje y  $> 10$   $\mu\text{g/dl}$  normalidad de este); en situaciones intermedias deberá realizarse un test de estimulación con ACTH para determinar la reserva suprarrenal.

Tras tratamientos de duración superior a 3 semanas, para evitar este problema, se recomienda un descenso progresivo hasta la dosis más baja eficaz de GC o su retirada. Para dosis  $> 40$  mg/día de prednisona: disminuir 5-10 mg/día cada 1-2 semanas; para 20-40 mg: 5 mg cada 1-2 semanas; para 10-20 mg: 2,5 mg cada 2-3 semanas; para 5-10 mg: 1 mg cada 2-4 semanas, y para dosis  $< 5$  mg/día: 0,5 mg cada 2-4 semanas.

Se ha descrito un síndrome de retirada de GC que se caracteriza por fatigabilidad, mialgia, artralgia y alteraciones emocionales, no relacionado con insuficiencia suprarrenal o reactivación de la enfermedad de base; mejora en 7-10 días y su causa es oscura.

### Complicaciones del uso sistémico de glucocorticoides

En estudios retrospectivos son frecuentes y se relacionan con la cantidad y duración del tratamiento con importante variación individual. No está claro si hay una dosis completamente segura; el aumento de infecciones se ha descrito con dosis de 10 mg/día de prednisona, el incremento de enfermedad cardiovascular y de fracturas de cadera con 7,5 mg/día y el de fracturas vertebrales con dosis tan bajas como 2,5 mg/día. Sin embargo, en estudios controlados las dosis bajas presentan pocos efectos adversos.

Los GC son la principal causa de osteoporosis relacionada con fármacos, afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años. Por diversos mecanismos relacionados con el metabolismo del calcio, hormonas sexuales y acciones directas sobre las células del hueso incrementan la resorción y disminuyen la formación ósea; favorecen la apoptosis de osteocitos, lo que altera los mecanismos reparadores del hueso, de forma que el riesgo de fracturas aumenta antes de que se produzcan pérdidas sustanciales de masa ósea y con densidades óseas más elevadas que en la osteoporosis involutiva. El riesgo disminuye en el primer año

**CUADRO 21-2****Recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) para el tratamiento con glucocorticoides en las enfermedades reumáticas**

- Antes de iniciar el tratamiento deben considerarse los efectos secundarios e informar al paciente. Se recomienda entregar una tarjeta en la que figure inicio del tratamiento, dosis, etc. (nivel de evidencia IV)
- La dosificación inicial, disminución y duración del tratamiento dependerá del tipo y actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento y factores de riesgo del paciente (nivel de evidencia IA-III)
- Las comorbilidades y factores de riesgo para efectos adversos: diabetes, dislipemia, HTA, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma, etc. se deben evaluar y corregir antes de iniciar el tratamiento (nivel de evidencia IV)
- En tratamientos prolongados, la dosis debe ser la mínima eficaz, disminuirla en caso de baja actividad o remisión y replantear periódicamente la necesidad de mantenerla (nivel de evidencia IV)
- Durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados en peso, presión arterial, edema, insuficiencia cardíaca, lípidos y glucosa (nivel de evidencia IV)
- Los pacientes que inician tratamiento con  $\geq 7,5$  mg/día de prednisona  $\geq 3$  meses deben recibir suplementos de calcio y vitamina D. Dependiendo de los factores de riesgo y la medición densitométrica se valorará añadir bisfosfonatos\* (nivel de evidencia IA-III)
- Los pacientes que precisen añadir AINE al tratamiento deberán recibir “gastroprotección” o utilizar un COX-2 (nivel de evidencia IA-IB)
- En pacientes tratados durante más de 1 mes que necesitan ser intervenidos debe evaluarse la necesidad de dosis adicionales para evitar la insuficiencia suprarrenal (nivel de evidencia IV)
- Durante el embarazo, estos fármacos no producen un riesgo adicional para la madre o el feto (nivel de evidencia IB-III)
- En los niños debe monitorizarse el crecimiento y, si es necesario, deben ser tratados con hormona de crecimiento (nivel de evidencia IB)

\*Teriparatida también es eficaz en la prevención de osteoporosis por glucocorticoides (nota del autor).  
COX-2: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2; HTA: hipertensión arterial.

tras la interrupción del tratamiento, aunque probablemente de forma incompleta.

Hay un aumento dependiente de la dosis en el riesgo de infecciones por bacterias, virus y hongos, y en pacientes tratados con dosis elevadas los signos de infección pueden estar enmascarados. Las vacunaciones con virus vivos están contraindicadas con dosis de prednisona  $\geq 20$  mg/día durante más de 14 días, y con dosis bajas y medias, aunque las vacunaciones son adecuadas, los títulos de anticuerpos pueden ser algo menores; asimismo puede afectarse el test de hipersensibilidad retardada (tuberculina).

### Complicaciones del uso local de glucocorticoides

Son escasas si se realizan con una técnica adecuada y se evita infiltrar a pacientes con infección activa, trastornos importantes de la coagulación, diabetes descompensada o articulaciones inestables o gravemente dañadas.

El riesgo de infección articular es muy bajo (0,01-0,03% de los procedimientos). Se ha descrito en un 2-6% de las infiltraciones un incremento transitorio del dolor e inflamación, que dura 2-3 días, probablemente provocado por microcristales de los GC inyectados; se alivia con frío o analgésicos y, si es preciso, con la aspiración de la articulación, que además permite descartar una infección. Otros efectos secundarios son despigmentación cutánea local, que se resuelve en menos de 1 año, y la atrofia de tejidos blandos en la zona de punción, que es más duradera y puede recuperarse con inyecciones de suero salino. En relación con su absorción sistémica, se pueden observar elevaciones transitorias de glucemia de 2-5 días de duración y, excepcionalmente, alteraciones menstruales. Se han descrito sofocos a las 24-48 h de la inyección en el 15% de los pacientes, probablemente mediados por histamina; en caso de nuevas

infiltraciones se recomienda cambiar de preparado o administrar previamente antihistamínicos.

### USO EN NIÑOS, EMBARAZO Y LACTANCIA

Los GC sistémicos implican un riesgo adicional de toxicidad sobre el esqueleto inmaduro (0,2 mg/kg/día de prednisona pueden provocar detención o retraso del crecimiento). Se suelen usar dosis bajas, 0,1-0,5 mg/kg/día de prednisona como terapia “puente” en la artritis y se reservan las dosis elevadas (1-2 mg/kg/día de prednisona o pulsos de 10-30 mg/kg) para complicaciones sistémicas graves o uveítis refractarias al tratamiento habitual. Las inyecciones intraarticulares, sin embargo, son parte esencial del tratamiento de la artritis en los niños.

Durante el embarazo, los GC podrían aumentar la aparición de paladar hendido, aunque el riesgo es muy bajo, y a dosis altas favorecer la prematuridad y el retraso del crecimiento. Prednisona y metilprednisolona son de elección por su metabolismo placentario, menos del 10% de la dosis pasa al feto. La excreción de GC en leche materna es mínima y no está contraindicada la lactancia; la exposición puede minimizarse administrándolos 4 h antes de esta.

### CONSEJOS PARA EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

Estos fármacos no deben iniciarse sin un diagnóstico adecuado, un objetivo terapéutico concreto y un conocimiento adecuado de su manejo. Es importante utilizar criterios de respuesta objetivos y controlar la aparición de efectos adversos. La EULAR (European League Against Rheumatism) elaboró

en 2007 unas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el manejo adecuado de los GC en las enfermedades reumáticas (cuadro 21.2).

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Buttergeit F, Spies C, Kirwan J. Glucocorticoids. En: Bijlsma JWJ editor. EULAR compendium on rheumatic diseases. London, BMJ Publishing Group Ltd., 2009; 601-15.
- Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgeit F, Caeyers N et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-7.
- Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 suppl 68: 81-4.
- Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids [monografía en internet]. Wolters Kluwer Health CS: Uptodate 2013 [consultado 7-9-2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

# FÁRMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD. INMUNOSUPRESORES

J.M. ÁLVARO-GRACIA ÁLVARO ■ M. GARCÍA ARIAS

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Metotrexato  
Leflunomida  
Sulfasalazina  
Antimaláricos  
Otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad  
Combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

### FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Azatioprina  
Ciclofosfamida  
Micofenolato mofetilo  
Ciclosporina y tacrolimus  
Otros inmunosupresores

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores constituyen la base fundamental del tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas de base inmunológica, debido a su efecto sobre los mecanismos patogénicos de estos procesos. Forman un grupo heterogéneo de medicamentos, de estructura química variada, con acciones diversas sobre distintos componentes del sistema inmune, tanto innato como adquirido, aunque frecuentemente el conocimiento de su modo de acción es solo limitado.

Se utiliza el nombre genérico de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) para referirnos a fármacos inmunomoduladores con la capacidad de cambiar el curso evolutivo de las artritis crónicas, principalmente la artritis reumatoide (AR), en contraposición al de fármacos que actúan únicamente sobre los síntomas de la enfermedad, como los analgésicos o los antiinflamatorios. Aunque el criterio fundamental para que un fármaco sea considerado como FAME lo constituye su capacidad para retrasar el daño estructural articular, con frecuencia se usa este término para todos los fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores capaces de ejercer un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad, aunque no hayan demostra-

do de manera convincente su efecto protector estructural. El término FAME sintético o FAME tradicional se utiliza para diferenciar estos tratamientos de los FAME biológicos o terapias biológicas, de los que se habla en el siguiente capítulo de este manual.

Ninguno de estos tratamientos es específico para ninguna enfermedad concreta y lo habitual es que se utilicen para diferentes enfermedades autoinmunes crónicas. Además hay discordancia entre las indicaciones aprobadas en ficha técnica y el uso que se hace de estos medicamentos en la vida real, en parte motivada por limitaciones en el número de estudios existentes. No hay una clasificación para estos fármacos. Por motivos didácticos, en este capítulo los dividiremos en 2 grupos: FAME y otros fármacos inmunosupresores, si bien deberemos tener en cuenta el carácter relativo de esta clasificación.

Por último es fundamental llamar la atención sobre un hecho: todos estos fármacos poseen un perfil de eficacia/seguridad adecuado para las enfermedades en que se utilizan. Sin embargo, no es infrecuente la aparición de efectos adversos potencialmente importantes. De ahí que el uso de estos tratamientos deba realizarse o supervisarse únicamente por médicos con experiencia y conocimiento de estos, y es necesario realizar una monitorización, tanto clínica como analítica, de la posible presentación de estos efectos.



TABLA 22-1

## Principales modos de acción de los fármacos inmunosupresores más utilizados

Fármaco	Modo de acción
Metotrexato	Efecto antiinflamatorio incrementando los valores intracelulares de adenosina Inhibición síntesis de citocinas Posible inhibición parcial de la función de linfocitos T y B
Leflunomida	Inhibe síntesis de pirimidinas Inhibe proliferación de linfocitos T
Sulfasalacina	Inhibición parcial de función de linfocitos T y B
Antimaláricos	Inhibición de fosfolipasa C y segundos mensajeros Inhiben función de monocitos y macrófagos estabilizando la membrana lisosómica
Azatioprina	Inhiben fosfolipasas A <sub>2</sub> y C Inhibe proliferación y función de linfocitos T y B
Ciclofosfamida	Alquilación del ADN inhibiendo su síntesis Inhibe proliferación y activación de linfocitos T y B
Micofenolato	Inhibe proliferación de linfocitos T y B
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina, por lo que inhibe producción de IL-2 y función de células T

## FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

### Metotrexato

El metotrexato (MTX) se ha convertido en el FAME de elección para el tratamiento de la AR y otras artropatías crónicas como la artritis psoriásica, tanto en monoterapia como combinado con otros fármacos. Su uso ha desplazado al de otros FAME que se utilizaban más frecuentemente en tiempos pasados, fundamentalmente las sales de oro y la sulfasalacina (SSZ). Esto se debe, en gran medida, a 3 razones: su perfil de eficacia/seguridad, su coste y la familiaridad de su uso entre los reumatólogos. Estructuralmente es un análogo del ácido fólico. Como ocurre con otros inmunosupresores, su mecanismo o mecanismos de acción se conocen solo parcialmente. Es importante diferenciar su efecto antiproliferativo, origen de su introducción para el tratamiento del cáncer hace más de 60 años, de sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, que se observan a las dosis más bajas que se utilizan en la AR. La tabla 22.1 recoge algunos de los principales mecanismos de acción del MTX propuestos. Es importante señalar que, a diferencia también de lo que ocurre a dosis altas, el efecto inmunosupresor del MTX a las dosis utilizadas en reumatología es leve-moderado.

### Farmacología

El MTX puede utilizarse por vía oral o parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa [i.v.] —si bien esta opción se reserva para su uso a dosis altas en oncohematología—). La absorción por vía oral es rápida y el pico se logra entre 1 y 2 h.

Hasta dosis de 15 mg, la biodisponibilidad de las vías oral y parenteral es similar. Por encima de 15 mg, la vía oral aporta valores de alrededor de un 30% inferiores a la parenteral.

La vida media del MTX es de unas 6 h y se excreta por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. En pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min se debe realizar ajuste de dosis de MTX.

### Uso clínico

La principal indicación del MTX es la AR. Numerosos estudios bien diseñados han demostrado su eficacia en esta enfermedad. Además, el MTX es el fármaco que se usa más frecuentemente en combinación con otros FAME, tanto sintéticos como biológicos, cuando se considera indicado. El MTX se utiliza también en otras artritis crónicas, como la artritis psoriásica (APs), algunos casos de espondilitis anquilosante (fundamentalmente para la afectación articular periférica) o la artritis idiopática juvenil. Otros usos del MTX incluyen el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES), otras conectivopatías, miopatías inflamatorias o vasculitis.

Un cambio importante en el empleo del MTX en la última década ha sido el reconocimiento de la mayor eficacia, con un perfil de seguridad razonable, cuando se usa a dosis superiores a las tradicionales. De ahí que la pauta tradicional de uso de 7,5 mg/semana en la AR se haya sustituido por otra en la que se comienza por 10-15 mg/semana y se aumenta progresivamente, alrededor de 5 mg cada mes, hasta llegar a 25 mg/semana (a veces 30 mg/semana), salvo que se consiga antes el efecto deseado o aparezcan efectos adversos. Habitualmente se usa en dosis única semanal, si bien en ocasiones se puede dividir la administración en 2 dosis, separadas 8-12 h, para mejorar la tolerancia. Para otras enfermedades, la dosis de MTX varía generalmente entre los 15 y los 30 mg semanales. Debido a la mayor biodisponibilidad comentada previamente es frecuente que en pacientes que requieren dosis superiores a 20 mg/semana se utilice la vía subcutánea.

La administración de MTX debe acompañarse siempre de la de ácido fólico a la dosis de 5-10 mg/semana tomado a las 24 h del MTX, o bien 1-2 mg/día, con el fin de disminuir la frecuencia de algunos efectos adversos, fundamentalmente hematológicos, hepáticos y la mucositis. También se puede utilizar ácido fólico a dosis de 5-7,5 mg semanales administrado a las 24 h del MTX, con el mismo fin, si bien se ha sugerido que el ácido fólico podría contrarrestar algunos de los efectos farmacológicos del fármaco.

Los efectos adversos del MTX pueden ocurrir en cerca de la mitad de los pacientes tratados, pero tienden a ser leves y fácilmente manejables sin necesidad de suspender el tratamiento. Un número importante de pacientes refiere malestar general y digestivo el día de la administración del medicamento. En general es llevadero y no dura más de 1 o 2 días y se puede controlar con medicación sintomática, como antieméticos, antiácidos o paracetamol en caso necesario; a veces también mejora cambiando la vía de administración o modificando la hora de ingesta del MTX, por ejemplo, pasándola al momento de acostarse. Los pacientes se quejan con frecuencia

TABLA 22-2

## Efectos adversos más frecuentes y recomendaciones de monitorización de los fármacos inmunomoduladores más utilizados

Fármaco	Efectos adversos	Monitorización
Metotrexato	Gastrointestinales Elevación de transaminasas Toxicidad medular Neumonitis intersticial	Hemograma completo y bioquímica hepática y renal cada 4-8 semanas al inicio y, posteriormente, cada 8-12 semanas
Leflunomida	Gastrointestinales Elevación de transaminasas HTA Alopecia, exantema y prurito Toxicidad medular	Hemograma completo y bioquímica hepática y renal cada 4-8 semanas al inicio y, posteriormente, cada 8-12 semanas
Sulfasalacina	Gastrointestinales Cefalea y mareo Toxicidad medular Exantema	Hemograma completo y bioquímica hepática y renal mensual durante los 3 primeros meses y, posteriormente, cada 3-6 meses
Antimaláricos	Gastrointestinales Exantema pruriginoso Retinopatía Miopatía	Hemograma completo y bioquímica hepática y renal en cada revisión Examen oftalmológico cada 1-2 años
Azatioprina	Gastrointestinales Toxicidad medular Hepatotoxicidad Neoplasias hematológicas y cutáneas Descenso espermiogénesis	Hemograma completo y bioquímica hepática cada 2 semanas hasta que se ajusta la dosis y, posteriormente, cada 1-3 meses.
Ciclofosfamida	Toxicidad medular Gastrointestinales Cistitis hemorrágica Supresión de la función gonadal Neoplasias Infecciones	Hemograma y bioquímica con función renal y hepática a las 2 semanas de la perfusión
Micofenolato mofetilo	Gastrointestinales Toxicidad medular Infecciones Hepatotoxicidad	Hemograma completo y bioquímica a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y, posteriormente, cada 6-8 semanas
Ciclosporina y tacrolimus	Disminución de la función renal HTA Toxicidad hepática Gastrointestinales Alteraciones electrolíticas Neoplasias hematológicas	Hemograma completo, bioquímica hepática y renal con electrolitos, mensualmente durante los 6 primeros meses y, posteriormente, cada 2-3 meses Control de las cifras de PA

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

de pérdida de cabello, sin embargo la alopecia real es muy poco frecuente. Hasta en un tercio de los casos puede ocurrir la elevación leve de transaminasas. Elevaciones mayores de 3 veces el límite superior de normalidad aconsejan interrumpir el tratamiento y, posteriormente, se puede reinstaurar a dosis menores. En casos de elevaciones menores, la disminución de dosis o interrupción temporal suele solucionar la situación. Si las transaminasas persisten elevadas a pesar de la interrupción del tratamiento se debe consultar con un hepatólogo. Los casos de fibrosis hepática inducida por MTX son extremadamente raros y no se aconseja la práctica periódica de biopsias hepáticas que se llegó a recomendar antiguamente.

Otros efectos adversos del MTX incluyen neumonitis y toxicidad hematológica. La neumonitis es muy rara, aunque puede ser grave; suele ocurrir de forma aguda y obliga a

suspender el tratamiento y hacer diagnóstico diferencial con otras causas de neumonitis, fundamentalmente infecciosas. La toxicidad hematológica incluye leucopenia, trombopeenia, anemia megaloblástica y pancitopenia. La administración de ácido fólico reduce el riesgo de esta complicación. La tabla 22.2 recoge los efectos adversos más frecuentes, así como las recomendaciones de monitorización del tratamiento con este fármaco.

El MTX debe usarse con precaución y a dosis menores en casos de insuficiencia renal, así como en pacientes de edad avanzada. Es importante informar al paciente de la necesidad de limitar el consumo de alcohol. El MTX es teratógeno y su uso está contraindicado durante el embarazo. El tiempo recomendado de interrupción del MTX antes de intentar un embarazo es de 3 meses, tanto en mujeres como en varones (tabla 22.3).

**TABLA 22-3**  
**Uso de inmunomoduladores en el embarazo y la lactancia**

Fármacos que deben suspenderse antes del embarazo	Embarazo	Lactancia
Metotrexato	Interrumpir 3 meses antes de la concepción	No usar
Leflunomida	Hacer lavado con colestiramina 3 meses antes de la concepción	No usar
Ciclofosfamida	Evitar durante el embarazo	No usar
Micofenolato mofetilo	Evitar durante el embarazo	No usar
<b>Fármacos compatibles con el embarazo</b>		
Hidroxicloroquina	Preferible a la cloroquina	Se excreta por la leche, pero la lactancia es posible
Sulfasalacina	Requiere suplemento de ácido fólico	Se excreta por la leche, pero la lactancia es posible salvo en prematuros con hiperbilirubinemia
Azatioprina	No sobrepasar 2 mg/kg/día	Se excreta por la leche; uso controvertido
Ciclosporina y tacrolimus	Controlar PA	Se excreta por la leche, pero la lactancia es posible

PA: presión arterial.

### Leflunomida

La leflunomida (LEF) es un profármaco derivado isoxazólico de amplio uso en la AR, tanto en monoterapia como combinado con MTX. Está considerado por muchos reumatólogos un fármaco con un perfil beneficio-riesgo muy similar al del MTX y es la opción más utilizada en casos de intolerancia o contraindicación a este fármaco. También se utiliza en combinación con biológicos, aunque la información a este respecto es limitada. La LEF es un inhibidor de la síntesis de pirimidinas, lo que resulta en inhibición de la proliferación y de la activación de linfocitos T, aunque al igual que con otros FAME, su mecanismo de acción se conoce solo parcialmente (tabla 22.1).

### Farmacología

La LEF se absorbe rápidamente por vía oral y se transforma en su metabolito activo (A77 1726) en la submucosa del tracto gastrointestinal, en el hígado y en el plasma. Este metabolito tiene una alta unión a las proteínas plasmáticas (> 99%). A la dosis de 20 mg/día, los valores estables del fármaco se alcanzan en 7 días. Asimismo presenta recirculación enterohepática, lo que, junto con su alta unión a proteínas, le confiere una vida media larga, de aproximadamente 2 semanas. Si se requiere eliminar el fármaco de forma rápida para revertir algún efecto adverso debe administrarse colestiramina (v. más abajo). Se elimina en la misma proporción por vía renal y fecal. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal y evitarse en pacientes con patología hepática. Hay que tener en cuenta que, debido a su alta unión a proteínas plasmática, la LEF no se elimina en la diálisis.

### Uso clínico

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que la LEF en monoterapia es eficaz desde el punto de vista clínico y radiológico en el tratamiento de la AR y que, además, pre-

senta una eficacia similar a SSZ y a dosis medias de MTX (15 mg/semana). En la práctica clínica, la LEF se emplea en combinación con MTX cuando este es insuficiente y constituye la alternativa de primera elección en caso de efectos adversos a este medicamento. La LEF es eficaz también en APs y psoriasis cutánea, en las manifestaciones articulares del LES y se han demostrado resultados alentadores en vasculitis granulomatosas asociadas a anticuerpos ancitoplasma de neutrófilo (ANCA), dermatomiositis, esclerodermia y sarcoidosis.

La dosis habitual de LEF es de 20 mg/día por vía oral. Esta dosis puede disminuirse a 10 mg/día en caso de toxicidad o si hay buen control de la enfermedad. En pacientes de mayor riesgo (p. ej., los pacientes que estén en tratamiento combinado con MTX o en ancianos), la dosis inicial debería ser de 10 mg/día y escalar a 20 mg/día en caso de respuesta insuficiente. En los estudios de LEF en AR se empleaba una dosis de carga inicial de 100 mg/día los 3 primeros días para conseguir valores estables del fármaco de forma rápida. Sin embargo, esta pauta se asocia a mayor toxicidad, sobre todo gastrointestinal y cutánea, por lo que está actualmente en desuso.

La frecuencia de efectos adversos y el perfil de seguridad de la LEF son similares a los de SSZ y MTX a dosis medias. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, que incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La diarrea suele presentarse en los primeros 3 meses de tratamiento y en el 30% de los pacientes se resuelve en 1 semana. Las náuseas y vómitos suelen ser transitorios. Otro efecto relativamente frecuente consiste en la elevación de enzimas hepáticas. Es más frecuente en los 6 primeros meses del tratamiento. En caso de elevación de enzimas hepáticas 3 veces por encima del límite superior de la normalidad debe reducirse la dosis de LEF o suspenderse, con lo que el cuadro suele revertir. Elevaciones infe-

rios suelen revertir espontáneamente o con la reducción de dosis. El riesgo de toxicidad hepática puede aumentar al combinarse con MTX u otros fármacos hepatotóxicos. En un 10-15% de los casos aparece alopecia y manifestaciones cutáneas (exantema y prurito), que suelen ser leves y reversibles al suspender el fármaco. El efecto cardiovascular más frecuente es la hipertensión arterial (HTA), siendo el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos un factor de riesgo. El riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) no parece estar elevado en pacientes en tratamiento con LEF que no presentasen ya EPI o tratamiento previo con MTX. Desde el punto de vista hematológico, la presencia de citopenias es poco frecuente cuando se administra en monoterapia. El tratamiento combinado con MTX aumenta el riesgo de toxicidad medular. Se ha descrito también, en algunos pacientes, una pérdida de peso significativa de causa desconocida; en estos casos se recomienda la suspensión del tratamiento con LEF. En los pacientes con efectos adversos graves debe realizarse un lavado de LEF con colestiramina (8 g cada 8 h durante 11 días). La tabla 22.2 recoge los efectos adversos más frecuentes y las recomendaciones de monitorización de LEF.

En caso de deseo gestacional se recomienda realizar lavado con colestiramina durante 11 días y esperar al menos 3 meses antes de intentar la concepción (tabla 22.3).

### Sulfasalazina

La SSZ se desarrolló específicamente para la AR hace más de 70 años pensando en que la enfermedad tenía un origen infeccioso. Surge de la combinación del ácido salicílico (antiinflamatorio) y la sulfapiridina (antibiótico). Parece que la sulfapiridina es el componente activo en las enfermedades reumáticas, mientras que en la colitis ulcerosa el ácido aminosalicílico es el responsable de su acción terapéutica. Durante mucho tiempo, la SSZ fue el FAME más utilizado para la AR en varios países de Europa occidental y últimamente ha sido desplazada por el MTX. En la actualidad se usa más en espondiloartritis o como terapia combinada en la AR. En España, el uso de SSZ ha sido históricamente menor que en otros países europeos.

Curiosamente, en la ficha técnica española de la SSZ no se incluye la indicación de AR ni de otras artritis crónicas. Al igual que con otros FAME, se desconoce bastante su verdadero modo de acción. Algunos de los mecanismos propuestos se recogen en la tabla 22.1.

### Farmacología

La SSZ se utiliza por vía oral; se absorbe solo alrededor de un 10-20% y su vida media es de unas 5-10 h. La flora intestinal metaboliza el fármaco liberando los 2 componentes activos, la sulfapiridina y el ácido aminosalicílico. El primero se absorbe y metaboliza posteriormente en el hígado y se elimina fundamentalmente por orina. El ácido aminosalicílico se elimina casi totalmente por las heces. En España, la SSZ se presenta en comprimidos de 500 mg que, a diferencia de otros países de nuestro entorno, no incluyen una cubierta entérica; este

hecho ha tenido probablemente importancia en el hecho de que el uso de SSZ en nuestro medio sea inferior al de otros países europeos.

### Uso clínico

Aunque se diseñó hace más de 70 años para el tratamiento de la AR, la primera evidencia de la eficacia de la SSZ en esta enfermedad data de la década de los ochenta. Varios estudios han demostrado su eficacia para la AR, así como para varias espondiloartritis, especialmente con afectación periférica. A pesar de que los escasos estudios comparativos directos entre SSZ y MTX no muestran diferencias importantes entre ambos fármacos, muchos reumatólogos tienen la percepción de que la eficiencia de SSZ en la AR puede ser algo menor que la de MTX. Esto, unido a dificultades posológicas por necesitar tomar un alto número de comprimidos diarios (habitualmente 4-6), hace que el uso de MTX en artritis crónicas sea superior.

La dosis habitual de SSZ para adultos oscila entre 1 y 3 g diarios tomados en 2 dosis con las comidas. Se suele empezar por 500-1.000 mg y se aumenta 500 mg diarios cada semana hasta llegar a la dosis deseada.

La mayoría de los efectos secundarios de la SSZ ocurren en los primeros 3 meses de tratamiento. El efecto adverso más frecuente (alrededor del 30% de los pacientes) y la principal causa de abandono son los trastornos gastrointestinales (náuseas, dispepsia, molestias abdominales), a veces acompañados de malestar general, mareos y cefalea. Los exantemas aparecen hasta en un 5% de los casos y, en alguna rara ocasión, pueden ser graves. También se puede observar toxicidad medular, principalmente neutropenia, lo que obliga a realizar controles hematológicos periódicos. La tabla 22.2 recoge el resumen de los efectos adversos y recomendaciones de monitorización de este fármaco.

La SSZ es uno de los pocos FAME que puede utilizarse con relativa seguridad en el embarazo (tabla 22.3). La posible interacción con la absorción de ácido fólico hace que sea necesario suplementar con este producto durante la gestación. En varones puede producir oligospermia reversible, por lo que puede ser recomendable su interrupción alrededor de 3 meses antes de intentar el embarazo.

### Antimaláricos

Al principio de la década de los cincuenta, numerosas series de casos demostraron la eficacia de diferentes antimaláricos en el tratamiento de la AR. La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) son los antimaláricos en uso en la actualidad para esta enfermedad. Su eficacia en monoterapia es menor que la de otros FAME, pero también son mejor tolerados. Esto hace que sean fármacos usados con frecuencia en terapia combinada en la AR. La HCQ es la más empleada por su mejor perfil de seguridad. En el LES, sin embargo, los antimaláricos están entre los fármacos más utilizados. La HCQ tiene un moderado efecto anticoagulante y puede aumentar el flujo salival en pacientes con síndrome de Sjögren.

### Farmacología

Tras absorberse por vía oral (aproximadamente un 70%), los antimaláricos son eliminados del plasma para pasar rápidamente a los tejidos. La concentración estable no se alcanza hasta, al menos, el tercer mes de tratamiento. La vida media está en torno a 1-2 meses y su eliminación es fundamentalmente renal. La HCQ puede producir un incremento de los valores plasmáticos de digoxina y puede aumentar la biodisponibilidad de los bloqueadores beta. La CQ puede disminuir la biodisponibilidad del MTX.

### Uso clínico

Los antimaláricos se usan fundamentalmente en el LES y en la AR, en este caso habitualmente como terapia combinada. No han demostrado una disminución de la progresión radiológica en la AR. Su utilización fundamental es en el LES, para las manifestaciones cutáneas, articulares y constitucionales. Además se usan en los pacientes con síndrome antifosfolípido por su aparente capacidad de disminuir los episodios trombóticos. En el síndrome de Sjögren se emplean para aumentar el flujo salival y para el tratamiento de las manifestaciones articulares; asimismo son eficaces en las lesiones cutáneas de la dermatomiositis.

La dosis inicial de HCQ es 400 mg/día y la de mantenimiento 200 mg/día en una sola toma. La dosis habitual de CQ es 250 mg/día en toma única.

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas y anorexia), los cutáneos (exantema pruriginoso) y los oftalmológicos, principalmente debidos a la presencia de depósitos corneales en pacientes en tratamiento con CQ, normalmente reversibles al suspender el fármaco y que no afectan a la visión. La retinopatía, que puede llevar a la ceguera, es el efecto adverso más grave, si bien es absolutamente excepcional si no se sobrepasan las dosis recomendadas (< 4 mg/kg/día para CQ y < 6,5 mg/kg/día para HCQ). De ahí la importancia de realizar revisiones oftalmológicas periódicas en estos pacientes. Un infrecuente, pero importante, efecto adverso es la cardiomiopatía, que puede cursar con trastorno de la conducción, y la miopatía, que suele manifestarse con debilidad proximal, sin elevación de las cifras de creatinofosfocinasa (tabla 22.2).

La HCQ es razonablemente segura en el embarazo y la lactancia (tabla 22.3).

### Otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

#### Sales de oro

Aunque hasta la década de los noventa, las sales de oro intramusculares constituyeron el FAME más utilizado para la AR en nuestro país y otros de nuestro entorno, su uso ha declinado enormemente en los últimos años hasta casi desaparecer. Las sales de oro son fármacos de acción lenta y se necesitan varios meses para observar su efecto.

Hay 2 preparaciones de oro para uso intramuscular, el aurotiomalato sódico y la aurotioglucosa sódica. Las sales de

oro se utilizan en dosis semanales de 50 mg, comenzando por 10 y 25 mg las 2 primeras semanas.

La principal razón del descenso del uso de las sales de oro es su peor perfil de seguridad. Los efectos adversos más importantes incluyen reacciones cutáneas, mucositis, afectación renal y toxicidad hematológica, que puede ser muy grave. La monitorización periódica analítica, hematológica y renal del tratamiento con oro parenteral es obligada.

También hay una formulación de oro oral, el auranofin, que prácticamente no se usa en la actualidad debido a su escasa eficacia.

#### D-penicilamina

La D-penicilamina (DPA) es otro FAME cuyo uso ha desaparecido prácticamente en la actualidad debido a la existencia de múltiples opciones con mejor perfil de eficacia/toxicidad. También se utilizó durante mucho tiempo para el tratamiento de la esclerodermia y se abandonó tras la publicación de estudios que mostraron su falta de eficacia. El perfil de toxicidad de la DPA incluye alteraciones mucocutáneas, hematológicas y renales.

### Combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

A pesar de que el uso de combinaciones de FAME sintéticos era algo relativamente infrecuente hace más de 2 décadas, varios estudios han rescatado el interés por esta práctica. Además, varias guías de práctica clínica o recomendaciones de sociedades nacionales de reumatología contemplan esta posibilidad. Las combinaciones de FAME sintéticos más populares son MTX-LEF y la denominada *triple terapia*.

La combinación MTX-LEF es probablemente la más utilizada en nuestro país, a pesar de que en ficha técnica no se recomienda, por el peligro de aparición de reacciones hepáticas graves. Estudios aleatorizados han demostrado la eficacia de añadir LEF a pacientes con respuesta inadecuada a MTX y viceversa, con un perfil de seguridad adecuado. El aspecto que más hay que vigilar al combinar estos medicamentos es el de la hepatotoxicidad. Por esta razón se utilizan dosis menores que las de monoterapia (generalmente 10 mg/día de LEF y 15 mg/semana de MTX y se puede aumentar si en los primeros 6 meses de tratamiento no hay elevación de transaminasas). Además es importante evitar esta combinación en pacientes con antecedentes de elevación de transaminasas o consumo de alcohol.

La denominada *triple terapia* combina MTX con SSZ y HCQ. Varios estudios han demostrado la eficacia de esta combinación, tanto en AR establecida como en artritis de inicio. Incluso algún estudio reciente sugiere que puede ser una buena alternativa a la combinación MTX-biológico. Su perfil de seguridad es comparable al de cada uno de estos fármacos en monoterapia. Probablemente, una de las limitaciones de esta combinación reside en la necesidad de tomar un número elevado diario de comprimidos, lo que dificulta su cumplimiento.

Otras combinaciones utilizadas con menos frecuencia serían MTX-antimalárico, MTX-ciclosporina (CyA) y MTX-SSZ.

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

### Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un análogo de las purinas de amplio uso en el LES y las vasculitis sistémicas. Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, con lo que conduce a una inhibición de la proliferación de linfocitos T y B así como a una disminución de los linfocitos circulantes (tabla 22.1).

#### Farmacología

Tras su absorción intestinal, aproximadamente el 55% de la AZA se metaboliza en el hígado a 6-mercaptopurina (6-MP) y el resto se elimina por vía renal. La 6-MP es metabolizada por varias enzimas, una de las cuales, la tiopurinametil-transferasa (TPMT), presenta polimorfismos útiles en la detección del riesgo de toxicidad hematológica de la AZA. Una actividad disminuida de TPMT se asocia a mayor riesgo de mielotoxicidad.

#### Uso clínico

La AZA se utiliza sobre todo en el LES y como tratamiento ahorrador de corticoides en otras conectivopatías y vasculitis. También es el tratamiento usado con más frecuencia como mantenimiento tras inducción con ciclofosfamida (CF) en diferentes enfermedades autoinmunes. Su uso en AR y otras artritis crónicas es actualmente escaso.

Se recomienda empezar con dosis de 50 mg/día la primera semana y aumentar 0,5 mg/kg cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta o hasta un máximo de 3 mg/kg/día.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, hepáticos, infecciones y mielosupresión. En pacientes con AR en tratamiento con AZA se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y cutáneas. En varones puede provocar un descenso en la espermiogénesis (tabla 22.2).

La AZA puede utilizarse con precaución durante el embarazo. Su uso en la lactancia es controvertido. En la insuficiencia renal debe reducirse la dosis.

### Ciclofosfamida

La CF es un agente alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada, importado de la oncología para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Debido a su perfil de seguridad, su uso se reserva en general para los cuadros más graves como afectación visceral en el LES, otras conectivopatías o vasculitis sistémicas. La tabla 22.1 recoge algunos de los mecanismos de acción propuestos de la CF.

#### Farmacología

La CF se usa por vía oral o i.v. en forma de bolos. Ambas vías de administración producen concentraciones plasmáticas similares, con una vida media de alrededor de 2-8 h. La CF se

metaboliza en el hígado y se elimina por orina, en su mayoría como metabolitos inactivos.

#### Uso clínico

La principal ventaja de la CF i.v. frente a la oral es su menor toxicidad. El mayor uso de la CF i.v. se da en manifestaciones graves del LES, como nefritis, afectación del sistema nervioso central o trombocitopenias. Tradicionalmente se utilizan bolos mensuales de 0,5-1 g/m<sup>2</sup>, con ajuste de dosis en función de la respuesta clínica y la cifra de leucocitos en sangre a los 14 días de la perfusión. A partir de los 6 meses, los bolos se espacian a cada 2-3 meses o se sustituyen por otros fármacos como la AZA, el micofenolato mofetilo (MMF) o el MTX. Una pauta alternativa (eurolupus) consiste en el uso de dosis quincenales de 500 mg i.v. durante mes y medio (6 dosis), seguidas de mantenimiento con AZA. La CF i.v. también se utiliza en el tratamiento de la afectación pulmonar intersticial en la AR y conectivopatías como la esclerodermia, así como en la enfermedad inflamatoria ocular grave.

La CF oral (1-2 mg/kg/día) se usa preferentemente en vasculitis sistémicas como las vasculitis asociadas a ANCA o la poliarteritis nodosa. Aunque la respuesta inicial de la CF i.v. en la mayoría de los cuadros es similar a la oral, esta se asocia a tasas menores de recidiva. De ahí que la elección entre una pauta u otra dependa del análisis del equilibrio entre gravedad del paciente, toxicidad y riesgo de recidivas.

La principal limitación del uso de la CF es su perfil de seguridad, especialmente la toxicidad gonadal, el cáncer, las infecciones y la mielosupresión (tabla 22.2). Este perfil depende de la dosis acumulada del fármaco. De ahí la menor toxicidad de la pauta eurolupus o la i.v. mensual que la oral. En la toxicidad a corto plazo predominan las náuseas, los vómitos, la cistitis hemorrágica y el riesgo de infecciones. Las primeras se minimizan con tratamiento sintomático y la administración de MESNA (mercaptoetanol sulfonato de sodio) para las cistitis. El riesgo de infecciones hace aconsejable descartar tuberculosis y hepatitis B y C antes de iniciar el tratamiento.

La toxicidad ovárica se produce en el 50% de las mujeres mayores de 30 años que reciben más de 8 g de CF. Se puede considerar el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en mujeres que requieran tratamiento prolongado. En varones se recomienda valorar la criopreservación de semen antes del tratamiento. El riesgo de cáncer asociado al tratamiento con CF se ve fundamentalmente en la vejiga, el cérvix o la médula ósea. La mielosupresión reversible es relativamente frecuente; de ahí la importancia de monitorizar el hemograma a las 2 semanas de la administración i.v. o periódicamente en el caso de tratamiento oral (tabla 22.2).

### Micofenolato mofetilo

El MMF se ha empleado desde los años noventa en la prevención del rechazo de los trasplantes y, más recientemente, en enfermedades sistémicas reumatológicas, con un perfil de seguridad aparentemente mejor que el de otros inmunosupresores como la CF. El MMF inhibe, de manera reversible, la enzima inosina-fosfato-deshidrogenasa, conduciendo

do a la disminución de la proliferación de linfocitos B y T (tabla 22.1).

### Farmacología

El MMF tiene una absorción casi completa por vía oral. Se transforma rápidamente en su metabolito activo, el ácido micofenólico, que tiene una biodisponibilidad del 93% y una vida media de 11-16 h. Aunque el 90% se elimina por vía renal, también hay una recirculación enterohepática que supone una válvula de seguridad en caso de insuficiencia renal. El tacrolimus y la CyA aumentan la concentración de ácido micofenólico.

### Uso clínico

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de MMF en el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica y han mostrado menor toxicidad que la CF. Asimismo, MMF es eficaz en el tratamiento de vasculitis asociadas a ANCA.

Se suele iniciar a dosis de 500 mg/12 h y se va aumentando según eficacia y control hematológico hasta alcanzar los 3 g/día.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea. Se han descrito también náuseas, leucopenia, anemia y trombopenia, infecciones bacterianas y virales, y elevación de enzimas hepáticas (tabla 22.2).

El MMF está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia (tabla 22.3).

### Ciclosporina y tacrolimus

La CyA y el tacrolimus surgen, respectivamente, en los años ochenta y noventa con la indicación de evitar el rechazo a trasplantes. También son eficaces en el tratamiento de la AR y otras enfermedades reumatológicas, si bien su uso está limitado por sus efectos secundarios, fundamentalmente la elevación de la presión arterial y de las cifras de creatinina. La CyA y el tacrolimus son inhibidores de la calcineurina, conduciendo a la inhibición de la síntesis de IL-2 y de la función de linfocitos T (tabla 22.1).

### Farmacología

La absorción de CyA y tacrolimus es muy variable e incompleta y el pico en la concentración sérica se alcanza en 1-8 h. La CyA se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Ambos fármacos se eliminan por vía biliar y solo una pequeña parte por vía urinaria. La CyA puede potenciar el efecto del MTX mediante la inhibición de su metabolismo a formas menos activas.

### Uso clínico

La CyA es eficaz en el tratamiento de la AR, la enfermedad de Behçet (particularmente en el tratamiento de la uveítis), las vasculitis granulomatosas asociadas a ANCA, la esclerosis sistémica, la dermatomiositis, la artritis psoriásica y la psoriasis cutánea. En AR, la eficacia de la CyA aumenta en combinación con MTX.

La dosis inicial de CyA en AR es de 2,5 mg/kg/día, repartidos cada 12 h y se pueden aumentar 0,5-0,75 mg/kg/día cada

1-2 meses hasta obtener la respuesta adecuada si se tolera bien. La dosis máxima es de 5 mg/kg/día.

Los efectos adversos más importantes son la disminución de la función renal y la HTA, que generalmente son reversibles tras interrumpir el tratamiento. Si las cifras de creatinina se elevan un 30% sobre la basal o si aparece hipertensión mal controlada, la dosis de CyA debe reducirse 0,5 o 0,75 mg/kg/día. Para el tratamiento de la HTA se emplean de primera elección los antagonistas del calcio (el nifedipino es el recomendado) y también los bloqueadores beta. Deben evitarse los diuréticos ahorradores de potasio, ya que la CyA produce hiperpotasemia. Otros efectos secundarios incluyen alteración de la bioquímica hepática, alteraciones hidroelectrolíticas, hipertricotosis, hipertrofia gingival, efectos gastrointestinales y disminución de la masa ósea. Se ha descrito la presencia de linfomas relacionados con la CyA, incluyendo el linfoma asociado al virus de Epstein-Barr, que es reversible al suspender el fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes descritos con tacrolimus son alteraciones gastrointestinales, elevación de la creatinina y HTA.

La CyA puede emplearse en el embarazo y durante la lactancia (tabla 22.3).

## Otros inmunosupresores

### Clorambucil

El clorambucil es un agente alquilante que se utiliza de manera muy excepcional en la actualidad. Habitualmente se reserva a casos de enfermedad de Behçet o fracaso o toxicidad de CF. La amiloidosis secundaria era otra indicación de este fármaco, aunque en la actualidad aparece desplazado por fármacos más eficaces como los agentes biológicos inhibidores del TNF o la IL-6.

Se utiliza por vía oral a dosis de 0,1 mg/kg/día. El perfil de seguridad se parece al de la CF, y entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra mielosupresión, infecciones, toxicidad gonadal y neoplasias.

### Dapsona

La dapsona es un fármaco utilizado en el tratamiento de la lepra que, de forma excepcional, se usa en algunos casos de afectación cutánea de LES o en el Behçet, resistentes a otros tratamientos. Probablemente actúa inhibiendo la función de los neutrófilos. Se usa por vía oral a dosis de 25-100 mg/día. La principal toxicidad es hematológica (metahemoglobinemia y hemólisis) y puede provocar polineuritis.

### Talidomida

Este fármaco, desarrollado para el tratamiento de la emesis gravídica, se hizo célebre en los años sesenta por las consecuencias de su teratogenicidad. Se utiliza para la lepra y ha demostrado utilidad en casos rebeldes de LES con afectación cutánea y en el Behçet. Se usa por vía oral a dosis de 100-300 mg/día y su principal toxicidad reside en la inducción de polineuropatía hasta en un 20-50% de los pacientes, que puede ser irreversible.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cannelle AC, O'Dell JR. MTX, leflunomide, hydroxychloroquine and combination therapies. En: Firestein G, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009; 883-907.
- Furst DE, Markalanda E, Clements PJ. Immunosuppressives (chlorambucil, cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mofetil, tacrolimus). En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology Textbook*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier-Mosby, 2011; 529-38.
- Galen FA, Allaart CF. Parenteral gold, antimalarials and sulfasalazine. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology Textbook*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier-Mosby, 2011; 505-7.
- McInnes IB, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: treatment. En: Bijlsma JWJ, Da Silva JA, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F, editors. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. London, BMJ Editions, 2012; 232-54.
- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Marengo JL, González-Alvaro I et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6: 23-36.





# FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS

R. SANMARTÍ SALA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### EFICACIA E INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Antagonistas del factor de necrosis tumoral

Abatacept

Rituximab

Tocilizumab

Anakinra

Ustekinumab

Belimumab

Otras terapias biológicas en desarrollo

#### SEGURIDAD

Infecciones

Neoplasias

Enfermedad neurológica

Efectos cardiovasculares

Alteraciones hematológicas

Inmunogenicidad

Otros efectos adversos

Mortalidad

#### CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

#### RECOMENDACIONES PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

#### OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS. PEQUEÑAS MOLÉCULAS

#### CONSIDERACIÓN FINAL

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, incluyendo diversos procesos reumatológicos como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (APs) y la artritis idiopática juvenil (AIJ). El reumatólogo clínico dispone, desde hace ya más de una década, de diversos fármacos biológicos para tratar estas entidades, a las que se han añadido en los últimos años nuevos agentes para el tratamiento de otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndromes autoinflamatorios o la osteoporosis.

Los fármacos biológicos se diferencian de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o de los inmunosupresores de naturaleza química o sintética en que han sido diseñados de forma específica para neutralizar la acción de diversas moléculas o funciones celulares que juegan un papel relevante en la patogenia de estas enfermedades. Las dianas de estas terapias son citocinas, receptores de citocinas u otras moléculas que se expresan en la superficie de células

del sistema inmune y que juegan un papel trascendental en su función.

Los fármacos biológicos son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales diseñados con técnicas complejas de ingeniería genética producidos por cultivo celular. Dentro de los fármacos biológicos actualmente disponibles se incluirían los agentes neutralizantes de diversas citocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina (IL) 1, IL-6, IL-12/IL-23, activador de linfocito B (BAFF o BLYS) y agentes inhibidores de moléculas de superficie como CD20, CD80/CD86 o RANK ligando.

En la actualidad hay múltiples moléculas biológicas en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de enfermedades reumáticas inmunomediadas, algunas de las cuales formarán parte de su arsenal terapéutico en un futuro próximo. Recientemente se ha propuesto una nueva nomenclatura para los fármacos biológicos en contraposición a los químicos o sintéticos; todos los fármacos de naturaleza biológica también serían denominados FAME, pero precedidos por la letra “b” de biológico (en inglés bDMARD) en contraposición a los FAME químicos o sintéticos, que irían precedidos por la letra “s” de sintético (en inglés sDMARD).

## EFICACIA E INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

### Antagonistas del factor de necrosis tumoral

Constituyen los primeros agentes biológicos disponibles y de los que se tiene mayor experiencia clínica. Estudios en modelos animales y en humanos han demostrado el importante papel de la citocina TNF $\alpha$ , secretada por células del sistema inmune, fundamentalmente macrófagos, en los procesos de inflamación y destrucción articular. El TNF $\alpha$  es una citocina con numerosas funciones, que se expresa de forma abundante en la sinovial de pacientes con AR y otras artropatías inflamatorias, y que induce la activación por parte de macrófagos y otras células de distintas moléculas, incluyendo citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-8, así como la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. También está involucrada en la diferenciación y maduración de los osteoclastos (las principales células implicadas en la destrucción articular en procesos como la AR) y estimula la producción de proteasas por parte de fibroblastos, osteoclastos y condrocitos, con la consiguiente destrucción del hueso y cartilago articular.

En la actualidad hay 5 agentes biológicos neutralizantes del TNF (antagonistas del TNF), 4 anticuerpos monoclonales: infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab, y una proteína de fusión del receptor soluble del TNF (etanercept). A pesar de que todos ellos ejercen su acción bloqueando a la citocina TNF $\alpha$ , impidiendo su unión al receptor soluble y transmembrana, su estructura molecular así como sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas son distintas, por lo que no pueden considerarse como equivalentes terapéuticos. Excepto certolizumab, todos los antagonistas del TNF tienen una porción constante Fc de la IgG, que se une específicamente a los receptores de superficie celulares Fc gamma, circunstancia que no solo puede modificar su vida media, sino también ciertas respuestas del sistema inmune adquirido e innato como la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de anticuerpo. Etanercept neutraliza también la linfotóxina alfa. En la tabla 23.1 se exponen algunas de estas caracterís-

ticas diferenciales de los 5 agentes anti-TNF disponibles en la actualidad.

A pesar de su diferente estructura molecular, farmacocinética, farmacodinamia y que su desarrollo clínico no ha sido simultáneo, todos los antagonistas del TNF están indicados en las 3 artropatías inflamatorias más frecuentes (AR, EA y APs): no obstante, no todos tienen las indicaciones en otras enfermedades reumáticas, como la AIJ, o en otros procesos inmunomediados.

- *Artritis reumatoide.* Todos los antagonistas del TNF están indicados para el tratamiento de la AR. A pesar de pequeñas diferencias en las fichas técnicas de estos productos, estos agentes se utilizan, siguiendo las recomendaciones de las distintas guías de manejo de la AR, en pacientes con respuesta insuficiente a los FAME sintéticos o químicos, especialmente metotrexato, y su uso como primera opción terapéutica es excepcional. Su eficacia ha quedado demostrada en los diferentes ensayos clínicos y ha sido corroborada posteriormente en la práctica clínica y los estudios observacionales. No solo son eficaces mejorando los signos y síntomas de la AR, sino que, además, han demostrado un importante efecto sobre los marcadores biológicos de inflamación, como los reactantes de fase aguda, y un efecto protector sobre la progresión de la destrucción articular. La mejoría clínica suele evidenciarse de forma precoz en los primeros días y/o semanas de tratamiento, siendo más improbable que el paciente mejore significativamente si no lo ha hecho dentro de los 3 primeros meses de la terapia. No hay estudios "head to head" entre los diferentes antagonistas del TNF, pero las revisiones sistemáticas y metaanálisis coinciden en que tienen unas tasas de respuestas clínicas similares. Lo mismo sucede cuando se analiza la supervivencia o tasa de retención de los distintos fármacos biológicos en los diferentes registros, aunque los resultados no son siempre similares y en algunos de ellos se observa una menor tasa de supervivencia con infliximab. No todos los pacientes responden a estos fármacos —aproximadamente un 20-40% de pacientes no consi-

**TABLA 23-1**

#### Antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Estructura y características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Fármaco	Estructura	Tiempo de vida media (días)	Efecto sobre TNF soluble	Efecto sobre TNF membrana	Lisis celular*	Apoptosis
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	10-14	++	+++	+++	+++
Golimumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	12	++	+++	+++	++
Certolizumab	Fracción Fab de anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 conjugado con polietilenglicol	14	+++	+++	-	-
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1	9-11,5	++	+++	+++	+++
Etanercept	Proteína de fusión humana: fracción FC de IgG1 y receptor soluble p75 del TNF	3-4,8	+++	++	++/-	++/-

\*Dependiente de complemento o anticuerpo.

que una respuesta clínicamente relevante (ACR20)— y un grupo significativo de ellos debe abandonar el fármaco por la aparición de efectos adversos. En algunos casos hay una ausencia de respuesta inicial (fallo primario) y en otros puede observarse una pérdida de eficacia a lo largo del tiempo (fallo secundario). Las tasas de remisión más elevadas se obtienen en pacientes con poco tiempo de evolución de la enfermedad y cuando el antagonista del TNF se utiliza más precozmente. Todos los antagonistas del TNF son más eficaces en combinación con metotrexato, tanto desde el punto de vista del beneficio clínico como de la progresión del daño estructural. La mayoría de pacientes que abandonan el tratamiento sufren una recaída de la artritis en los meses posteriores a la discontinuación. La ausencia de respuesta a un antagonista del TNF no significa que el paciente pueda responder, a veces de forma muy favorable, a otro anti-TNF. A pesar de la búsqueda continua de marcadores pronósticos de respuesta a estos fármacos, hoy en día no hay un biomarcador fiable que pueda utilizarse en la práctica clínica. Datos recientes apuntan a una menor eficacia de estos fármacos en pacientes fumadores.

- *Espondilitis anquilosante*. Todos tienen la indicación para el tratamiento de la EA que no responde a la terapia convencional y, recientemente, adalimumab y certolizumab han recibido la aprobación para la espondiloartritis axial no radiográfica. Son fármacos muy eficaces en el control de síntomas de esta enfermedad, con algunos datos que apoyarían un mayor beneficio clínico que en la AR. Su cinética de respuesta en la EA es parecida a la observada en la AR con recidiva de los síntomas tras la discontinuación del tratamiento en la mayoría de casos. Prácticamente siempre se utiliza en monoterapia sin combinación con FAME sintéticos. La mejoría se observa tanto en la sintomatología axial como en la periférica e incluso, sobre todo en el caso de los anticuerpos monoclonales, en la prevención de nuevos episodios de uveítis anterior aguda. No obstante, no ha podido demostrarse hasta la fecha un efecto beneficioso sobre la progresión de la anquilosis ósea.
- *Artritis psoriásica*. Todos los antagonistas del TNF tienen la indicación en pacientes con APs con respuesta insuficiente a FAME y su efecto se ha demostrado no solo sobre la artritis (periférica o axial), sino también sobre la entesitis y las lesiones de psoriasis cutánea. También se ha demostrado su efecto beneficioso sobre la progresión radiológica. La evidencia científica de que son más eficaces en combinación con FAME, especialmente metotrexato, no es tan sólida como en el caso de la AR.
- *Artritis idiopática juvenil*. Los 2 únicos agentes anti-TNF indicados en pacientes con AIJ forma poliarticular son etanercept y adalimumab. Los antagonistas del TNF no tienen indicación en la forma sistémica ni oligoarticular.
- *Otras enfermedades*. Algunos de los agentes anti-TNF han demostrado también su eficacia y están indicados

para el tratamiento de otras enfermedades inmunomediadas como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la psoriasis cutánea. En casos concretos pueden utilizarse fuera de indicación (“*off label*”) en otras entidades, como por ejemplo en uveítis refractarias, donde los anticuerpos monoclonales como infliximab o adalimumab pueden ser efectivos.

En la tabla 23.2 se exponen las diferentes indicaciones, dosis, posología y vías de administración de los 5 antagonistas del TNF disponibles hoy en día.

### Abatacept

Abatacept es una proteína de fusión humana del dominio extracelular del antígeno linfocitario CTL-4 y el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1. Es un modulador selectivo de la coestimulación de las células T. Se une a CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígeno y bloquea su interacción con el CD28 en el linfocito T inhibiendo la activación de esta célula, su proliferación y la secreción de diversas citocinas. Es probable que, además, operen otros mecanismos de acción como una disminución de la actividad macrofágica o de la capacidad migratoria de los monocitos.

Abatacept se utiliza por vía intravenosa (i.v.) y en fechas recientes se dispone también de la formulación subcutánea (s.c.), que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia similar a la i.v. Está indicado en la AR con fracaso a FAME sintéticos y/o agentes biológicos, así como en la AIJ poliarticular (niños  $\geq 6$  años) con fallo a, al menos, un antagonista del TNF. Su eficacia clínica en la AR refractaria a FAME ha quedado demostrada en varios ensayos clínicos y también ha quedado patente su eficacia en pacientes no respondedores a anti-TNF. Un estudio reciente “*head to head*” de abatacept s.c. frente a adalimumab, ambos en combinación con metotrexato, ha evidenciado una eficacia clínica y radiológica, así como una cinética de respuesta, comparable entre ambos fármacos. Datos recientes sugieren que sería más efectivo en pacientes con anticuerpos frente a péptidos citrulinados (ACPA) positivos.

### Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino dirigido frente a la molécula de superficie CD20 presente en el linfocito B. La demostración de la eficacia de este fármaco en la AR pone de manifiesto el papel relevante del linfocito B en la patogenia de la enfermedad. La célula B no solo sería importante por el hecho de su capacidad para transformarse en célula plasmática y producir anticuerpos, sino que también es capaz de presentar antígenos, así como activar al linfocito T. Rituximab produce una depleción de linfocitos B a través de diversos mecanismos (citotoxicidad dependiente de anticuerpo y/o complemento, apoptosis) que pueden perdurar hasta 9-12 meses después de la administración del fármaco. También se ha evidenciado que produce depleción de linfocitos T CD4+.

Rituximab ha demostrado eficacia clínica en ensayos aleatorizados en pacientes con fallo a FAME, con fallo a anti-TNF e

TABLA 23-2

## Fármacos biológicos disponibles para artropatías inflamatorias crónicas. Posología e indicaciones

Fármaco	Indicaciones en artropatías inflamatorias	Otras indicaciones	Vía	Dosis e intervalos en patología reumatológica	Dosis de inducción en patología reumatológica
Abatacept	AR ALJp		i.v. s.c.	i.v.: - 10 mg/kg cada 4 semanas - < 60 kg: 500 mg - 60-100 kg: 750 mg - < 100 kg: 1.000 mg s.c.: 125 mg cada semana	Sí i.v.: - Semanas 0,2,4 s.c.: - Dosis única EV según peso en semana 0 (opcional)
Anakinra	AR	CAPS	s.c.	100 mg/24 h	No
Adalimumab	AR EA Espondiloartritis axial no radiográfica APs ALJp	EC Colitis ulcerosa Psoriasis	s.c.	40 mg cada 2 semanas 24 mg/m <sup>2</sup> en niños cada 2 semanas	No
Certolizumab	AR EA Espondiloartritis axial no radiográfica APs		s.c.	200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas	Sí 400 mg semanas 0, 2, 4
Golimumab	AR EA APs	Colitis ulcerosa		50 mg cada mes	No
Etanercept	AR EA APs ALJp	Psoriasis	s.c.	50 mg a la semana 25 mg 2 veces por semana Niños: - 0,8 mg/kg a la semana - 0,4 mg/kg dos veces por semana	No
Infliximab	AR EA APs	EC Colitis ulcerosa Psoriasis	i.v.	AR: - 3 mg/kg/cada 8 semanas Si no respuesta: - Hasta 7,5 mg/kg cada 8 semanas o 3 mg/kg cada 4 semanas EA y APs - 5 mg/kg cada 6-8 semanas	Sí AR: - 3 mg/kg semanas 0, 2, 6 EA y APs: - 5 mg/kg semanas 0, 2, 6
Rituximab	AR	Linfoma	i.v.	2 perfusiones de 1 g por ciclo separadas por 14 días Un ciclo cada 6 o más meses	No
Tocilizumab	AR ALJp AlJs		i.v.	AR: 8 mg/kg cada 4 semanas ALJp: - 8 mg/kg cada 4 semanas (peso < 30 kg 10 mg/kg) AlJs: - 8 mg/kg cada 2 semanas (peso < 30 kg: 12 mg/kg)	No
Ustekinumab	APs	Psoriasis	s.c.	45 mg cada 12 semanas (alternativamente 90 mg si peso > 100 kg)	Sí - 45 mg semanas 0 y 4

ALJ: artritis idiopática juvenil; ALJp: ALJ poliarticular; AlJs: ALJ sistémica; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CAPS: síndrome periódico asociado a criopirina; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

incluso en pacientes con AR de inicio no tratados previamente con metotrexato, y también ha demostrado un efecto inhibidor sobre la progresión del daño estructural. No obstante, en

la actualidad solo tiene la indicación aprobada para pacientes con AR refractaria a FAME y, al menos, a un agente biológico (antagonistas del TNF). Es más efectivo en combinación con

metotrexato (algunos estudios apuntan una eficacia similar o incluso mayor en asociación con leflunomida) y en pacientes con autoanticuerpos positivos (factor reumatoide y/o ACPA). Su posología de administración es diferente a la de los otros biológicos sin una pauta estándar fija, aunque la distancia entre 2 ciclos de tratamiento debe ser de, como mínimo, 6 meses. Rituximab se utiliza también en hematología para el tratamiento de distintos tipos de linfomas de células B y la leucemia linfocítica crónica. Se emplea también “*off label*” para tratamiento de algunas manifestaciones de LES, vasculitis sistémicas necrosantes asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos —aprobado para esta indicación en fechas recientes por la Food and Drug Administration (FDA)— o vasculitis crioglobulinémica.

### Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6. Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6, tanto solubles como de membrana, inhibiendo su señalización. IL-6 es una citocina proinflamatoria presente en grandes cantidades en el líquido y membrana sinoviales de pacientes con AR y produce distintos efectos biológicos, jugando un papel central en la respuesta de fase aguda induciendo la síntesis de proteína C reactiva (PCR) y proteína amiloide sérica A; induce osteoclastogénesis, activación del linfocito T y diferenciación del linfocito B. La IL-6 también está involucrada en la anemia de enfermedad crónica a través de la producción de hepcidina.

Se utiliza por vía i.v. (la formulación s.c. está en fase avanzada de desarrollo clínico y ha demostrado una eficacia y seguridad similar a la i.v.). Está indicada en pacientes con AR con respuesta insuficiente a FAME y/o agentes biológicos. Su eficacia clínica es comparable a la de los antagonistas del TNF y ha demostrado también efecto sobre la inhibición de la progresión radiológica. Por su propio mecanismo de acción produce un importante y rápido efecto sobre los reactantes de fase aguda, como la PCR, que es más manifiesto que el observado con los otros fármacos biológicos. También tiene efectos notables sobre los síntomas sistémicos y especialmente sobre la anemia. Es el fármaco biológico del que se dispone de mayor evidencia científica sobre su eficacia en monoterapia (sin combinación con FAME sintéticos) en la AR. También está indicado en la AIJ, tanto en la forma poliarticular como en la sistémica (enfermedad de Still).

### Anakinra

El anakinra es un antagonista del receptor humano de la IL-1, que se administra por vía s.c. La IL-1b es una citocina que juega un papel importante en la proliferación sinovial y la degradación del cartílago articular. No obstante, aunque anakinra ha demostrado su eficacia en AR y tiene la indicación aprobada para pacientes con respuesta insuficiente a FAME, prácticamente no se utiliza porque su eficacia es menor que la conseguida con los antagonistas del TNF y otros fármacos biológicos. En cambio se emplea para el tratamiento de la forma sistémica de AIJ y en la enfermedad de Still del adulto;

recientemente se ha registrado para su uso en una enfermedad autoinflamatoria muy poco frecuente, el síndrome CAPS (síndrome periódico asociado a criopirina); también tienen esta indicación otros 2 agentes neutralizantes de IL-1, canakinumab y rilonacept.

### Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas IL12 e L-23. La IL-12 induce la diferenciación de linfocitos T *naïve* a subtipo Th1, con la consiguiente producción de citocinas proinflamatorias, como TNF $\alpha$  o interferón gamma, e IL-23 induce la diferenciación hacia células Th17, con la consiguiente producción de IL-17 e IL-22 entre otras citocinas proinflamatorias. Ustekinumab está indicado para el tratamiento de la psoriasis y, recientemente, se ha aprobado su uso para la APs refractaria a tratamiento con FAME sintéticos. Su eficacia clínica en APs refractaria ha sido demostrada en 2 ensayos clínicos fase III comparados con placebo, mejorando los signos y síntomas de la artritis, dactilitis y entesitis, así como la función física. Las tasas de respuesta clínica no son superiores a las obtenidas con los antagonistas del TNF. En el momento de la redacción de esta revisión está pendiente la publicación de los resultados de sus efectos sobre la progresión radiológica y se está estudiando su eficacia en la EA.

### Belimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une específicamente a la forma soluble de la proteína activadora de células B, BLYS o BAFF, que es un factor importante en la supervivencia del linfocito B. Es el primer y único fármaco biológico aprobado para el LES. Se utiliza por vía i.v. a la dosis de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28 y después cada 4 semanas. Se ha demostrado su eficacia en 2 ensayos fase III aleatorizados y controlados con placebo. Los pacientes mejoran de diversas manifestaciones mucocutáneas y articulares, así como de diversas alteraciones de laboratorio (anticuerpos, complemento), pero no está bien establecido su papel en manifestaciones graves de la enfermedad (neurológicas, renales, etc.). Estaría indicado para pacientes con LES activo con autoanticuerpos positivos refractario al tratamiento convencional. Su introducción en la práctica clínica es lenta, posiblemente porque no está del todo definida la población a la que debe ir dirigido ni en qué estadio exacto de la enfermedad.

### Otras terapias biológicas en desarrollo

Actualmente, diversos fármacos biológicos están en fases avanzadas de desarrollo clínico, tanto para la AR, la EA y la APs como para el LES y otras enfermedades autoinmunes. Básicamente son anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas o sus receptores, como IL-6 (sarilumab, sirukumab, clazakizumab), IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), GM-CSF (mavrilimumab) o proteínas de superficie celular como CD22 (epratuzumab). En el año 2013, la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el primer anticuerpo monoclonal biosimilar para uso en humanos, el

CTP-13, que es un biosimilar de infliximab; estaría registrado para todas las indicaciones que actualmente tiene el infliximab original.

### SEGURIDAD

Una de las principales cuestiones que se han planteado con el uso prolongado de los fármacos biológicos ha sido su seguridad. Desde su comercialización se han descrito diferentes efectos adversos, algunos de ellos graves, aunque en muchas ocasiones no está del todo bien establecido si el efecto está directamente relacionado con el fármaco o más asociado a la enfermedad de base o a la presencia de comorbilidades. Los ensayos clínicos aleatorizados son los que determinan la eficacia de un medicamento y, aunque pueden aportar datos de tolerabilidad y seguridad, no proporcionan una información fiable sobre su exacta prevalencia y significado clínico debido a su tamaño muestral y al limitado tiempo de exposición al fármaco. En este sentido, los estudios observacionales de práctica clínica con un seguimiento a medio y largo plazo pueden proporcionar información relevante sobre la seguridad de estos fármacos. En esta última década se han notificado los

resultados de estudios observacionales recogidos en múltiples registros nacionales (fig. 23.1). En este sentido cabe destacar el registro español BIOBADASER, un registro de seguridad de la terapia biológica que ha aportado información relevante en nuestro medio sobre diferentes aspectos de seguridad y de supervivencia de los fármacos biológicos.

Como norma general podríamos afirmar que, aunque un número significativo de pacientes debe abandonar la terapia biológica como consecuencia de efectos indeseables, la tolerabilidad y seguridad de estos fármacos es más que aceptable, sin que se hayan notificado nuevos acontecimientos adversos con el uso prolongado que no se hubieran descrito en los primeros años de su comercialización. Aunque los efectos secundarios no son exactamente iguales entre los diferentes biológicos e incluso entre aquellos con un mecanismo de acción similar, como los antagonistas del TNF, en el presente capítulo se analizarán de forma conjunta y en casos concretos se señalarán los aspectos diferenciales más relevantes.

### Infecciones

La prevalencia de infecciones en todas las enfermedades inmunomediadas es mayor que en la población general.

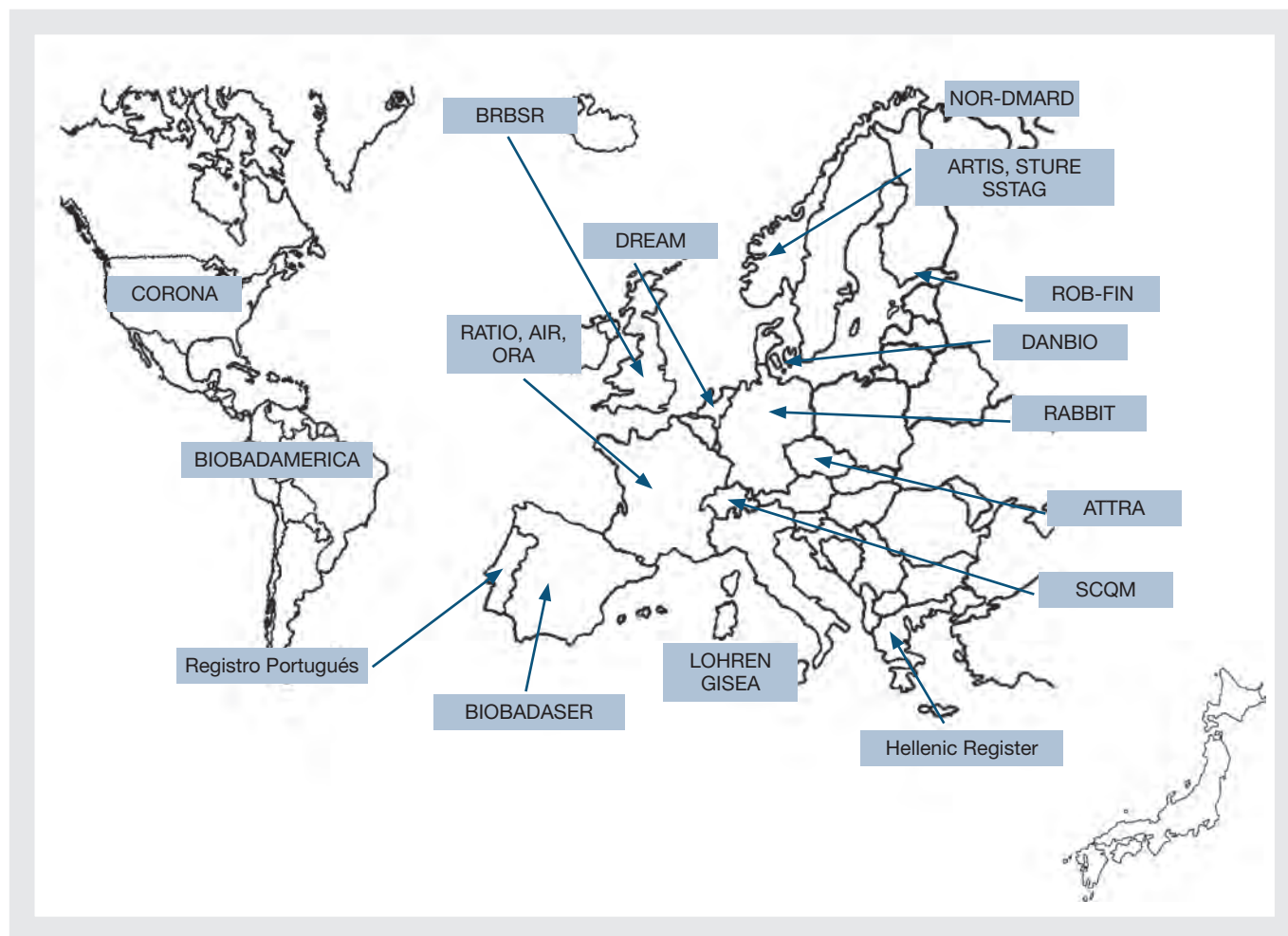


FIGURA 23-1 ■ Principales registros nacionales de fármacos biológicos.

Aunque hay cierta controversia en la literatura médica, en la actualidad existe suficiente evidencia científica para afirmar que el riesgo de infecciones estaría aumentado en los pacientes tratados con fármacos biológicos en comparación con los pacientes afectados de la misma enfermedad no tratados con biológicos. En el registro español BIOBADASER, sobre una muestra de casi 7.000 pacientes tratados con antagonistas del TNF se observó una tasa de infecciones graves de 5,3 casos por 100 pacientes/años, cifra que coincidiría con la de la mayoría de estudios observacionales de práctica clínica de pacientes tratados con fármacos biológicos, siendo las infecciones más frecuentes las cutáneas, las pulmonares y las del tracto urinario; infecciones que suelen estar ocasionadas por gérmenes habituales. En general se considera que el riesgo relativo de infecciones graves con antagonistas del TNF y el resto de fármacos biológicos sería de 1,2 a 2 respecto a pacientes con la misma enfermedad que no reciben terapia biológica. El riesgo de infección dependerá también de la enfermedad de base; por ejemplo, es más frecuente en la AR que en las espondiloartropatías. Este incremento se observa con todos los fármacos biológicos, aunque datos de algunos metaanálisis apreciarían diferencias, como una menor incidencia en los pacientes tratados con abatacept. La etapa de mayor riesgo de infecciones se situaría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Especial mención merecen las infecciones oportunistas y/o granulomatosas, como la histoplasmosis, la listeriosis y, en especial, la tuberculosis, que estarían incrementadas con el uso de estos fármacos. El riesgo de tuberculosis está claramente aumentado con el uso de los antagonistas del TNF, especialmente en el caso de los anticuerpos monoclonales; es una infección que muchas veces es extrapulmonar, grave y que aparece en los primeros meses del tratamiento, lo que sería compatible con la reactivación de una tuberculosis latente. También se han descrito casos de tuberculosis con los otros fármacos biológicos, por lo que es obligatorio realizar un estudio de infección tuberculosa latente a todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con uno de estos fármacos. Datos del registro BIOBADASER demuestran que la identificación y tratamiento de la infección tuberculosa latente ha disminuido de forma considerable (hasta un 78%), aunque no de forma absoluta, el riesgo de desarrollar la enfermedad. También se han descrito casos de infecciones virales, como el herpes zóster. Particular atención merecen los pacientes portadores del virus de la hepatitis B, ya que la infección puede reactivarse con el uso de agentes biológicos, con la posibilidad de desencadenar una hepatitis fulminante, especialmente en el caso de rituximab. También se han descrito algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus JC en pacientes con enfermedades reumáticas tratadas con rituximab en combinación con otros inmunosupresores.

### Neoplasias

Los datos de diversos estudios recientes no apuntan a un incremento de neoplasias sólidas en los pacientes tratados con fármacos biológicos, a excepción de un ligero aunque signifi-

cativo incremento de las neoplasias cutáneas no melanoma (los datos sobre el aumento de incidencia de melanoma no son concluyentes). Se han descrito casos de linfoma en el curso del tratamiento con antagonistas del TNF y otros biológicos, aunque es bien sabido que enfermedades como la AR ya tienen un incremento del riesgo —de entre 2 a 5 veces al de la población general— de estas neoplasias, sobre todo de linfoma no hodgkiniano; este riesgo sería mayor en los casos con enfermedad no controlada con mayor carga inflamatoria, que son los principales candidatos a terapia biológica. Datos recientes de registros europeos no apoyarían una relación causal entre el linfoma y el uso de los agentes biológicos.

En el caso de los niños se considera que la incidencia de neoplasias (linfomas) también es más frecuente en la AIJ que en la población general. Datos actuales no confirman un aumento de incidencia de linfomas en relación con el uso de antagonistas del TNF; no obstante se han descrito algunos casos de un tipo de cáncer poco frecuente y grave, el linfoma hepatoesplénico de células T, en niños con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con anticuerpos monoclonales anti-TNF en combinación con otros inmunosupresores.

### Enfermedad neurológica

Se han descrito algunos casos de enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, neuritis óptica) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, con resolución parcial o total de los síntomas en algunos casos después de la retirada del tratamiento. No obstante se desconoce si hay relación causal, ya que datos de algunos registros como BIOBADASER no observan un mayor riesgo de enfermedad desmielinizante en los pacientes tratados con antagonistas del TNF respecto a la población general española. También se han descrito cuadros de polirradiculoneuritis tipo Guillain-Barré.

### Efectos cardiovasculares

Los antagonistas del TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que pueden empeorar el cuadro clínico, aunque no parece que su uso se asocie a un aumento de nuevos casos. No incrementarían el riesgo de cardiopatía coronaria y algunos datos apuntan que incluso podrían disminuir el riesgo cardiovascular como consecuencia de un control de la inflamación y de los efectos perniciosos de esta sobre la aterosclerosis acelerada, a la que estarían más expuestos los pacientes con AR y otras enfermedades inmunomediadas. Hay diferentes estudios publicados recientemente de registros europeos y americanos, en los que se observa una cierta tendencia a una disminución de los episodios cardiovasculares en los pacientes tratados con antagonistas del TNF, especialmente en los que responden a estas terapias, aunque no todos los resultados son concordantes. Con la mejoría de los parámetros inflamatorios en muchos pacientes tratados con fármacos biológicos se pueden incrementar ligeramente los valores de colesterol; este efecto es más manifiesto con tocilizumab, aunque en la mayoría no aumenta de forma significativa el riesgo aterogénico.



### Alteraciones hematológicas

Se han descrito casos de citopenias, especialmente leucopenia y, de forma excepcional, pancitopenia con el uso de fármacos biológicos. La neutropenia es más frecuente con tocilizumab, aunque casi siempre es de carácter leve y la aparición de granulocitopenia grave ( $< 1.000$  granulocitos por  $\mu\text{l}$ ) es rara y no parece asociarse a un incremento del riesgo de infecciones. En el caso de rituximab y como consecuencia de su mecanismo de acción se puede producir hipogammaglobulinemia con su uso prolongado; si la disminución de IgG es significativa puede incrementar el riesgo de infecciones.

### Inmunogenicidad

Es conocida la inducción de autoanticuerpos con el uso de fármacos biológicos, especialmente los antagonistas del TNF, como los anticuerpos antinucleares o incluso anti-ADN o anticardiolipina, casi siempre sin repercusión clínica, aunque se han descrito algunos casos de LES inducido.

También se ha descrito inmunogenicidad frente a los propios fármacos biológicos, especialmente con los anticuerpos monoclonales antagonistas del TNF. Dichos anticuerpos pueden aparecer en los primeros meses del tratamiento y su presencia se asocia a acontecimientos adversos como reacciones a la perfusión y pérdida de eficacia terapéutica. La administración concomitante de metotrexato disminuiría su incidencia. No obstante, hoy en día, su exacta prevalencia y su significado clínico están siendo objeto de nuevas investigaciones, incluyendo la estandarización y fiabilidad de los distintos métodos para su determinación.

### Otros efectos adversos

Se han descrito, aparte de las infecciones (celulitis, herpes) o tumores, diversas manifestaciones cutáneas en el curso del tratamiento con biológicos, muchas veces de naturaleza inmunomediada, como la vasculitis cutánea o la alopecia areata, y son particularmente relevantes los casos de psoriasis inducida o paradójica. Otro posible efecto adverso que se ha relacionado con las terapias biológicas, en especial con tocilizumab, es la perforación intestinal, aunque datos recientes apuntarían a que el riesgo, que estaría aumentado, por ejemplo en los pacientes con AR, se debería fundamentalmente al uso concomitante de glucocorticoides y, en menor proporción, antiinflamatorios no esteroideos, más que a la propia terapia biológica. También se han descrito casos de sarcoidosis inducida por biológicos, especialmente con etanercept y otros antagonistas del TNF. Finalmente, algunos pacientes refieren pequeñas reacciones locales (dolor, prurito, eritema) en la zona de la piel donde se realiza la inyección s.c., casi siempre de carácter leve. En el caso de los fármacos de administración i.v. se han descrito reacciones a la perfusión, la mayoría de veces de carácter leve, pero ocasionalmente graves, que obligan a la discontinuación del tratamiento. En el caso de rituximab se recomienda el uso concomitante de corticoides para minimizar estas reacciones que, no obstante, son menos frecuentes que las observadas en pacientes con enfermedades hematológicas.

Los agentes biológicos pueden producir hipertransaminasemia, generalmente sin repercusión clínica, que es más frecuente con tocilizumab, sobre todo cuando se usa en combinación con metotrexato.

### Mortalidad

Los pacientes con artropatías inflamatorias tienen un incremento de la mortalidad respecto a la población general, circunstancia que sería más evidente en el caso de la AR, con un riesgo relativo de casi el doble. Las causas más frecuentes serían las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias y las infecciones. No se ha demostrado un incremento de la mortalidad global con los agentes biológicos; de hecho, datos de registros europeos como BIOBADASER o el registro alemán RABBIT señalan una disminución de la mortalidad en pacientes con AR tratados con antagonistas del TNF en comparación a los tratados con FAME sintéticos, como el metotrexato, con una disminución del riesgo de aproximadamente el 40%. Posiblemente, esto pueda deberse a una disminución de los episodios cardiovasculares y podría ser extrapolable a los otros agentes biológicos no anti-TNF. Datos del registro sueco no observan diferencias significativas en la mortalidad entre los diferentes antagonistas del TNF.

## CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Los fármacos biológicos no se pueden utilizar en presencia de una infección activa y deben discontinuarse en casos de infección local grave o sistémica. La discontinuación es muchas veces temporal y el fármaco se puede reanudar una vez curada la infección. En el caso de la tuberculosis, algunos datos apuntan que una vez tratada la infección y controlada su sintomatología podría reanudarse incluso antes de completar el tratamiento tuberculostático. También se aconseja su discontinuación temporal en caso de cirugía mayor electiva, por un período que dependerá de cada fármaco en función de sus características farmacocinéticas (tabla 23.3). Los antagonistas del TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III-IV de la clasificación NY), antecedentes de enfermedad desmielinizante y linfoproliferativa. Ante la presencia actual o pasada de cáncer sólido, todos los biológicos también están contraindicados, aunque en casos seleccionados de pacientes con largo tiempo en remisión (más de 5 años) puede plantearse su prescripción tras una cuidadosa valoración del riesgo-beneficio; en estos casos, el rituximab puede ser la mejor opción. La infección por el virus de la hepatitis B también es una contraindicación absoluta, sobre todo en el caso de rituximab, y relativa con los otros biológicos; en los casos en que se considere imprescindible el uso del biológico debe monitorizarse al paciente y realizar tratamiento antiviral adecuado. Los antagonistas del TNF serían, en general, seguros en presencia de infección por el virus de la hepatitis C.

El embarazo y la lactancia son también contraindicaciones para el uso de todos los fármacos biológicos. No obstante,

**TABLA 23-3**  
**Manejo perioperatorio de los antagonistas del TNF**

Fármaco	Suspensión		Reintroducción
	Cirugía menor	Cirugía mayor	
Infliximab	4 semanas antes	8 semanas antes	Tras la curación de la herida quirúrgica
Etanercept	1 o 2 semanas antes	2 o 3 semanas antes	Tras la curación de la herida quirúrgica
Adalimumab	3 o 4 semanas antes	4 o 6 semanas antes	Tras la curación de la herida quirúrgica
Golimumab	4 semanas antes	4 o 6 semanas antes	Tras la curación de la herida quirúrgica
Certolizumab	4 semanas antes	4 o 6 semanas antes	Tras la curación de la herida quirúrgica

aunque datos de estudios recientes de registros no apuntan a un incremento del riesgo de anomalías fetales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artropatías inflamatorias bajo terapia con antagonistas del TNF, no hay datos concluyentes y definitivos como para afirmar su total ausencia de teratogenicidad. Se ha descrito una rara combinación de anomalías fetales (síndrome VACTERL) en casos aislados de gestantes tratadas con antagonistas del TNF, aunque el riesgo exacto y la causalidad son inciertos. Asimismo, el riesgo de aborto podría estar incrementado. Su posible uso en casos seleccionados en pacientes gestantes debe hacerse tras una exhaustiva valoración del riesgo-beneficio. Los antagonistas del TNF están designados como categoría B de la FDA, y tocilizumab, abatacept y rituximab como categoría C.

Se han descrito casos de empeoramiento de la enfermedad pulmonar en pacientes con neumopatía intersticial tratados con fármacos biológicos, especialmente antagonistas del TNF, por lo que su uso debe estar restringido en estos casos. Las vacunas con virus vivos estarían también contraindicadas.

## RECOMENDACIONES PARA EL INICIO Y SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Los pacientes que van a iniciar cualquiera de los tratamientos biológicos y con independencia de la enfermedad de base deben ser evaluados inicialmente para prevenir posibles riesgos (en el cuadro 23.1 se describen las diferentes actuaciones a realizar) y deben ser monitorizados de forma regular a lo largo del tratamiento. Debe instruirse al paciente sobre diferentes síntomas de alarma que debe vigilar. En el caso de demostración de infección tuberculosa latente, el paciente debe ser tratado de forma obligatoria; la pauta recomendada de isoniazida es a dosis de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios con suplementos de vitamina B durante al menos 9 meses (en casos de intolerancia se recomienda rifampicina a dosis de 10 mg/kg/día durante 4 meses).

Los pacientes deben ser controlados de forma periódica y regular, aunque en general no se precisan nuevas pruebas de laboratorio o exploraciones complementarias de las ya habituales en pacientes no tratados con estos fármacos. En el caso del tratamiento con rituximab se recomienda determinación periódica de los valores de inmunoglobulinas séricas mientras que no sería necesario el análisis de las poblaciones linfocitarias B en sangre periférica. Los pacientes con infecciones virales, como virus de la hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana, deben ser seguidos de forma exhaustiva. Es importante recordar que el riesgo de infecciones u otros efectos adversos con los fármacos biológicos también está relacionado con la edad avanzada, la mayor comorbilidad o el uso de otros agentes inmunosupresores o glucocorticoides, por lo que estos pacientes deben ser objeto de un control más estricto.

**CUADRO 23-1**

### Valoración a realizar al inicio de una terapia biológica

- Descartar infección activa, neoplasia, alteraciones hematológicas, insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante
- Valorar antecedentes de infecciones graves y comorbilidades
- Valorar contactos recientes con pacientes afectados de tuberculosis
- Desaconsejar gestación
- Realizar analítica completa básica
- Serología para virus de las hepatitis B y C
- Radiografía de tórax
- Descartar infección tuberculosa latente (test de Mantoux [PPD] y *booster* o alternativamente test de interferón [ELISPOT, Quantiferon])
- Vacunación antigripal y antineumocócica
- Vacunación virus de la hepatitis B (a valorar)
- Otras vacunaciones en función de comorbilidades

Modificado de Gómez-Reino et al. *Reumatol Clin* 2011; 7: 284-98.

## OTRAS DIANAS TERAPÉUTICAS. PEQUEÑAS MOLÉCULAS

En estos últimos años se ha desarrollado un grupo de nuevos fármacos de naturaleza química dirigidos específicamente a inhibir la señalización intracelular de diversas moléculas, incluidas citocinas proinflamatorias. Son las denominadas pequeñas moléculas, que a diferencia de los fármacos biológicos tienen un peso molecular mucho menor y se administran por vía oral. En el campo de las artritis crónicas se han investigado diferentes pequeñas moléculas (o FAME sintéticos dirigidos en la nueva nomenclatura propuesta) que inhiben diferentes tirosincinasas, enzimas intracelulares que juegan un papel relevante en la transmisión de las señales dentro de la célula de diferentes citocinas, desde el receptor de superficie al núcleo celular. Dentro de este grupo de fármacos se incluiría tofacitinib, un inhibidor de cinasas JAK que ha demostrado su

eficacia clínica en diversas poblaciones de pacientes con AR (fallo a FAME sintético, fallo a antagonistas del TNF), tanto en monoterapia como en combinación a metotrexato. Tofacitinib (a la dosis de 5 mg cada 12 h) tiene aprobada la indicación en AR a fallo a FAME sintético en diversos países, así como por la FDA, pero no por la EMA, por lo que no está comercializado en nuestro país. Su perfil de seguridad sería parecido al del resto de biológicos, con algunas particularidades. También hay otros inhibidores de cinasas JAK en fases avanzadas de desarrollo clínico, como baricitinib, con resultados positivos, mientras que fostamatinib, un inhibidor de cinasa Syk, que había demostrado eficacia en ensayos clínicos, ha parado su desarrollo en AR; apremilast, una pequeña molécula que inhibe la fosfodiesterasa 4, ha demostrado también ser eficaz en la APs y es posible que tenga esta indicación en un futuro próximo.

## CONSIDERACIÓN FINAL

La continua búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y nuevas moléculas para el tratamiento de las enfermedades inmuno-mediadas, incluidas las reumatológicas, hace que cualquier intento de actualización tenga fecha reciente de caducidad. Este hecho, junto a las nuevas indicaciones de los distintos

fármacos disponibles, los cambios en el posicionamiento en la estrategia terapéutica de las distintas enfermedades y los nuevos datos de seguridad, obliga a una actualización constante por parte del reumatólogo o profesional implicado en el manejo de estas enfermedades, que va más allá de los datos aportados en este capítulo.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 suppl 2: ii2-34.
- Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541-50.
- Gómez-Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011; 7: 284-98.
- Registro de seguridad español BIOBADASER. Disponible en: [biobadaser.ser.es](http://biobadaser.ser.es)
- Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91, 30-43.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16;(2): CD008794.

# INMUNOGLOBULINAS, PLASMAFÉRESIS Y TERAPIA CELULAR

J.J. PÉREZ VENEGAS

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Mecanismo de acción  
Producción y composición  
Vías de administración, dosis y farmacocinética  
Administración de inmunoglobulinas intravenosas  
Indicaciones

#### PLASMAFÉRESIS

Indicaciones

#### TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y OSTEOMUSCULARES

Trasplante de progenitores hematopoyéticos  
Células progenitoras mesenquimales  
Plasma rico en plaquetas

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El abordaje de algunas situaciones clínicas que se presentan en la evolución de enfermedades mediadas por mecanismos autoinmunes hace necesaria la utilización de estrategias de tratamiento que, aun careciendo de evidencias consistentes por la ausencia de ensayos clínicos bien diseñados, han demostrado eficacia incluso en situaciones que pueden comprometer la vida de estos pacientes. En este capítulo se revisa la utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), plasmáfesis y terapia celular en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

## INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Las inmunoglobulinas (Ig) humanas se emplean en una gran variedad de entidades clínicas, que incluyen inmunodeficiencias primarias (hipogammaglobulinemias congénitas o adquiridas) o secundarias a leucemia linfática crónica (LLC) o en el contexto de trasplante de células hematopoyéticas, así como en pacientes con trastornos inflamatorios y mediados por mecanismos autoinmunes. Se han utilizado igualmente para el tratamiento de algunas complicaciones de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y parvovirus B19.

### Mecanismo de acción

Se han descrito múltiples mecanismos por los que las Ig humanas pueden ejercer su efecto terapéutico inmunomodulador y antiinflamatorio, algunos de ellos no muy bien conocidos, entre los que se encuentran los siguientes:

- Interacción y bloqueo de los receptores Fc en las células fagocíticas.
- Inhibición de la producción de citocinas.
- Inactivación de autoanticuerpos (antiidiotipo).
- Inhibición de la producción de autoanticuerpos por las células B.
- Disminución de la actividad de las células T y otras subpoblaciones de monocitos de sangre periférica proinflamatorias.
- Permiten el aclaramiento de inmunocomplejos y el catabolismo de IgG patogénicas.
- Presencia de anticuerpos neutralizantes dirigidos frente a algunos antígenos responsables de la enfermedad (toxina Shiga o superantígenos estafilocócicos o estreptocócicos).
- Neutralización de fragmentos de complemento C3a y C5a

## Producción y composición

La Organización Mundial de la Salud ha publicado unas recomendaciones mínimas que se deben tener en cuenta para la preparación de IGIV:

- Deben proceder de un banco de plasma humano de, al menos, 1.000 donantes adecuadamente seleccionados.
- Deben contener la menor cantidad posible de IgA.
- Las moléculas de IgG deben ser manipuladas lo menos posible y poseer propiedades de opsonización y de fijación del complemento.
- Deberían estar libres de estabilizantes y conservantes con capacidad para acumularse en el organismo.

El resultado final debe ser un producto de Ig para su utilización intravenosa (i.v.), con una concentración final > 90% de IgG polivalente. Los estabilizantes finales incluyen azúcares como sucrosa, glucosa o maltosa y algunos aminoácidos como glicina y prolina; el contenido en sal es variable de una a otra preparación. Un hecho a tener en cuenta por las consecuencias de la perfusión de IGIV a pacientes con déficit de IgA es la concentración de esta en la preparación a perfundir. Algunos de los efectos secundarios de la administración de IGIV se deben a los estabilizantes como la sucrosa, que puede provocar una nefropatía osmótica o la interferencia en los métodos de control de pacientes con diabetes con el uso de preparaciones con alto contenido en maltosa.

## Vías de administración, dosis y farmacocinética

A pesar de que se pueden utilizar por vía subcutánea e intramuscular, en la mayor parte de las situaciones clínicas se prefiere su administración i.v. Las preparaciones para una u otra vía son diferentes y las primeras no se pueden administrar de forma i.v.

En general, las dosis más bajas (300-500 mg/kg cada 3-4 semanas) se utilizan en pacientes con inmunodeficiencias. En pacientes con enfermedades mediadas por mecanismos inmunes se utilizan hasta 0,4 g/kg/día en 5 días o 1-2 g/kg/día durante 1-2 días, con objeto de interrumpir los mecanismos patogénicos de la enfermedad, en ciclos repetidos habitualmente con carácter mensual y en función de la respuesta clínica. Algunos autores recomiendan dosis bajas en el tratamiento de estas enfermedades (0,8 g/kg/mes) porque permitiría resultados similares con un menor coste del tratamiento.

La biodisponibilidad cuando se usa por vía i.v. es, por definición, del 100%. Los valores finales de una determinada dosis dependerán de su distribución, degradación y excreción y suele depender de la concentración de IgG. Estudios sobre vida media realizados en pacientes con LLC la estiman en 39,1 días.

## Administración de inmunoglobulinas intravenosas

La administración de IGIV debe hacerse en hospital de día médico o en unidades de hospitalización con personal adecuadamente entrenado. Se recomienda la formalización de consentimiento informado escrito y realizar una analítica

### CUADRO 24-1

#### Utilización de inmunoglobulinas intravenosas en enfermedades autoinmunes

##### Trastornos hematológicos/LES/SAF

- Púrpura trombocitopénica autoinmune idiopática
- Neutropenia autoinmune (LES)
- Anemia hemolítica autoinmune/trombopenia autoinmune severa (LES)
- Síndrome antifosfolípido

##### Vasculitis y nefropatías

- Nefropatía membranosa
- Nefropatía IgA
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Nefritis lúpica
- Granulomatosis con poliangiitis
- Enfermedad de Kawasaki
- Enfermedad de Behçet

##### Miopatías

- Polimiositis y dermatomiositis en adultos y niños
- Miositis por cuerpos de inclusión

LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido. Modificado de Silvergleyd y Berger, 2013.

antes del tratamiento, que incluya hemograma, enzimas hepáticas, función renal, serología para hepatitis A, B y C, VIH y cuantificación de Ig. Igualmente se recomienda conocer la situación previa de anticuerpos frente a citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

En los pacientes pediátricos de más de 35 kg y mayores de 11 años se utilizarán dosis de adultos.

Para evitar reacciones transfusionales se recomienda la administración previa de paracetamol y antihistamínicos 30 min antes. En la perfusión inicial puede asociarse la administración oral o i.v. de esteroides. Es conveniente una hidratación adecuada para evitar complicaciones renales o la presencia de trombosis.

## Indicaciones

En el cuadro 24.1 se indican las principales enfermedades autoinmunes en las que se pueden utilizar las IGIV.

## PLASMAFÉRESIS

El intercambio plasmático terapéutico es una técnica extracorpórea de depuración sanguínea empleada para retirar sustancias de alto peso molecular circulantes en el plasma. Entre estas sustancias se incluyen autoanticuerpos, inmunocomplejos, crioglobulinas, moléculas de adhesión, citocinas, quimiocinas y otros mediadores solubles, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, endotoxinas y lipoproteínas. La retirada de estas permitiría reducir el daño y revertir el proceso patológico responsable. Cuando es necesaria la retirada de células (leucocitos, plaquetas o hematíes anormales) hablamos de aféresis celular.

El número de sesiones a realizar depende de las características de los elementos patológicos que se tengan que retirar del plasma y del objetivo del tratamiento. Teniendo en cuenta

que aproximadamente el 75% de la IgM es intravascular, serán necesarias 1-2 sesiones para reducir sus valores. Sin embargo, solo el 45% de la IgG es intravascular, por lo que a las 48 h de una sesión los valores plasmáticos de IgG estarán al 40% del valor previo a esta. El número de sesiones y la frecuencia es variable, y se pueden hacer entre 3-5 sesiones en días alternos, o bien de forma diaria como en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o en el síndrome antimembrana basal glomerular hasta alcanzar la mejoría deseable. Es importante puntualizar que este procedimiento es complementario al tratamiento inmunosupresor en el caso de ser utilizado en enfermedades mediadas por mecanismos inmunes.

Antes de realizar la plasmaféresis es deseable disponer de hemograma, inmunolectroforesis, coagulación y electrolitos. El volumen de líquido retirado durante la plasmaféresis se debe sustituir con objeto de evitar una depleción de volumen. En la mayor parte de ocasiones se utiliza albúmina, suero salino o una combinación de ambos. Solo en el caso de la PTT se recomienda la restitución de líquido con plasma fresco congelado.

Las complicaciones de la plasmaféresis son más frecuentes cuando se realiza la reposición de líquidos con plasma fresco. Los problemas más comunes son la hipocalcemia inducida por citrato, que se manifiesta por náuseas, vómitos, hipotensión, calambres musculares o tetania, la aparición de urticaria o picor generalizado y, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas graves. La aparición de disnea relacionada con la plasmaféresis puede estar provocada por una sobrecarga de líquidos o por daño pulmonar relacionado con la transfusión, producido por agregados leucocitarios en la circulación pulmonar como consecuencia de la presencia en el plasma fresco de anticuerpos antineutrófilos.

### Indicaciones

La American Society for Apheresis ha publicado en 2010 unas guías de utilización de plasmaféresis basadas en su eficacia clínica. Dentro de las enfermedades autoinmunes en las que puede utilizarse como tratamiento en primera línea, además del tratamiento inmunosupresor, se encuentran la glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, la enfermedad antimembrana basal glomerular, la crioglobulinemia y la PTT. En segunda línea podría utilizarse en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en el síndrome antifosfolípido catastrófico. En el cuadro 24.2 se resumen las posibles indicaciones para el uso de plasmaféresis en enfermedades autoinmunes.

## TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y OSTEOMUSCULARES

La utilización de progenitores hematopoyéticos (procedentes de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical) o células mesenquimales (MSC) en el ámbito de las enfermedades autoinmunes se basa en su capacidad inmunomoduladora,

### CUADRO 24-2

#### Principales indicaciones de plasmaféresis

##### Vasculitis ANCA+

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Síndrome renopulmonar
- Úlceras corneales o queratitis

##### Crioglobulinemia mixta asociada a virus de la hepatitis C

- Úlceras cutáneas
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Hemorragia alveolar

##### Crioglobulinemia mixta esencial

- Úlceras cutáneas
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Neuropatía periférica
- Daño intestinal

##### Síndrome antifosfolípido catastrófico

- Trombosis multiórganos

##### LES

- Mielitis
- Púrpura trombopénica trombótica

##### Dermatomiositis

- Fibrosis pulmonar
- Daño intestinal

##### Poliarteritis nodosa

- Daño intestinal

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; LES: lupus eritematoso sistémico.

Modificado de Pons-Estel et al, 2011.

secretora y de migración hacia tejidos dañados en el proceso inflamatorio.

### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha utilizado fundamentalmente en pacientes con esclerosis sistémica, LES, artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil (AIJ) y en citopenias autoinmunes, en los que el tratamiento estándar ha fracasado. No obstante se han publicado casos puntuales de su utilización en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis psoriásica, enfermedad de Behçet y en diferentes tipos de vasculitis. Hay un registro europeo, EBMT/EULAR, de pacientes con enfermedades autoinmunes sometidos a TCPH. En muchos de estos pacientes se han obtenido largos períodos libres de enfermedad.

Independientemente de las dosis altas de ciclofosfamida utilizadas en el procedimiento inmunoblato, el efecto del trasplante de progenitores hematopoyéticos sobre los linfocitos B y T pretende conseguir un nuevo repertorio inmunológico en el que no existan células autorreactivas causantes del proceso autoinmune. En las enfermedades autoinmunes, los progenitores se obtienen con mayor facilidad de sangre periférica, a partir de su movilización desde la médula ósea con factor estimulante de colonias granulocíticas, ya que permiten una reconstitución hematopoyética más rápida que los de la médula ósea.

La tasa de mortalidad asociada al trasplante se relaciona con la utilización de protocolos terapéuticos más intensivos

y es mayor cuando se realiza en enfermedades autoinmunes. Una mejor selección de los pacientes con esclerosis sistémica candidatos a trasplante (exclusión de pacientes con presión pulmonar > 50 mmHg, afectación cardíaca grave, fibrosis pulmonar importante o hipertensión arterial rebelde) ha conseguido bajar la mortalidad asociada al mismo del 12,5 al 8,5%.

La aparición de una amplia variedad de terapias biológicas eficaces y seguras en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes en los últimos años puede haber provocado una disminución en la indicación del TCPH en este tipo de patologías, fundamentalmente en AIJ, AR y LES.

### Células progenitoras mesenquimales

Las células progenitoras MSC son células multipotenciales capaces de diferenciarse *in vitro* e *in vivo* a diferentes líneas mesenquimales, incluidos tejido adiposo, óseo, cartilaginoso o estroma de la médula ósea. Aunque fueron inicialmente identificadas en la médula ósea, se encuentran en el músculo, el tejido adiposo, la membrana sinovial y el tejido conectivo del humano adulto, y existiendo un cierto grado de controversia sobre las características fenotípicas *in vivo* de estas, son células que presentan positividad para CD73, CD90 y CD105.

Estas células son capaces de expandirse rápidamente en cultivos *in vitro* y segregar citocinas que favorecen la hematopoyesis. Igualmente, poseen propiedades inmunosupresoras que inhiben la expansión de linfocitos B y T mediante mecanismos aún por aclarar, pero en los que podrían estar involucrados el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento (FC) transformante- $\beta$ 1, la prostaglandina E2 y la proteína 2 morfogénica de hueso producidas por la MSC. Algunos de estos factores son capaces de generar células T reguladoras CD8+, provocando un efecto inmunosupresor.

El papel de la terapia con MSC en el tratamiento de enfermedades inflamatorias medidas por mecanismos autoinmunes está aún por dilucidar.

### Plasma rico en plaquetas

La utilización del plasma rico en plaquetas (PRP) en tendinopatías crónicas o en la osteoartritis de rodillas se basa en el papel de las plaquetas en el proceso de curación y reparación del daño tisular. Está relacionado con los FC liberados por sus gránulos alfa, que poseen propiedades regeneradoras. Estos factores intervienen en el proceso reparativo de una herida

tisular y en el que se distinguen 3 etapas: la inflamación, la proliferación y el remodelado. Entre estos se encuentran el FC transformante  $\beta$ , responsable de la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas y de la inhibición de la proliferación linfocitaria y macrofágica, el FC fibroblástico básico, que estimula el crecimiento y diferenciación de los condrocitos y osteoblastos y la mitogénesis de las células mesenquimales, el FC derivado de plaquetas, con efecto sobre la mitogénesis de osteoblastos, células mesenquimales y de estirpe fibroblástica, el FC del endotelio vascular, el FC de tejido conectivo y el FC epidérmico, estos últimos relacionados con la angiogénesis y la mitogénesis de células epiteliales y mesenquimales.

El PRP se define como una fracción de plasma centrifugado que contiene una concentración de plaquetas mayor a la de la sangre periférica; se obtiene a partir de 20-30 ml de sangre periférica. Se ha utilizado en el tratamiento de tendinopatías crónicas que no responden a tratamiento estándar, artrosis de rodillas, como osteoinductor en cirugía maxilofacial o como acelerador de consolidación de fracturas con un buen perfil de seguridad. La pauta de administración es variable y no hay información contrastada que acredite una pauta de administración concreta en cuanto al número de infiltraciones y la periodicidad de estas.

A pesar de que hay numerosos estudios que demuestran la eficacia y la seguridad del PRP, estas no han sido contrastadas en ensayos clínicos de calidad y los estudios que justifican su uso tiene un nivel de evidencia bajo.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- De la Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? *Reumatol Clin* 2013; 9: 166-71.
- Friley JL, Kaplan AM. Indications for therapeutic plasma exchange [monografía en internet]. Wolters Kluwer Health CS: Uptodate 2013 [consultado 7-2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Passweg J, Tyndall A. Autologous stem cell transplantation in autoimmune disease. *Semin Hematol* 2007; 44: 278-85.
- Pons-Estel G, Salerni GE, Serrano RM, Gómez Puerta JA, Plasin MI, Aldasoro E et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 679-84.
- Silvergleid AJ, Berger M. General principles in the use of immune globulin [monografía en internet]. Wolters Kluwer Health CS: Uptodate 2013 [consultado 7-2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Vaitla PM, Mc Dermott EM. The role of high dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology* 2010; 49: 1040-8.

# FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ÓSEAS

J.A. GARCÍA VADILLO



## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### SUPLEMENTOS DE ELEMENTOS ESENCIALES

Suplementos de calcio

Suplementos de vitamina D

Suplementos de fósforo

#### FÁRMACOS QUE MODIFICAN

#### EL REMODELADO

Anticatabólicos o inhibidores de la resorción

Fármacos anabólicos u osteoformadores:

teriparatida y parathormona

Fármacos de acción dual: ranelato de estroncio

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido conectivo especializado abundante en nuestro organismo, donde representa el 9% del volumen y el 17% del peso corporal. Es un tejido activo que desarrolla múltiples funciones, entre las que destacan las biomecánicas (apoyo a músculos, tendones y articulaciones), las protectoras (órganos vitales y sistema nervioso central), las metabólicas (reserva de iones como calcio y fósforo) y las reguladoras (producción de proteínas y citocinas).

Permanece activo durante toda la vida mediante el remodelado, mecanismo por el que el organismo sustituye el hueso lesionado o envejecido por un hueso nuevo. De esta forma se mantiene la resistencia biomecánica del esqueleto y se regula la homeostasis mineral. El remodelado ocurre en las unidades básicas de remodelado de todos los huesos del organismo a través de las complejas interrelaciones del osteoclasto y osteoblasto, protagonistas respectivos de la resorción y de la formación ósea. No debemos olvidar los osteocitos, las células óseas más abundantes y los mayores productores de RANKL, osteoprotegerina, esclerostina y Dkk-1, proteínas que intervienen en la regulación del remodelado a través del complejo RANK-RANKL (resorción) y vía Wnt (formación). Se estima que tenemos más de 2 millones de unidades de remodelado activas en cada momento de nuestra vida que cada año renuevan un 10% del hueso trabecular y un 5% del cortical.

La mayoría de las enfermedades óseas son consecuencia de un déficit de alguno de los factores necesarios para la formación ósea o de un desequilibrio en el remodelado. En su tratamiento, los fármacos más utilizados son los suplementos de los factores carenciales o los que actúan sobre alguna de las fases del remodelado. Los que actúan fundamentalmente sobre los osteoclastos y sus precursores son inhibidores de la resorción y se denominan anticatabólicos o antirresortivos. Los que actúan sobre el osteoblasto y/o sus precursores son estimuladores de la formación y se les denomina anabólicos u osteoformadores. En este capítulo describimos los principales suplementos carenciales de las enfermedades óseas más frecuentes y los fármacos que actúan sobre el remodelado.

## SUPLEMENTOS DE ELEMENTOS ESENCIALES

El calcio y la vitamina D son elementos esenciales e imprescindibles para adquirir y mantener una salud ósea óptima durante toda la vida, tanto en las personas sanas como en los pacientes con procesos metabólicos óseos. Otros minerales como el fósforo y el magnesio también son importantes y necesarios para la adecuada mineralización de nuestros huesos.



### Suplementos de calcio

Los adultos necesitan entre 1.000 y 1.200 mg de calcio y 800-1.000 UI de vitamina D diarias para mantener su esqueleto en buen estado. Lo ideal es aportar estas cantidades de calcio con la alimentación, para lo cual precisamos alimentos ricos en calcio, fundamentalmente productos lácteos y derivados. En España, el 60-70% de los aportes dietéticos de calcio son de origen lácteo y solo ingerimos diariamente unos 300 mg de calcio que proviene de otros alimentos.

Un alto porcentaje de la población de nuestro país no alcanza los requerimientos de calcio con la dieta y más del 50% de las mujeres posmenopáusicas ingiere un aporte dietético escaso de este elemento. Estos porcentajes se incrementan en ancianos y en pacientes con fracturas de cadera. La carencia de calcio produce un balance metabólico negativo e indirectamente un incremento de la reabsorción ósea por aumento de la parathormona (PTH). A este efecto clásico conocido hay que añadir las nuevas evidencias que indican que los valores de calcio influyen en la proliferación osteoblástica y que los valores bajos de calcio disparan la osteólisis osteocítica.

#### Suplementos de calcio en la osteoporosis

Los suplementos solo de calcio en los pacientes con osteoporosis (OP) producen una reducción del remodelado óseo entre el 10 y el 30% y un leve aumento de la densidad mineral ósea (DMO) sin haber demostrado de forma evidente una disminución de la tasa de fracturas. En la mayoría de los estudios se observa que los efectos más beneficiosos se obtienen en las mujeres con ingesta escasa habitual de calcio y en especial en las ancianas. Sin embargo, el ligero efecto beneficioso en la reducción de fracturas está demostrado cuando se administran de forma conjunta con vitamina D. En la actualidad se aconseja administrar suplementos de calcio a los pacientes osteoporóticos con ingesta inadecuada de este ión, que son la mayoría de los pacientes con OP, y especialmente a los que están en tratamiento con fármacos anabólicos o anticatabólicos. La dosis se debe ajustar de acuerdo con la ingesta de calcio dietético, recordando la importancia de normalizar los valores de vitamina D, pues de esta manera disminuyen las necesidades de calcio. Las dosis recomendadas oscilan entre 500-1.000 mg/día, estas cantidades carecen de efectos adversos significativos y únicamente se ha observado un leve aumento del riesgo absoluto de litiasis renal de 5,7 casos 10.000/personas/año.

La administración de suplementos de calcio se debe evitar en adultos sanos, incluidas las mujeres posmenopáusicas, pues carecen de eficacia antifracturaria y pueden incrementar el riesgo cardiovascular.

#### Suplementos de calcio en la hipocalcemia

En los pacientes con hipocalcemia, el tratamiento se realizará en función de la causa, la velocidad de aparición y los síntomas clínicos que provoque. Siempre es necesario determinar los valores de vitamina D y de magnesio, ya que también es necesario corregir las deficiencias de estos elementos para normalizar la calcemia.

Los pacientes asintomáticos o con leves síntomas, como parestesias y un calcio sérico corregido  $> 7,5$  mg/dl ( $> 1,9$  mmol/l), se tratarán con suplementos de calcio orales. Las dosis varían según las causas etiológicas, pero oscilan entre 1 y 2 g/día acompañados habitualmente de suplementos de vitamina D y en ocasiones de magnesio.

En los pacientes con hipocalcemia severas  $\leq 7,5$  mg/dl ( $\leq 1,9$  mmol/l) o con clínica grave como espasmo carpopedal, tetania, convulsiones y/o alargamiento del intervalo QT se iniciará tratamiento con calcio intravenoso (i.v.). En las hipocalcemia agudas graves se iniciará la administración de 10 a 20 ml de gluconato cálcico, equivalente a 90-180 mg de calcio, diluido en 100 ml de suero glucosado al 5% en un tiempo de perfusión superior a 10 min para evitar la disfunción cardíaca. Con esta dosis inicial se suele elevar la concentración sérica de calcio durante 2-3 h. Si persiste la hipocalcemia se continuará con una perfusión lenta de 100 ml de gluconato cálcico diluidos en 1.000 ml de glucosado al 5% a un ritmo inicial de 50 ml/h (50 mg/h) ajustando la dosis según las respuestas obtenidas. Este tratamiento se mantendrá hasta el control de la hipocalcemia y hasta garantizar unos aportes orales de calcio y vitamina D apropiados.

### Suplementos de vitamina D

La vitamina D también es esencial para nuestros huesos regulando la absorción y excreción de calcio y el proceso de mineralización. Esta vitamina es una auténtica hormona y actúa a distancia modulando el metabolismo óseo de forma directa e interaccionando con otras hormonas. También interviene en otras funciones como la regulación del sistema inmunitario y la diferenciación y proliferación celulares.

La carencia severa y mantenida de vitamina D con valores séricos de 25-OH vitamina D  $< 10$  ng/ml ( $< 25$  nmol/l) produce el raquitismo en los niños y la osteomalacia en los adultos. El déficit de vitamina D también interviene en el desarrollo de OP y en especial en los ancianos se asocia con un aumento de la pérdida de masa ósea, valores inferiores de DMO y un incremento de las fracturas osteoporóticas.

Se consideran valores séricos adecuados de esta vitamina las concentraciones de 25-OH vitamina D  $> 40$  ng/ml ( $> 100$  nmol/l), porque con estos valores se evita el hiperparatiroidismo secundario y, además, la absorción de calcio es óptima. El umbral más aceptado como déficit de vitamina D son los valores  $< 30$  ng/ml ( $< 75$  nmol/l). El déficit de vitamina D se clasifica habitualmente en 3 grados: severa deficiencia para los valores de 25-OH vitamina D  $< 10$  ng/ml; insuficiencia entre 10 y 20 ng/ml, y leve insuficiencia o valores inadecuados entre 20 y 30 ng/ml (tabla 25.1).

Para alcanzar valores de 25-OH vitamina  $> 30$  ng/ml, los adultos necesitan entre 700-800 UI diarias de vitamina D. La principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea por la acción del sol, y las dietas habituales en nuestro país solo aportan 100-200 UI diarias. La prevalencia de deficiencia de vitamina D en España, al igual que en otros países occidentales, es muy elevada y está presente en más del 60% de la población adulta y en cerca del 80% de los ancianos y de los fracturados de cadera.

**TABLA 25-1**  
**Clasificación del estado de vitamina D según los niveles séricos de 25-OH vitamina D**

Valores de vitamina D	25-OH vitamina D		PTH elevada (%)
	ng/ml	nmol/l	
Deseable	> 40	> 100	0
Insuficiencia leve	20-30	50-75	15
Insuficiencia	10-20	25-50	15-30
Deficiencia severa	< 10	< 25	> 30

PTH: parathormona.

### Suplementos de vitamina D en osteoporosis

La eficacia de los suplementos aislados de vitamina D en la reducción de fracturas osteoporóticas es controvertida. Varios metaanálisis indican que suplementos de vitamina D > 700 UI/día, solos o con suplementos de calcio, producen una leve reducción de las fracturas, en especial en las personas institucionalizadas.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con OP, con los diferentes fármacos anabólicos y anticatabólicos, se han administrado suplementos de calcio y vitamina D para mejorar la respuesta de estos fármacos. En estos ensayos se ha observado que los pacientes con déficit de vitamina D presentan menores aumentos de la DMO y una tasa más elevada de fracturas respecto a los pacientes sin hipovitaminosis D.

La evidencia de si los suplementos de vitamina D también son capaces de reducir las caídas es poco consistente, a pesar de que en algunos estudios observacionales y algún metaanálisis se indica que dosis de 700-1.000 UI/día podrían reducir las caídas en un 20%. No se han realizado estudios que demuestren que los suplementos de vitamina D administrados a personas sanas puedan prevenir el desarrollo de OP.

Se recomienda administrar suplementos de vitamina D a los pacientes con OP y valores insuficientes de esta vitamina. Las dosis recomendadas son de 800-1.000 UI/día. A estas dosis, los suplementos de vitamina D carecen de efectos secundarios significativos. Solamente suplementos prolongados > 3.000-4.000 UI/día pueden ocasionar hipercalcemia y, excepcionalmente, hipercalcemia.

En nuestro país, la vitamina D está disponible en diferentes preparados de administración oral, siendo los más utilizados el colecalciferol (vitamina D3) y el calcifediol (25-OH vitamina D). En casos de insuficiencia renal severa se puede administrar calcitriol (1-25-OH vitamina D) a dosis de 0,25-1 µg/día o alfacalcidol (1α-OH vitamina D) a dosis de 0,5-1 µg/día. En España no están comercializados preparados parenterales, pero se pueden obtener a través de medicación extranjera.

### Suplementos de vitamina en osteomalacia

La mayoría de los casos de raquitismo y de osteomalacia se deben a la deficiencia de vitamina D y se recomienda inicialmente administrar grandes cantidades de esta vitamina, entre 30.000-100.000 UI semanales durante 2 meses. Periódicamente se controlarán los valores de calcio sérico y urinario, fosfato, fosfatasa alcalina y 25-OH vitamina D con el fin de comprobar

la mejoría de las alteraciones y detectar efectos adversos potenciales como hipercalcemia o hipercalcemia. Una vez normalizados los valores de vitamina D se continuará su administración a dosis fisiológica, para evitar las recaídas.

El raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I, enfermedad genética autosómica recesiva, que se caracteriza por ausencia de la enzima 1-alfa-hidroxilasa renal, encargada de convertir la 25-OH vitamina D en 1-25-OH vitamina D, se corrige con suplementos fisiológicos de calcitriol. Más difícil de controlar es el raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II o raquitismo resistente al calcitriol. En esta enfermedad hay una alteración genética del receptor de vitamina D y se transmite de forma autosómica dominante, y se requieren dosis muy elevadas de calcitriol para su control.

En todos los casos de raquitismo y/o de osteomalacia por deficiencia de vitamina D se debe asegurar una ingesta adecuada de calcio > 1 g diario.

### Suplementos de fósforo

Los suplementos de fosfato están indicados en los pacientes con raquitismo y osteomalacia hipofosfatémica con valores séricos deficientes de fósforo. Las dosis recomendadas varían de 1 a 4 g diarios repartidos en 3-4 tomas. En la mayoría de estos pacientes hay que administrar además vitamina D y calcio a dosis fisiológicas. Los suplementos de fosfato se administrarán en horarios alejados de los del calcio para mejorar la absorción de cada elemento.

## FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL REMODELADO

### Anticatabólicos o inhibidores de la resorción

#### Estrógenos

El déficit de estrógenos es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de OP y, por esto, durante años se han utilizado para prevenir y tratar la enfermedad. La terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos, solos o asociados a progestágenos, frena la pérdida de masa ósea y reduce las fracturas vertebrales y periféricas. Sin embargo, el estudio prospectivo Women's Health Initiative (WHI) puso de manifiesto una serie de efectos adversos graves como cáncer de mama, enfermedad tromboembólica venosa, cardiopatía isquémica

y accidentes cerebrovasculares que superan los efectos beneficiosos de los estrógenos, como es la reducción de las fracturas y del cáncer de colon.

En la actualidad, la THS no está indicada en la prevención ni en el tratamiento de la OP posmenopáusica y su principal recomendación es el control del síndrome climatérico y durante el menor tiempo posible. Excepcionalmente, valorando de forma individual y consensuada con la paciente el riesgo-beneficio, se puede recomendar la THS en la prevención y tratamiento de la OP posmenopáusica en mujeres jóvenes con amenorrea prolongada o menopausia precoz y alto riesgo de fractura. Los estrógenos se suelen administrar mediante parches o vía oral. En las mujeres que conservan el útero, los estrógenos se asociarán siempre con un progestágeno, al menos durante 12 días al mes, para evitar el desarrollo de cáncer de útero.

La tibolona es una hormona sintética que actúa simultáneamente como estrógeno, progestágeno y andrógeno con actividad específica en los tejidos. Se emplea en el tratamiento de los síntomas del climaterio y tiene un efecto beneficioso sobre el tejido óseo y mamario. Sin embargo, los efectos adversos cardiovasculares observados en un ensayo realizado contraindican su uso en la prevención y tratamiento de la OP.

#### **Moduladores de los receptores estrogénicos**

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) son fármacos que inhiben competitivamente la unión de los estrógenos a sus receptores y tienen acciones agonistas o antagonistas dependiendo de los tipos de receptores del tejido diana. En útero y mama el efecto es antagonista estrogénico sin los efectos adversos de estos en dichos órganos, mientras que en tejido óseo tienen un efecto agonista, es decir, antirresortivo, igual que los estrógenos.

En España disponemos de 2 SERM comercializados para el tratamiento de la OP posmenopáusica, raloxifeno y bazedoxifeno. El raloxifeno se administra a dosis de 60 mg/día y el bazedoxifeno a dosis de 20 mg/día. Ambos frenan la pérdida de masa ósea y reducen las fracturas vertebrales. Ninguno de los 2 disminuye las fracturas de cadera, aunque en estudios *post hoc* en subgrupos seleccionados reducen fracturas periféricas. El perfil lipídico de estos SERM es beneficioso y protector, descendiendo el colesterol total y el unido a proteínas de baja densidad y aumentando el unido a proteínas de alta densidad. También se ha observado una reducción del cáncer de mama invasivo dependiente de hormonas, pero es necesario recordar que no tienen indicación para la prevención del cáncer de mama en nuestro país.

El efecto adverso más grave es la tromboembolia venosa, con un riesgo relativo similar al de la THS, próximo a 3. Otras complicaciones más frecuentes son síntomas climatéricos, calambres y edema periférico en miembros inferiores.

#### **Calcitonina**

Esta hormona polipeptídica es un fármaco histórico que ya no se utiliza en el tratamiento de las enfermedades óseas. La calcitonina inhibe, de forma débil, la resorción ósea, previene la

pérdida de masa ósea y reduce la aparición de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas previamente fracturadas. En un reciente metaanálisis realizado con 13 ensayos clínicos se observó un pequeño incremento de tumores malignos en los pacientes tratados durante más de 6 meses. Estos hallazgos, junto con la disponibilidad de fármacos inhibidores de la resorción más potentes y seguros, han ocasionado que la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) desaconsejen la utilización de la calcitonina en el tratamiento de la OP. Los organismos reguladores indican que solo está justificado el uso de esta hormona en la enfermedad ósea de Paget (EOP), en la prevención de la pérdida de masa ósea secundaria a la inmovilización y en la hipercalcemia tumoral. En estos procesos se administrará, valorando siempre el riesgo-beneficio, durante menos de 3 meses (excepcionalmente hasta 6) y como segunda línea de tratamiento tras intolerancia o ineficacia de otros anticatabólicos.

La calcitonina más utilizada es la de salmón y se puede administrar vía parenteral a dosis de 100 UI/día o intranasal a dosis de 200 UI/día. Hay una formulación oral con similar eficacia que no se ha llegado a comercializar.

#### **Bisfosfonatos**

Los bisfosfonatos (BP) son compuestos sintéticos análogos del pirofosfato inorgánico que inhiben la resorción ósea y se utilizan en el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas desde hace más de 40 años.

Todos los BP comparten una estructura química común, en la que un átomo central de carbono está unido a 2 grupos fosfatos (P-C-P). Esta estructura permite un gran número de variaciones cambiando las cadenas laterales del átomo de carbono o mediante la esterificación de los grupos fosfato. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples BP que tienen en común una gran avidez por unirse a los cristales de hidroxiapatita, especialmente en las zonas de remodelado óseo activo. Sin embargo, a pesar de tener unas características comunes, cada BP tiene sus propias propiedades fisicoquímicas y sus propios perfiles de actividad y seguridad.

La potencia antirresortiva proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común y la presencia de compuestos nitrogenados en las cadenas laterales les confiere una mayor actividad. Los BP con un grupo amino al final de la cadena y los cíclicos con un átomo de N en el anillo son los más activos. Se les clasifica en BP aminados (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato) y no aminados (etidronato, clodronato, tiludronato). En la tabla 25.2 se representan los BP en relación con su potencia (considerando que el etidronato tiene un índice terapéutico de 1).

El mecanismo de acción de los BP es complejo y no perfectamente conocido. Los BP no aminados inhiben a los osteoclastos y a sus progenitores mediante la producción de análogos tóxicos de adenosín-trifosfato. Por el contrario, los BP aminados inhiben la osteoclastogénesis mediante la inhibición de la farnesil-difosfato sintetasa, enzima de la vía de la síntesis de colesterol, suprimiendo el proceso de geranyl-gera-

**TABLA 25-2**  
**Potencia y clasificación de los principales bisfosfonatos disponibles en España**

	Fármacos	Potencia	Administración
Bisfosfonatos no aminados	Etidronato	1	Oral
	Tiludronato	10	Oral
Bisfosfonatos aminados	Alendronato	100	Oral
	Risedronato	1.000-10.000	Oral
	Ibandronato	1.000-10.000	Oral e i.v.
	Pamidronato	100	i.v.
	Zoledronato	> 10.000	i.v.

i.v.: intravenoso.

nilación de las proteínas, lo que provoca una menor actividad del osteoclasto y su acelerada apoptosis. Los BP no solo actúan sobre el osteoclasto, sino que también actúan sobre los osteoblastos y osteocitos estimulando el reclutamiento de nuevos osteoblastos y la síntesis de osteoprotegerina e inhibiendo la apoptosis de los osteocitos.

La absorción oral de los BP es muy baja (2-5%) y disminuye con la presencia de alimentos en el estómago. Por este motivo se recomienda administrarlos en ayunas, a primera hora de la mañana, e ingiriendo al menos 150 ml de agua para favorecer su deglución, su dispersión en la cámara gástrica y su absorción intestinal. Los pacientes no deben tomar alimentos ni otros líquidos diferentes al agua hasta pasados 30 min de la ingesta del BP, para evitar interferencias en la absorción. También es necesario que se administren en bipedestación o sedestación y nunca en decúbito, para evitar el reflujo del fármaco, que puede producir lesiones en la mucosa esofágica.

Una porción de fármaco absorbida se cataboliza y elimina parcialmente a través del riñón de forma rápida y el resto se deposita en el tejido óseo, especialmente en las unidades de remodelado activas, donde permanece durante años. Su eliminación vía renal hace que los BP estén contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave, con aclaramientos de creatinina < 30 ml/min, y que se administren con precaución en los enfermos con aclaramiento entre 30 y 40 ml/min.

Su perfil de seguridad es bueno y los efectos adversos más frecuentes ocurren en el aparato digestivo superior, donde pueden producir esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas y gástricas e incluso se han descrito casos aislados de cáncer esofágico. Otros efectos infrecuentes relacionados con los BP son conjuntivitis, escleritis, uveítis, fibrilación auricular, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de cadera. Las osteonecrosis asépticas mandibulares ocurren principalmente en pacientes oncológicos tratados con dosis altas de BP i.v. y sometidos a manipulaciones dentarias. También se han descrito casos aislados en pacientes osteoporóticos tratados con aminobisfosfonatos orales a dosis habituales. Las fracturas de fémur atípicas diafisarias afectan principalmente a pacientes con OP tratados con BP orales de forma prolongada durante más de 5 años. Por este motivo, algunos autores consideran necesario evitar el uso de BP por períodos más dilatados.

Con la administración de cualquier BP en el tratamiento de los pacientes con OP y/o EOP se aconseja añadir suplementos de calcio y vitamina D. De esta forma se incrementa su capacidad de reducir las fracturas y se evita el descenso de los valores séricos de calcio, con el consiguiente incremento de la secreción de PTH. Este efecto hipocalcémico es más acusado con los BP i.v., que se deben administrar siempre con suplementos de calcio y vitamina D excepto en los casos de hipercalcemia tumoral.

Los BP no se deben administrar a niños, mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

**Etidronato.** Fue el primer BP autorizado para el tratamiento de la OP y de la EOP. Su escasa potencia, el desarrollo de defectos de mineralización cuando se administra de forma continua y la disponibilidad de otros BP más potentes y seguros lo han convertido en un fármaco histórico. En la actualidad no se utiliza, aunque persiste activa su comercialización.

En el tratamiento de la OP se administra a dosis de 400 mg/día durante los primeros 15 días de cada trimestre. A estas dosis es capaz de incrementar la masa ósea y reducir la aparición de fracturas vertebrales. En el tratamiento de los enfermos con EOP se administra a dosis de 400 mg/día durante 6 meses y se obtiene la remisión bioquímica de la enfermedad en menos del 20% de los pacientes tratados.

**Alendronato.** Es uno de los BP orales más utilizados en el tratamiento de la OP posmenopáusica y en la inducida por glucocorticoides, reduciendo las fracturas vertebrales y periféricas, incluidas las de cadera. Habitualmente se administra en dosis de 70 mg/semana y también está disponible en dosis de 10 mg/día.

Aunque en España no tiene indicación en ficha técnica para la OP inducida por glucocorticoides ni para la EOP, también se utiliza en estos procesos debido a que diferentes ensayos han confirmado su eficacia. En Estados Unidos la Food and Drug Administration lo ha aprobado para el tratamiento de la EOP a dosis de 40 mg/día durante 3-6 meses, normalizando los marcadores bioquímicos del remodelado en más del 60% de los pacientes tratados.

Hay asociaciones de este fármaco con vitamina D que aportan en un mismo comprimido 70 mg de alendronato y 5.600 UI de vitamina D, con el objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico de ambos principios activos.

**Risedronato.** Autorizado para el tratamiento de la OP y de la EOP. En el tratamiento de la OP reduce las fracturas vertebra-

les y periféricas, incluida la de cadera. Se puede administrar a dosis de 5 mg/día, 35 mg/semana o 75 mg durante 2 días consecutivos de cada mes. Está indicado para el tratamiento de la OP posmenopáusica, del varón y la inducida por glucocorticoides.

En el tratamiento de la EOP se administra a dosis de 30 mg/día durante 2 meses y se obtienen remisiones bioquímicas en más del 75% de los pacientes tratados.

**Ibandronato.** Es un aminobisfosfonato disponible en comprimidos de 150 mg para administración oral y en ampollas para administración i.v.

Los comprimidos de 150 mg se utilizan para el tratamiento de la OP posmenopáusica y aportan la comodidad de la administración de una única dosis mensual. Reduce las fracturas vertebrales, en especial en las mujeres con DMO baja y fracturas vertebrales previas. No ha demostrado que tenga capacidad para reducir las fracturas de cadera, ni de forma concluyente las fracturas periféricas.

El ibandronato i.v. está disponible en viales de 2, 3 y 6 mg, que se deben diluir en 500 ml de suero salino al 0,9% o en glucosado al 5% y administrar de forma lenta durante más de 1 h. Las dosis de 6 mg están autorizadas para el control de las hipercalcemias tumorales y de las metástasis óseas. Las dosis de 3 mg cada 3 meses también se pueden administrar para el tratamiento de la OP posmenopáusica en pacientes con intolerancia a la vía oral o que prefieren esta vía de administración.

**Tiludronato.** Es un BP oral no aminado autorizado para el tratamiento de la EOP a dosis de 400 mg/día durante 3 meses. Finalizado el período del tratamiento se obtienen remisiones bioquímicas en el 40% de los pacientes tratados, porcentaje que alcanza hasta el 60% al año de inicio del tratamiento. Se prescribe muy poco y ha sido sustituido por otros BP más potentes y eficaces como el risedronato y el zoledronato.

**Pamidronato.** Es un BP i.v. disponible en ampollas de 15, 30, 60 y 90 mg, autorizado para el tratamiento de la EOP y las hipercalcemias tumorales. Cada ampolla se debe diluir en 250 ml de suero salino al 0,9% o en glucosado al 5% y administrar de forma lenta durante 2-4 h.

Para el tratamiento de la EOP no hay una pauta de administración determinada y se recomienda administrar 120-180 mg en cada ciclo. Se puede administrar 30 mg/semana durante 6 semanas consecutivas (180 mg en total) o 60 mg el primer día y repetir una nueva dosis de 60 mg a la semana siguiente (120 mg en total), incluso repetir otra tercera dosis de 60 mg 1 semana después. Produce una rápida mejoría del dolor óseo pagético y una normalización prolongada de los marcadores bioquímicos del remodelado en el 70% de los pacientes tratados.

En los pacientes con hipercalcemia tumoral, no controlada con las medidas habituales de hidratación y furosemida, se recomienda variar la dosis inicial según la intensidad de la hipercalcemia. En hipercalcemias < 12 mg/dl (< 3 mmol/l) administrar 15-30 mg de pamidronato, entre 12 y 14 mg/dl administrar 30-60 mg y en los casos más graves, con calcemias > 14 mg/dl (> 3,5 mmol/l), administrar 60-90 mg. La periodicidad y las dosis de los nuevos ciclos se ajustarán según la evolución.

**Zoledronato.** El ácido zoledrónico es un BP de tercera generación, el más potente de los comercializados en España. Está indicado en el tratamiento de los pacientes con OP (posmenopáusica, del varón e inducida por glucocorticoides), EOP, hipercalcemia tumoral y metástasis óseas.

En el tratamiento de la OP se utiliza a dosis de 5 mg administrados anualmente de forma i.v. diluidos en 100 ml de suero salino al 0,9% o en glucosado al 5% en perfusión lenta durante un tiempo superior a los 30 min. Reduce las fracturas vertebrales, periféricas y de cadera. Incluso en un ensayo realizado en pacientes con fractura de cadera demostró que reduce las refracturas y la mortalidad global de los pacientes por cualquier causa en un 28%.

Respecto a los efectos adversos, destacar que en uno de los primeros ensayos realizados se observó un aumento de la incidencia de fibrilación auricular, que no se ha confirmado posteriormente. Otro efecto secundario significativo, común a todos los BP administrados de forma i.v., es la aparición de un cuadro agudo seudogripal, especialmente con la primera dosis, fácil de controlar con paracetamol.

La duración del tratamiento con este BP para el tratamiento de la OP, como ocurre con todos los BP, no está perfectamente definida y se recomienda un mínimo de 3 ciclos consecutivos anuales, aunque en los estudios de prolongación de los ensayos pivotaes se ha observado un buen perfil de seguridad con su administración anual durante 6 años consecutivos.

En los pacientes con EOP, la administración de 1 dosis única de 5 mg de zoledrónico es más efectiva que el risedronato y el pamidronato y consigue la normalización de los valores séricos de fosfatasa alcalina en el 90% de los pacientes y manteniendo las remisiones bioquímicas alcanzadas durante más de 2 años.

Hay una presentación de zoledrónico en viales de 4 mg indicada según ficha técnica para el tratamiento de la enfermedad metastásica y la hipercalcemia tumoral.

#### **Inhibidores del RANKL: denosumab**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal, inhibidor del RANKL (receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B), que disminuye la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos inhibiendo su formación, activación y supervivencia. Autorizado para el tratamiento de la OP posmenopáusica del varón y la pérdida de masa ósea asociada con la supresión hormonal en varones con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas. Se están realizando ensayos clínicos en la OP inducida por glucocorticoides. Se administra vía subcutánea a dosis de 60 mg/6 meses. Se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal. Hay una presentación de 120 mg/4 semanas indicada para el tratamiento de las metástasis óseas.

Los ensayos realizados han demostrado que reduce las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Su efecto es reversible y la inhibición osteoclástica que produce se reduce según declinan sus valores séricos. Por esto se aconseja que tras su supresión, si el paciente continúa con alto riesgo de fractura, se continúe con otros fármacos para evitar la pérdida de los beneficios obtenidos sobre la masa ósea.

TABLA 25-3

## Principales fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades óseas

	Principio activo	Indicaciones	Administración	Dosis
SERMS	Raloxifeno	Osteoporosis posmenopáusica	Oral	60 mg/día
	Bazedoxifeno	Osteoporosis posmenopáusica	Oral	20 mg/día
Calcitoninas	Calcitonina salmón	Hipercalcemia tumoral. Paget. PMOSI	Inhalada	200 UI/día (3 meses)
		Hipercalcemia tumoral. Paget. PMOSI	Subcutánea	100 UI/día (3 meses)
Bisfosfonatos	Etidronato	Osteoporosis	Oral	400 mg/día (15 días al trimestre)
		Paget	Oral	400 mg/día (6 meses)
	Tiludronato	Paget	Oral	400 mg/día (3 meses)
	Alendronato	Osteoporosis	Oral	10 mg/día o 70 mg/semana
	Risedronato	Osteoporosis	Oral	5 mg/día o 35 mg/semana o 75 mg (2 días/mes)
		Paget	Oral	30 mg/día (2 meses)
	Ibandronato	Osteoporosis	Oral	150 mg (1 día al mes)
		Osteoporosis	i.v.	3 mg (trimestre)
	Pamidronato	Hipercalcemia tumoral. Metástasis	i.v.	2-6 mg (según recidivas)
		Paget. Metástasis.	i.v.	30-90 mg (según recidivas)
Zoledronato	Hipercalcemia tumoral	i.v.	30-90 mg (según recidivas)	
	Osteoporosis	i.v.	5 mg/anual	
PTH-derivados	PTH 1-84	Paget. Metástasis.	i.v.	4-5 mg (según recidivas)
		Hipercalcemia tumoral	i.v.	4-5 mg (según recidivas)
		Osteoporosis	Subcutánea	100 µg (24 meses)
	Teriparatida (1-34 PTH)	Osteoporosis	Subcutánea	20 µg (24 meses)
Sales estroncio	Ranelato estroncio	Osteoporosis	Oral	200 mg/día
Inhibidor RANKL	Denosumab	Osteoporosis	Subcutánea	60 mg/semestre

i.v.: intravenosos; PMOSI: pérdida de masa ósea secundaria a inmovilización; PTH: parathormona.

Los efectos adversos son leves y escasos. Se ha descrito un leve aumento de infecciones cutáneas localizadas en zonas alejadas del lugar de la inyección, casos aislados de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con altas dosis por procesos tumorales y algún caso de fractura de fémur atípica.

La duración del tratamiento con este fármaco no está perfectamente definida. Los ensayos iniciales se están prolongando hasta completar 10 años y en la actualidad se conocen los resultados a los 8 años manteniéndose su eficacia y seguridad. Tampoco hay datos de seguridad sobre el uso concomitante del denosumab junto a otros monoclonales administrados frecuentemente en los procesos reumáticos inflamatorios.

### Fármacos anabólicos u osteoformadores: teriparatida y parathormona

Los anabólicos actúan sobre los osteoblastos produciendo un aumento de la formación ósea aumentando la masa ósea y la resistencia. Para el tratamiento de la OP, en nuestro país están comercializados: la PTH (1-84), que se obtiene mediante ADN recombinante, y la teriparatida, fragmento recombinante 1-34 amino terminal de la PTH. Desde hace 1 año, la PTH no está disponible en el mercado español.

La administración continua de teriparatida o de PTH, como ocurre en el hiperparatiroidismo primario, produce una estimulación osteoclástica y un aumento del remodelado óseo, con un balance neto favorable a la resorción ósea con

la consiguiente pérdida de masa ósea e incremento de fracturas. Por el contrario, la administración de estos anabólicos de forma intermitente a dosis bajas produce un aumento del número y actividad de los osteoblastos con un aumento de la formación.

La teriparatida reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales a las dosis recomendadas de 20 µg/día, administrada subcutáneamente durante un período de 24 meses. La PTH muestra una eficacia similar administrada subcutáneamente a las dosis habituales de 100 µg/día durante 24 meses. Los efectos adversos son poco relevantes y en escasas ocasiones obligan a la supresión del fármaco. Los más habituales son vértigos, parestesias e hipercalciuria. Rara vez producen leves hipercalcemias, que suelen revertir con la supresión de los suplementos de calcio.

Estos osteoformadores, por su forma de administración y elevado coste, se recomiendan en el tratamiento de los pacientes con OP grave (fracturas previas) o múltiples factores de riesgo de fractura o fracaso de respuesta a otros fármacos.

La PTH y sus fragmentos no se deben administrar a niños, embarazadas, adultos jóvenes, ni a pacientes con EOP, neoplasias, metástasis óseas, sometidos a radiación esquelética, insuficiencia renal avanzada o hiperparatiroidismo primario. Tampoco se debe prolongar su administración más de 24 meses debido a que en algunos animales de experimentación se desarrollaron sarcomas óseos. En la tabla 25-3 se resumen

las indicaciones y las dosis habituales de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades metabólicas óseas.

### **Fármacos de acción dual: ranelato de estroncio**

El ranelato de estroncio es el único fármaco con acción anabólica y anticatabólica disponible en la actualidad que incrementa la masa y la resistencia ósea. Indicado en la OP severa posmenopáusica y del varón, reduce fracturas vertebrales y periféricas.

Se administra a dosis de 2 g/día disuelto en un vaso de agua e ingerido alejado de las comidas 2 h o más. Los ensayos clínicos indican que es efectivo incluso durante 8 años de tratamiento. El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva, de escasa trascendencia clínica. Se han observado otros efectos secundarios más graves como un leve aumento de las tromboembolias venosas y aislados casos de hipersensibilidad grave tipo DRESS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos) con fallo multiorgánico, que suelen ser precedidos de reacciones alérgicas cutáneas, por lo que se recomienda su supresión ante la aparición de lesiones habonosas. En un metaanálisis realizado en 2013 se observó un aumento del riesgo de infarto y de cardiopatía isquémica en los pacientes con riesgo cardiovascular previo. Esto ha ori-

ginado una valoración del beneficio-riesgo y una restricción de uso como medicamento de diagnóstico hospitalario por la AEMPS. Según los organismos reguladores, el ranelato de estroncio está contraindicado en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular o hipertensión arterial no controlada. Solo se debe administrar a pacientes con OP grave y alto riesgo de fractura que no puedan utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. Además, la decisión de utilizar este fármaco la debe realizar un médico con experiencia en el tratamiento de la OP, y antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica se debe evaluar el riesgo cardiovascular y, según esto, valorar la pertinencia de iniciar o continuar con el tratamiento.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Bijlsma JWJ. EULAR: Textbook on Rheumatic Diseases, 1st ed. London, BMJ Group, 2012.
- García Vadillo JA. Suplementos de calcio y vitamina D ¿para todos? *Pros. Reumatol Clin* 2011; 7 Supl 2: S32-9.
- Rosen CJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 8th ed. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2013.
- Villa LF. *Medimecum* 2013. Guía de Terapia Farmacológica, 18.ª ed. Madrid, Adis International, 2013.

## TERAPIA INTRAARTICULAR Y BLOQUEOS

J. VIDAL FUENTES



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## NORMAS DE APLICACIÓN

FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN  
INTRAARTICULAR

Glucocorticoides

Ácido hialurónico

Isótopos radiactivos

## OTROS TRATAMIENTOS INTRAARTICULARES

## BLOQUEOS NERVIOSOS

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La administración intraarticular o en tejidos blandos, mediante técnicas de infiltración, de glucocorticoides (GC), de anestésicos locales (o ambos), de ácido hialurónico (AH), de toxina botulínica y de isótopos radioactivos constituye una de las modalidades terapéuticas de las enfermedades del aparato locomotor y la reumatología. Otros productos, como el ozono, el plasma concentrado de plaquetas o la terapia de células madre, son controvertidos o tienen una evidencia limitada.

La administración farmacológica local puede ser un tratamiento de elección, complementario o alternativo. La mayoría de las veces formará parte del tratamiento global del paciente y de su enfermedad.

Los objetivos del tratamiento local son aliviar o suprimir la inflamación y sus manifestaciones clínicas, prevenir o recuperar la limitación funcional, acelerar la evolución favorable del proceso, evitar secuelas y alteraciones estructurales y disminuir o eliminar la necesidad de tratamientos más agresivos, con efectos secundarios o contraindicados.

En el posicionamiento y eficacia de estas terapias son fundamentales 3 aspectos: *a)* el conocimiento de las técnicas a realizar; *b)* los fármacos utilizados, donde reside el potencial terapéutico, y *c)* las indicaciones de cómo deben emplearse.

Las bases para la adecuada utilización de tratamientos intra o periarticulares radican en conocer los mecanismos patogénicos de las enfermedades del aparato locomotor (las respuestas

inflamatorias), la existencia de un diagnóstico previo y preciso de la patología a tratar, la realización de una técnica selectiva de punción/infiltración específica para cada localización anatómica (figs. 26.1A y B) y seguir unas normas de aplicación. El control radioscópico o ecográfico aumenta la precisión y mejora la eficacia de las infiltraciones frente a las técnicas a ciegas, en las que la aguja se sitúa correctamente entre el 50 y el 90% de las ocasiones dependiendo de la articulación.

Finalmente es importante atenerse a las indicaciones y contraindicaciones y elegir el fármaco adecuado para cada situación.

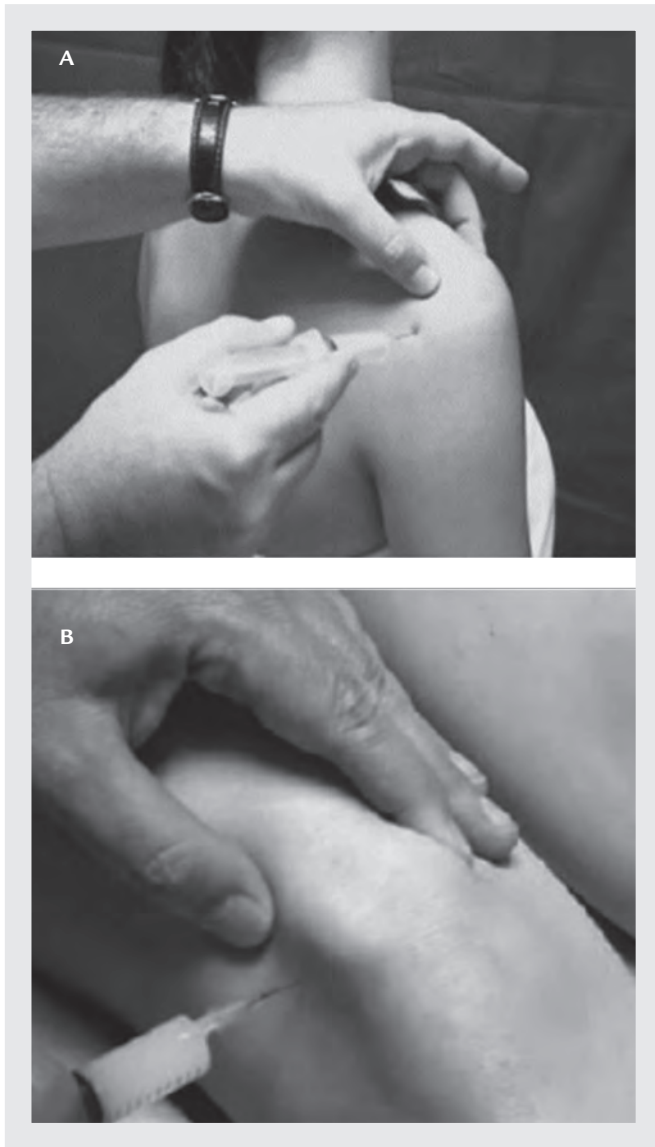
## NORMAS DE APLICACIÓN

Debe utilizarse material estéril desechable cerciorándose de no estar en período de caducidad: agujas de diferente longitud y calibre, jeringuillas, gasas estériles, paños estériles de campo quirúrgico, si son necesarios, guantes de protección o estériles y antisépticos (alcohol de 70°, povidona yodada).

La técnica debe ser realizada por personal entrenado, tener el material preparado, poseer conocimiento anatómico de las regiones a infiltrar, adoptar una posición cómoda, utilizar la vía de acceso más adecuada a cada articulación y mantener una rigurosa asepsia.

En zonas muy dolorosas se recomienda anestésiar los planos superficiales o utilizar *spray* de cloroetilo, introducir la aguja de manera suave sin realizar movimientos extempo-





**FIGURA 26-1** ■ A) Articulación glenohumeral, vía posterior. Brazo en posición neutra. Punto de entrada 1 cm por debajo del borde externo de la espina posterior de la escápula. Dirección de la aguja perpendicular al plano cutáneo para la infiltración intraarticular y ligeramente lateral para el manguito de los rotadores. Aguja 40/8 verde. B) Articulación de la rodilla, vía lateral subrotuliana. Paciente en decúbito supino, rodilla en extensión, empujando la rótula hacia la cara externa de la rodilla, presionando la bolsa suprarrotuliana. Punto de entrada por debajo del alerón externo de la rótula en el plano de la interlínea femorotibial. Dirección de la aguja perpendicular a la piel y paralela a la rótula. Aguja 40/8 verde.

ráneos o multidireccionales ni vencer resistencias inesperadas.

Antes de inyectar cerciorarse, mediante aspiración, de que no se está en vía vascular y en cavidad articular aspirar antes todo el líquido sinovial que pueda haber.

Se debe administrar un volumen no superior al que admite cada articulación: 0,5 ml en articulaciones pequeñas, 3 ml en articulaciones medianas y 5-10 ml en articulaciones grandes.

Si se infiltra próximo a tejido nervioso preguntar al paciente si nota parestesias o dolores lancinantes, para evitar lesiones de este.

Recomendar el reposo de la articulación durante las 24-48 h siguientes a la infiltración.

## FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR

### Glucocorticoides

Se utilizan formulaciones retardadas o de depósito, en forma de ésteres en suspensión cristalina, que les confieren una menor solubilidad y una mayor persistencia local y duración de efecto. Hay diversos análogos sintéticos con potencia diferente (tabla 26.1). Hexacetónido de triamcinolona posee la vida media más prolongada de todos, aunque las diferencias en eficacia clínica entre ellos posiblemente sean poco relevantes.

Su presencia en líquido sinovial se prolonga hasta 2 semanas y en tejido sinovial hasta 6 semanas en los compuestos menos solubles. En las infiltraciones locales con GC siempre existe paso a la circulación sistémica, potencialmente inductora de efectos indeseables. Entre las 2 y 48 h tras la administración intraarticular se produce un pico plasmático proporcional a la dosis empleada y se observa una inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal de 7-14 días de duración.

Las infiltraciones locales con GC están indicadas en enfermedades articulares inflamatorias o degenerativas y enfermedades de partes blandas —tendinitis, bursitis y síndrome miofascial—, con eficacia buena o muy buena a corto y medio plazo dependiendo de la patología.

En cuanto a las enfermedades inflamatorias, en la artritis reumatoide (AR) es posible obtener una mejoría en el 80% de los casos de duración variable; en las espondiloartritis son eficaces tanto en la inflamación articular como de las entesis; también en pacientes con artritis idiopática juvenil, especialmente en las formas oligoarticulares, donde es un tratamiento de elección, y en las artritis por microcristales son una alternativa a los tratamientos sistémicos.

En la artrosis, la respuesta clínica generalmente es de corta duración, pero no hay evidencia de que las infiltraciones repetidas de GC empeoren el curso natural de la enfermedad. Experiencias recientes con dosis farmacológicas han objetivado una disminución en la severidad de las lesiones artrósicas y en la formación de osteofitos.

Las pautas de utilización, relativamente arbitrarias, recomiendan espaciar las infiltraciones entre 1 semana y 1-2 meses, no infiltrar la misma articulación más de 4 veces al año ni más de 2 veces consecutivas si son ineficaces y no infiltrar más de 3 articulaciones en una misma sesión. Se recomienda su utilización conjunta con anestésicos locales de vida media larga, como la bupivacaína o la ropivacaína, por su efecto analgésico inmediato que ayuda a detectar el origen del dolor y su efecto terapéutico adicional prolongado.

**TABLA 26-1**  
**Preparados de corticoides y posología**

	Hidrocortisona	Metilprednisolona 40 mg/ml	Triamcinolon acetato 40 mg/ml	Parametasona acetato 10 mg/ml <sup>a</sup>	Betametasona acetato 6 mg/ml <sup>b</sup>
Potencia glucocorticoide	1	5	5	10	30
Potencia mineralocorticoide	1	0	0	0	0
Articulaciones grandes <sup>c</sup>		20-40 mg	20-40 mg	10-20 mg	4-6 mg
Articulaciones medianas <sup>d</sup>		10-20 mg	10-20 mg	5-10 mg	2-3 mg
Articulaciones pequeñas		5-10 mg	5-10 mg	2,5-5 mg	1-1,5 mg

<sup>a</sup>Disponible también como acetato y fosfato de parametasona (15 y 5 mg/ml en mezcla).

<sup>b</sup>Disponible también como acetato y fosfato de betametasona (3 y 3 mg/ml en mezcla) y como fosfato de betametasona 5,3 mg/ml.

<sup>c</sup>Cadera, rodilla, hombro.

<sup>d</sup>Codo, muñeca, tobillo.

Los efectos adversos son infrecuentes, pero deben tenerse en cuenta, bien por su potencial deletéreo o por la inquietud que pueden ocasionar al paciente. La infección articular es la más grave, se presenta en menos de 1 de cada 10.000 infiltraciones y suele manifestarse clínicamente a partir de las 48 h, por lo que permite su diferenciación con la sinovitis por microcristales de corticoides, que se produce entre el 1 y el 3% de los procedimientos y aparece las primeras 48 h tras la infiltración. La atrofia de piel y tejidos blandos puede provocarse si hay extravasación del corticoide o en infiltraciones muy superficiales. Otros efectos infrecuentes descritos son la osteonecrosis, el deterioro articular, la artropatíaseudoneuropática, las calcificaciones por hidroxipatita y las metrorragias, incluso en mujeres posmenopáusicas, por mecanismo no conocido.

Las infiltraciones con GC están contraindicadas si hay hipersensibilidad a cualquiera de los productos a infiltrar, en los trastornos de la coagulación (relativa), en presencia o sospecha de infección articular, infecciones cutáneas próximas al sitio de punción o infecciones sistémicas. No es adecuado realizar infiltraciones repetidas sin beneficio clínico o cuando no hay un diagnóstico preciso de la patología.

### Ácido hialurónico

El AH desempeña un papel crítico en la articulación contribuyendo a su homeostasis y mantenimiento de la función por sus propiedades viscoelásticas, antinociceptivas, antiinflamatorias y autorreguladoras. En la artrosis, la concentración de AH en líquido sinovial y su peso molecular están disminuidos. El concepto de viscosuplementación se refiere a la administración intraarticular de AH con la finalidad de restaurar su concentración y calidad.

Hay 3 tipos de AH: de bajo peso molecular (0,5-1,2 millones de Dalton), intermedio y de alto peso molecular (6 millones de Dalton), este último similar al del líquido sinovial normal. Hay algunos datos que apoyan mayor eficacia con mayor peso molecular, aunque no hay estudios comparativos directos.

La respuesta clínica se difiere entre 2 y 6 semanas y se prolonga hasta 6-12 meses. Es posible realizar ciclos repetidos de tratamiento y algunos datos sugieren un efecto condroprotector. Su utilización es bastante segura: pueden aparecer reac-

ciones inflamatorias locales en el 3% de las ocasiones —generalmente autolimitadas—, aunque también se han descrito reacciones severas que pueden precisar tratamientos activos, como el lavado articular.

La evidencia científica actual sugiere que la viscosuplementación puede ser más eficaz que el placebo; sin embargo, las diferencias no parecen ser clínicamente significativas.

### Isótopos radiactivos

Ciertos isótopos radiactivos (oro<sup>198</sup>, erbio<sup>169</sup>, renio<sup>186</sup>, itrio<sup>90</sup> y disprosio<sup>165</sup>) administrados intraarticularmente son capaces de producir una destrucción de las capas superficiales de la sinovial inflamada, lo que se denomina sinovectomía o sinoviortesis isotópica. Las ventajas de estos procedimientos se sustentan en una eficacia clínica similar a la sinovectomía quirúrgica, con una técnica sencilla con mínimo traumatismo local, sin necesidad de hospitalización o tratamiento rehabilitador posterior y su bajo coste. La principal desventaja radica en la dificultad en la obtención y disponibilidad de los fármacos radiactivos.

La patología subsidiaria de este tipo de tratamientos incluye la enfermedad articular inflamatoria de evolución crónica persistente, ocasionalmente casos de artrosis con componente inflamatorio, hemartros recidivante y sinovitis vellonodular pigmentada como complemento a la resección quirúrgica.

## OTROS TRATAMIENTOS INTRAARTICULARES

- Lavado articular: consiste en la introducción de suero fisiológico de forma continua mediante un sistema de 2 vías, con la finalidad de distender la cápsula articular y eliminar detritus y sustancias nocivas; se ha utilizado en la artrosis sintomática con resultados dudosos. El lavado con 100 ml de suero salino durante 3 días consecutivos es beneficioso en la artritis séptica, comparado con un grupo control.
- Ozono (O<sub>3</sub>). El ozono médico es una mezcla (95% de O<sub>2</sub> y 5% de O<sub>3</sub>) utilizada en varias concentraciones y administrada por diferentes vías. Se suele utilizar en

concentraciones de 15-25 µg con volúmenes de 5-10 cm y la administración suele ser dolorosa. Su acción antiinflamatoria y analgésica se debe a la inhibición de prostaglandinas, la liberación de endorfinas y la liberación de antagonistas de citocinas proinflamatorias. Activa mecanismos antioxidantes endógenos y produce una metabolización de radicales libres, frenando el proceso oxidativo responsable de la destrucción celular, y posee un efecto antibacteriano. No hay estudios controlados en patología articular, solo series de casos, por lo que su eficacia real es desconocida. Sí hay estudios controlados, aunque de calidad moderada, de su administración intradiscal o paralumbar en patología vertebral, donde parece haber un beneficio frente al tratamiento control.

- Plasma rico en plaquetas (PRP). Consiste en una fracción de plasma centrifugado que contiene una concentración de plaquetas superior a la de sangre periférica. Debe su interés terapéutico al papel de las plaquetas en los procesos de curación y reparación del daño tisular, relacionado con los numerosos factores de crecimiento presentes en sus gránulos α. El PRP, en general, procede de 20-30 ml de sangre periférica, de la que se obtiene una alícuota plasmática de 2-3 ml con concentraciones de alrededor de  $1 \times 10^6$  plaquetas/ml. Las dosis y regímenes de administración varían en función de la dolencia a tratar. La evidencia disponible sobre su eficacia es de baja calidad, procede fundamentalmente de estudios abiertos en patología de partes blandas (tendinopatías del hombro, codo, rodilla y fascitis plantar) y en patología articular degenerativa, con resultados positivos de valor limitado. Su seguridad es buena con escasos efectos secundarios.
- Toxina botulínica. Es un potente inhibidor no reversible de la liberación de acetilcolina en la placa motora y su principal indicación es en el tratamiento de la espasticidad y las distonías. En los últimos años se ha acumulado evidencia de su efecto beneficioso en el tratamiento del dolor de diferentes causas. En este sentido, su mecanismo de acción parece deberse a la inhibición de la liberación de neurotransmisores de las fibras nociceptivas de la medula espinal. Hay estudios controlados en epicondilitis, con eficacia, y en el síndrome miofascial, con resultados contradictorios. También hay evidencia moderada en dolor neuropático periférico, mediante administración subcutánea, y estudios no controlados de administración intraarticular en la artrosis, con eficacia en casos refractarios. Su uso compasivo podría estar justificado en este tipo de situaciones.

## BLOQUEOS NERVIOSOS

Dada la complejidad de los mecanismos del dolor, uno de los objetivos del tratamiento, tanto del dolor de origen neuropático como nociceptivo, es inhibir, modular o disminuir la transmisión dolorosa por diferentes mecanismos y en diferentes niveles de la vía nociceptiva. Una forma de conseguirlo

es mediante técnicas de bloqueo que actúan sobre las vías nerviosas. Son procedimientos de carácter intervencionista, aunque mínimamente invasivos.

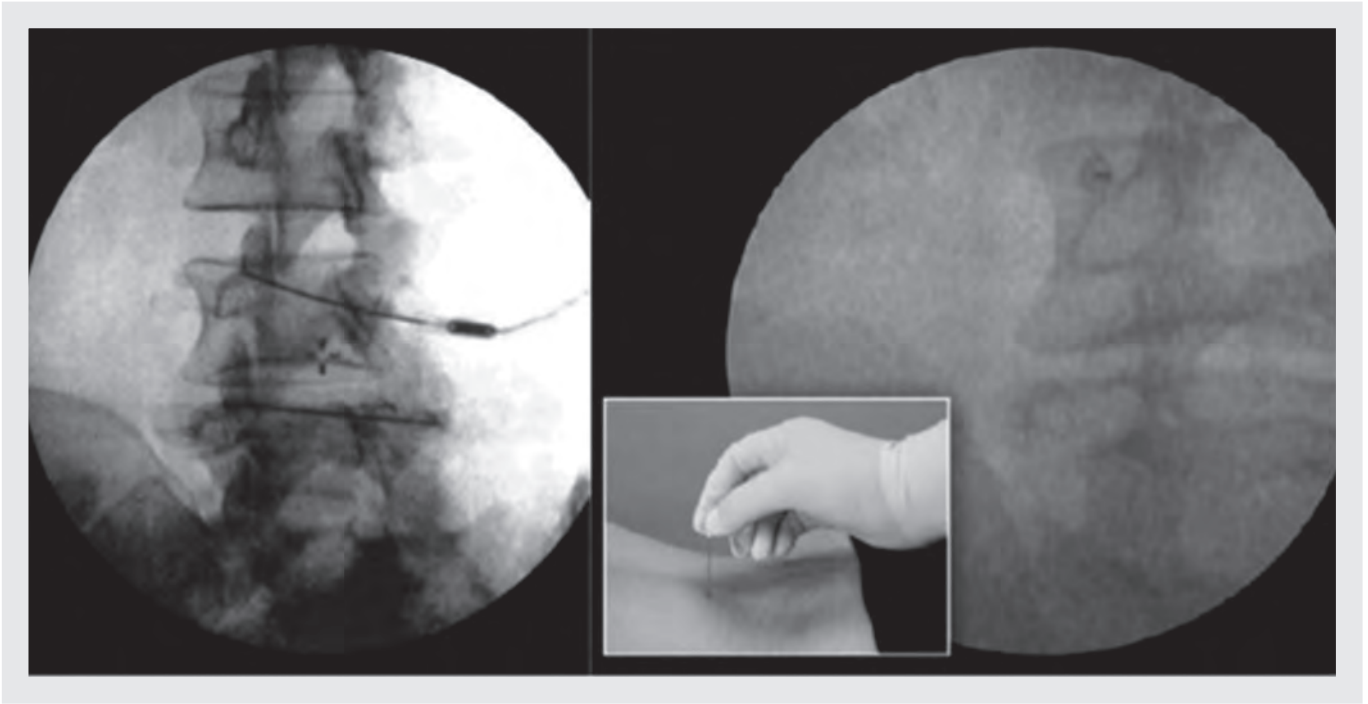
Los bloqueos pueden realizarse en articulaciones, en músculos en los síndromes miofasciales, en el sistema nervioso periférico: nervios somáticos o ganglios del sistema nervioso simpático, o en el sistema nervioso central, fundamentalmente, a nivel espinal epidural. Según su duración se clasifican en transitorios o no neurolíticos (anestésicos, radiofrecuencia pulsada) y permanentes o neurolíticos (alcohol, fenol, radiofrecuencia [RF], cirugía).

Los anestésicos locales de duración prolongada, bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína, son los principales fármacos utilizados en estos procedimientos. No solo ejercen un efecto anestésico transitorio, sino también un efecto analgésico prolongado por fenómenos de desensibilización periférica y central. Es necesario conocer su farmacología para una correcta utilización, ya que suelen emplearse a dosis elevadas.

Los bloqueos pueden ser terapéuticos, diagnósticos o pronósticos, dependiendo del objetivo que se persigue. Los diagnósticos pretenden identificar la estructura responsable del dolor, para ello se administran anestésicos locales en la estructura articular a estudio, en las terminaciones nerviosas sensitivas responsables de su inervación o bien en un músculo determinado. El alivio del dolor durante al menos el tiempo de efecto del anestésico permitiría identificar su estructura responsable. Los bloqueos diagnósticos también son pronósticos al predecir, si son positivos, la futura eficacia de bloqueos terapéuticos de carácter no neurolítico o neurolítico. Los bloqueos diagnósticos y pronósticos tienen mayor fiabilidad cuando se realizan de forma controlada con placebo o con un bloqueo controlado secuencial; en este se realizan 2 bloqueos anestésicos con un intervalo de tiempo, el primero con un anestésico de corta duración, como la lidocaína, y el segundo con un anestésico de larga duración, como la bupivacaína o la ropivacaína; si tenemos una respuesta concordante, el alivio del dolor es de duración proporcional al tipo de anestésico utilizado. Sin embargo, estos procedimientos en la actividad clínica diaria son difíciles de implementar.

La RF es una modalidad de bloqueo que utiliza corriente alterna de baja intensidad y muy alta frecuencia. Es un procedimiento de creciente uso, versátil y con evidencias relevantes en diferentes patologías. En su modalidad convencional (neurolítica) genera calor y da lugar a una termocoagulación del tejido estimulado, generalmente se utiliza para la denervación de estructuras nerviosas sensoriales sin funciones relevantes (nervios facetarios, nervios sacroilíacos, nervios geniculados). En la modalidad pulsada (no neurolítica) se utilizan trenes de impulso que evitan el calentamiento del tejido e inducen fenómenos de neuroplasticidad en el tejido nervioso.

La realización de todas estas técnicas implica un entrenamiento previo, conocer la anatomía de las diferentes estructuras y, en muchas ocasiones, la utilización de control radiológico mediante fluoroscopia o ecográfico, para el correcto posicionamiento de las agujas en las estructuras a infiltrar (fig. 26.2). Es necesario conocer las indicaciones, las contra-



**FIGURA 26-2** ■ Bloqueo facetario lumbar, rama medial. Se visualiza en proyección anteroposterior y oblicua en el plano sagital de unos 10-20°, la cabeza del “Scotty dog”, donde la oreja representa el proceso articular y la nariz la apófisis transversa y el ojo el pedículo. Punto de referencia: la unión entre el proceso articular superior y la apófisis transversa.

indicaciones y las complicaciones, algunas de ellas potencialmente graves, como la infección y la lesión o compresión del sistema nervioso (médula espinal o raíces nerviosas). Por todo ello se hace necesaria la información al paciente y la obtención del consentimiento informado.

A nivel espinal, la evidencia científica ha demostrado que los bloqueos terapéuticos son superiores al placebo: las infiltraciones epidurales, sobre todo cuando hay afectación radicular, pero también en la artrosis, el bloqueo radicular selectivo, las infiltraciones facetarias y la RF de facetas. La RF discal, por el contrario, muestra una evidencia que no parece superior al placebo y la denervación de las articulaciones sacroilíacas no tiene estudios controlados, pero parece eficaz en casos seleccionados.

Diferentes patologías del aparato locomotor se pueden beneficiar de bloqueos en el sistema nervioso periférico, el bloqueo y la RF del nervio supraescapular en el hombro, el bloqueo del simpático cervical y del lumbar en el dolor regional complejo tipo I o el fenómeno de Raynaud por su efecto vasodilatador, el bloqueo y RF de los nervios obturador y femoral y la RF de los nervios geniculados en la artrosis de cadera. Son útiles los bloqueos de los nervios intercostales, occipital, femorocutá-

neo y, en general, de cualquier nervio periférico en casos de dolor neuropático o asociado a su compresión. También los bloqueos musculares son eficaces en los casos de síndrome miofascial, con posibilidades de acceso a músculos profundos —piramidal, ilíaco, psoas, etc.— mediante control radiológico o ecográfico.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 7: 137-69.
- Jabbari B, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins— an evidence-based review. *Pain Med* 2011; 12: 1594-606.
- Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 2012; 15: E115-29.
- Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 468-74.
- Noguera E, Larrea A, Cruz J, Mulero J, Ramos J, Rodríguez M et al. Sinovior-tesis: radiofármacos utilizados, pautas de tratamiento y resultados a largo plazo en diversas articulaciones. *Rev Esp Reumatol* 1981; 8: 81-7.
- Vidal J. Técnicas de infiltración articular y de tejidos blandos. Barcelona, Luzán 5, 2012.



# REHABILITACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

M.T. FLÓREZ GARCÍA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

Definición y objetivos  
Modelo biopsicosocial de salud  
Principales paradigmas  
Profesionales y técnicas

### EJERCICIO TERAPÉUTICO

Definiciones y clasificación  
Eficacia del ejercicio  
Prescripción. Principios básicos

### MEDIOS FÍSICOS

Termoterapia  
Crioterapia

Electroterapia de media y baja frecuencias

Láser

Magnetoterapia

Ondas de choque

Otras modalidades pasivas

### TERAPIA OCUPACIONAL

### ORTESIS

PRODUCTOS DE APOYO (AYUDAS TÉCNICAS)

RESUMEN Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

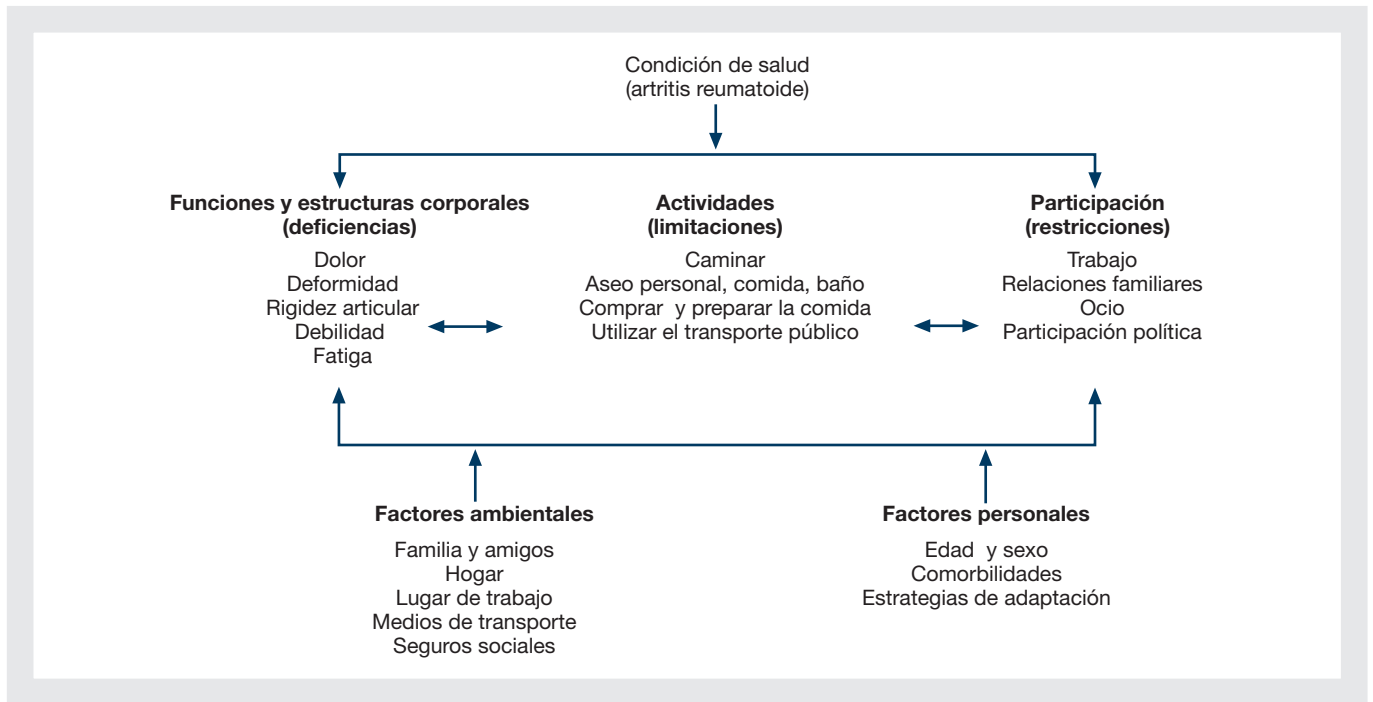
## INTRODUCCIÓN

### Definición y objetivos

La rehabilitación comprende la evaluación, prevención y tratamiento de las limitaciones físicas y funcionales producidas por afectación de los sistemas osteomuscular, neurológico y cardiopulmonar. Su objetivo es conseguir el mayor grado de capacidad funcional, mejorar los síntomas, la calidad de vida y, en casos de graves limitaciones, facilitar la adaptación al entorno. A diferencia de otras disciplinas médicas, cuya principal preocupación es buscar el origen de la enfermedad (etiología) para poder aplicar tratamientos específicos, la rehabilitación se centra sobre todo en analizar y tratar las consecuencias de la enfermedad. Dentro de las enfermedades reumáticas, la rehabilitación tiene un papel esencial en el tratamiento de la patología vertebral, las lesiones de partes blandas (tendinopatías, fascitis, dolor muscular, etc.) y en los procesos osteomusculares relacionados con el envejecimiento. Constituye un complemento importante en el abordaje global de los reumatismos inflamatorios y, además, se ocupa del tratamiento mediante métodos físicos de diversos procesos patológicos y de la reeducación tras cirugía ortopédica.

### Modelo biopsicosocial de salud

Las descripciones diagnósticas incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) no aportan información sobre cómo la enfermedad afecta a las actividades de cada persona, cuál es su pronóstico, qué servicios de salud necesitará o si tendrá limitaciones para el trabajo o la integración social. Para abordar estos aspectos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1980 la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías, que clasifica las consecuencias de la enfermedad en 4 niveles o categorías: patología, déficit, discapacidad y minusvalía. Su aportación fundamental es que ayuda a comprender cómo la enfermedad repercute en el estado de salud y, sobre todo, que podemos actuar a varios niveles para disminuir sus consecuencias. Posteriormente, en 2001, la OMS publicó la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) (disponible a texto completo en <http://www.who.int/classifications/icf/en/>). Este nuevo modelo, más complejo, trata de perfeccionar el anterior e implica un cambio conceptual. Tradicionalmente, salud y discapacidad se han considerado términos excluyentes. La discapacidad se entendía como un estado que empieza donde termina la salud. Sin embargo, la CIF asume que todos podemos experimentar en un momento



**FIGURA 27-1** ■ Modelo de discapacidad según la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud aplicado a la artritis reumatoide. Se muestran las relaciones entre los diferentes apartados.

determinado de nuestra vida un deterioro de la salud y, por tanto, un cierto grado de discapacidad. Así, salud y discapacidad se extienden por igual a lo largo del *continuum* de nuestra vida y no son, por tanto, entidades separadas. El término discapacidad no es una característica de determinados grupos sociales. Define una experiencia humana universal, fruto de la interacción entre el estado de salud y factores personales y ambientales (modelo biopsicosocial). Abarca 3 apartados: *a*) los problemas relacionados con las funciones y estructuras corporales (deficiencias); *b*) las limitaciones o dificultades para realizar actividades, y *c*) las restricciones en la participación e integración social. En la figura 27.1 se muestra un esquema con la aplicación del modelo a la artritis reumatoide.

### Principales paradigmas

Enfocar correctamente la rehabilitación de un paciente exige conocer y adaptarse a 2 paradigmas: medicina centrada en el paciente y medicina basada en evidencias.

#### Medicina centrada en el paciente

Hay que buscar los mejores resultados objetivos (clínicos) y subjetivos (centrándose en lo que el paciente siente, percibe y desea). El profesional debe identificar los problemas, analizar en qué y cómo puede intervenir, explicar sus propuestas al paciente (que participa en la decisión) y, finalmente, evaluar los resultados (objetivos y subjetivos).

#### Medicina basada en evidencias

Debemos localizar y evaluar las mejores evidencias científicas y aplicarlas a los pacientes. La escasez de ensayos clínicos

ha lastrado de cierto empirismo algunos métodos de rehabilitación. Esta situación ha cambiado significativamente en los últimos años. Actualmente disponemos de abundantes datos científicos en los que apoyar nuestras decisiones. En el cuadro 27.1 se enumeran las principales revisiones de la Colaboración Cochrane relacionadas con la rehabilitación en las enfermedades reumáticas.

### Profesionales y técnicas

Para lograr los objetivos de la rehabilitación se precisa un equipo en el que participan diferentes profesionales: médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, técnicos ortopédicos, trabajadores sociales, etc. La rehabilitación se centra fundamentalmente en las técnicas y medidas conservadoras no farmacológicas. Dentro de ellas hay que diferenciar aquellas en las que el paciente adopta un papel activo de las que es un mero receptor pasivo. Las primeras se denominan modalidades activas e incluyen fundamentalmente los programas de ejercicios, la terapia ocupacional y la educación en el autocuidado. La segunda alternativa son las llamadas modalidades pasivas: reposo, medios físicos (termoterapia, electroterapia, láser, magnetoterapia, etc.), terapias manuales (masaje, manipulaciones, etc.) y dispositivos ortopédicos (ayudas técnicas y ortesis). En las patologías del aparato locomotor cada vez hay una mayor evidencia científica de la eficacia de las modalidades activas frente a las pasivas.

Antes de prescribir técnicas específicas de rehabilitación es importante conocer los detalles técnicos y las evidencias científicas acerca de su eficacia. El resto del capítulo se centra en su descripción.

**CUADRO 27-1****Principales revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la rehabilitación de las enfermedades reumáticas****Modalidades pasivas (medios físicos)**

- Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain (2010)
- Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain (2010)
- Electrotherapy for neck pain (2013)
- Manipulation or mobilisation for neck pain (2010)
- Massage for mechanical neck disorder (2012)
- Mechanical traction for neck pain with or without radiculopathy (2010)
- Low level laser therapy for nonspecific low-back pain (2009)
- Massage for low-back pain (2010)
- Spinal manipulative therapy for acute low-back pain (2012)
- Superficial heat or cold for low back pain (2010)
- Traction for low-back pain with or without sciatica (2013)
- Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain (2008)
- Cryotherapy following total knee replacement (2012)
- Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip (2010)
- Thermotherapy for treatment of osteoarthritis (2009)
- Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee (2010)
- Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis (2009)
- Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis (2009)
- Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis (2009)
- Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis (2009)
- Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis (2009)
- Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand (2009)
- Shock wave therapy for lateral elbow pain (2009)
- Deep transverse friction massage for treating tendinitis (2009)

**Modalidades activas (ejercicio terapéutico y educación)**

- Exercise for treating fibromyalgia syndrome (2008)
- Exercises for mechanical neck disorders (2012)
- Patient education for neck pain (2010)
- Back schools for non-specific low-back pain (2010)
- Exercises for prevention of recurrences of low-back pain (2010)
- Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain (2010)
- Individual patient education for low back pain (2010)
- Exercise therapy for patellofemoral pain syndrome (2009)
- Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults (2010)
- Exercise for osteoarthritis of the hip (2009)
- Exercise for osteoarthritis of the knee (2009)
- Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture (2013)
- Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (2011)
- Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis (2008)
- Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in rheumatoid arthritis (2009)
- Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis (2010)
- Patient education for adults with rheumatoid arthritis (2009)
- Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis (2009)
- Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis (2007)

**Ortesis**

- Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain (2010)
- Foot orthoses for patellofemoral pain in adult (2011)
- Patellar taping for patellofemoral pain syndrome in adult (2012)
- Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee (2009)
- Splints and orthosis for treating rheumatoid arthritis (2009)
- Orthotic devices for the treatment of tennis elbow (2009)
- Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain (2008)

**Otros**

- Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults (2009)
- Balneotherapy for osteoarthritis (2008)
- Assistive technology for rheumatoid arthritis (2009)
- Balneotherapy for rheumatoid arthritis (2009)
- Occupational therapy for rheumatoid arthritis (2008)
- Post-operative therapy for metacarpophalangeal arthroplasty (2009)

Entre paréntesis se indica el año de publicación.  
 Disponible en: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) [consultado 9-10-2013].



## CUADRO 27-2

## Principales tipos de ejercicio terapéutico

## Según el componente de la forma física que se intenta mejorar

- Ejercicios aeróbicos (capacidad aeróbica y resistencia)
- Ejercicios anaeróbicos (capacidad anaeróbica)
- Ejercicios de fortalecimiento (fuerza muscular)
- Ejercicios de flexibilidad (flexibilidad)
- Ejercicios de equilibrio (equilibrio)
- Ejercicios de coordinación (coordinación)
- Ejercicios de propiocepción (propiocepción)

## Según el tipo de contracción muscular

- Estáticos (isométricos). No hay cambios en la longitud del músculo
- Dinámicos. La contracción muscular produce movimiento articular
  - Isotónicos. La fuerza de la contracción se mantiene constante
  - Isocinéticos. Se realizan a velocidad angular constante
  - Concéntricos. El músculo se acorta durante la contracción
  - Excéntricos. El músculo se alarga durante la contracción

## Según los músculos implicados

- Analíticos. Se contraen determinados músculos de forma aislada
- Globales. Se contraen simultáneamente varios grupos musculares

## Según la posición de las articulaciones implicadas

- Cadena cinética abierta. El extremo distal está libre
- Cadena cinética cerrada. El extremo distal está fijo

## EJERCICIO TERAPÉUTICO

## Definiciones y clasificación

Actividad física es cualquier movimiento que implique gasto energético (actividades cotidianas, hacer deporte, etc.). El ejercicio físico se define como una actividad física planificada, estructurada y dirigida hacia un objetivo. Hay muchos tipos de ejercicio (cuadro 27.2). Las principales alternativas son el ejercicio aeróbico, el fortalecimiento muscular y los estiramientos.

## Eficacia del ejercicio

Los programas de ejercicios son uno de los tratamientos con mayor potencial y menor riesgo de efectos secundarios.

## Programas de ejercicios frente a tratamiento quirúrgico

Cuando un dolor regional osteomuscular se prolonga en el tiempo, a pesar del tratamiento conservador básico (medicación, fisioterapia, infiltraciones, etc.), se tiende a considerar la posibilidad de cirugía. Sin embargo, en las patologías más prevalentes (dolor lumbar, dolor cervical, dolor de hombro, etc.), los ensayos clínicos que comparan la cirugía frente a un programa de tratamiento conservador bien estructurado, basado principalmente en ejercicios, no observan diferencias en los resultados a medio y largo plazo. En dolor lumbar se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan cirugía y tratamiento conservador. La artrodesis lumbar no muestra mejores resultados que el tratamiento conservador, pero sí se asocia a un riesgo significativo de complicaciones. En dolor cervical, con o sin radiculopatía o mielopatía, los estudios que comparan cirugía frente a tratamiento conservador no han demostrado la superioridad de la opción

quirúrgica. En dolor de hombro, una revisión sistemática que comparó el tratamiento conservador frente a la cirugía en el cuadro clínico más frecuente (síndrome subacromial) tampoco observó diferencias en los resultados a medio y largo plazo.

## Indicaciones

Se resume la información disponible sobre la eficacia del ejercicio en las principales enfermedades reumáticas:

- *Artritis reumatoide*. El ejercicio se considera una terapia básica. Lo ideal parece ser una combinación de ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular adaptados a la situación clínica y al estadio de la enfermedad
- *Espondilitis anquilosante*. Hay evidencias de que los programas de ejercicios mejoran el dolor, la rigidez y la valoración global del paciente de su enfermedad. Estos programas deben incluir actividades para mejorar la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la flexibilidad.
- *Fibromialgia*. Los programas de ejercicios aeróbicos supervisados y los de fortalecimiento muscular mejoran los síntomas y la capacidad física.
- *Artrosis*. La mayor parte de los estudios se han realizado en gonartrosis. Mejoran el dolor, la fuerza muscular y la capacidad funcional. Son eficaces tanto los ejercicios aeróbicos como los de fortalecimiento muscular regionales.
- *Miopatías inflamatorias*. Los ejercicios activos son seguros en todas las fases de la enfermedad y mejoran la forma física.
- *Artritis inflamatorias pediátricas*. Hay suficiente evidencia para recomendar el ejercicio físico adaptándolo a la actividad de la enfermedad.
- *Tendinopatías*. Los programas de ejercicios han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados en las principales tendinopatías intrínsecas: aquilea, rotuliana, de aductores y epicondilitis.
- *Osteoporosis*. Los ejercicios aeróbicos, de fortalecimiento muscular con resistencias y de soporte del peso corporal son eficaces para aumentar la densidad mineral ósea. También se ha demostrado que programas específicos disminuyen el riesgo de caídas en poblaciones de alto riesgo.
- *Dolor cervical*. Hay fuertes evidencias de que los ejercicios dinámicos de fortalecimiento muscular y los ejercicios propioceptivos son eficaces en el dolor crónico o recidivante.
- *Dolor lumbar*. El ejercicio parece ser la única medida preventiva eficaz. No hay evidencias que apoyen la recomendación del ejercicio en la fase aguda o subaguda. En el dolor lumbar crónico, los programas de ejercicios parecen ser más eficaces, a medio-largo plazo, que las modalidades pasivas.
- *Dolor de hombro*. Fortalecer la musculatura escapular y el manguito rotador es eficaz en el síndrome subacromial. En las roturas de espesor completo del manguito

**CUADRO 27-3****Principios básicos del entrenamiento con ejercicios**

- **Sobrecarga y adaptación.** Cuando se realiza un ejercicio con sobrecarga (esfuerzo mayor de lo normal) hay una disminución temporal de la capacidad, pero el sistema se recupera aumentándola a un nivel mayor del valor original. El efecto acumulativo se llama entrenamiento
- **Progresión.** El estímulo del ejercicio debe progresar en el tiempo (intensidad o duración) para seguir mejorando
- **Especificidad.** Las adaptaciones inducidas por el ejercicio son específicas de los músculos y de las capacidades que se sobrecargan
- **Recuperación.** El cuerpo necesita tiempo para la reposición de las reservas y para realizar los procesos adaptativos
- **Reversibilidad.** Los efectos desaparecen lentamente si el programa de ejercicios se interrumpe. Se pueden mantener los efectos con una reducción de la frecuencia
- **Individualidad.** Las respuestas individuales al ejercicio varían. Cada persona tiene una capacidad de recuperación diferente

es útil fortalecer la musculatura indemne y, en casos de roturas masivas del manguito, el deltoides anterior. En la capsulitis retráctil se recomiendan ejercicios de estimulación.

- **Dolor femoropatelar.** Los programas de fortalecimiento de la musculatura regional se consideran la alternativa terapéutica más eficaz.

**Prescripción. Principios básicos**

Para conseguir la máxima eficacia, los programas de ejercicios deben diseñarse con precisión. Hay que definir al menos 4 parámetros: tipo de ejercicio, intensidad relativa del esfuerzo, duración y frecuencia (número de veces a la semana). También es importante conocer los principios básicos de cómo actúa el ejercicio (cuadro 27.3).

**MEDIOS FÍSICOS**

Constituyen una excelente alternativa si se utilizan en las indicaciones con eficacia demostrada o probable e integrados en un enfoque más global de tratamiento. Empleados de forma aislada y en indicaciones dudosas pueden favorecer la pasividad y medicalización del enfermo. Uno de sus grandes atractivos es que, con una adecuada selección de las indicaciones, los efectos secundarios son mínimos.

**Termoterapia**

Es la aplicación de alguna forma de calor local. Según el grado de penetración del calor en los tejidos distinguimos 2 grandes grupos: termoterapia superficial y termoterapia profunda.

**Termoterapia superficial**

El calor penetra unos milímetros y solo alcanza los tejidos superficiales. Hay muchas modalidades: termóforos eléctricos, almohadillas, parafangos, hidroterapia, baños de parafina, lámparas de infrarrojos, etc. Varios ensayos clínicos sugieren

su eficacia en dolor lumbar. En artritis reumatoide se ha mostrado eficaz la combinación de parafina y ejercicios activos de muñeca y mano.

**Termoterapia profunda**

Permite el calentamiento de los tejidos a varios centímetros de profundidad. A este grupo pertenecen la onda corta, la microonda y el ultrasonido.

**Onda corta y microonda.** Son radiaciones electromagnéticas de alta frecuencia. Además de los efectos térmicos parecen tener otros que se atribuyen al componente magnético de la radiación. A corto plazo mejoran el dolor de hombro y el de gonartrosis.

**Ultrasonido.** Es una forma de vibración acústica en frecuencias ultrasónicas, no audibles. Se han publicado numerosos ensayos clínicos de calidad variable. La única patología en que ensayos clínicos de alta calidad sugieren eficacia es en la tendinitis calcificante del hombro. La evidencia es limitada en el síndrome del túnel carpiano y gonartrosis. En patología de partes blandas y artritis inflamatorias, la mayor parte de los estudios ofrecen resultados negativos o contradictorios.

**Crioterapia**

El frío tiene efecto analgésico y antiinflamatorio. Suele utilizarse en la fase aguda del dolor o si existe inflamación. Disponemos de escasos ensayos clínicos.

**Electroterapia de media y baja frecuencias**

Existen muchas variantes: corrientes de Träbert, diadinámicas, interferenciales, etc. Las más utilizadas y con mayor apoyo científico son las corrientes analgésicas tipo TENS (estimulación eléctrica nerviosa transcutánea). Uno de los grandes atractivos de la TENS es que hay aparatos pequeños y fácilmente manejables que permiten el uso domiciliario. Se han publicado varias revisiones Cochrane que apoyan su eficacia en la gonartrosis y en la artritis reumatoide. Los datos en dolor lumbar y cervical no son concluyentes

**Láser**

Los tipos de láser que se utilizan en el aparato locomotor son de baja intensidad, no llegan a calentar los tejidos y solo tienen efectos fotoquímicos. Se han publicado revisiones sistemáticas que sugieren su eficacia en dolor cervical y de hombro, así como un efecto a corto plazo sobre el dolor y la rigidez matutina en artritis reumatoide. No se ha demostrado su utilidad en artrosis.

**Magnetoterapia**

Es el empleo de campos magnéticos con fines terapéuticos. Varios ensayos clínicos observan un alivio sintomático leve-moderado, estadísticamente significativo, en artrosis de rodilla.

**Ondas de choque**

Son un tipo de ondas ultrasónicas de alta intensidad. Los ensayos clínicos apoyan su utilización en tendinitis calcificante de hombro y fascitis plantar. En tendinopatías no calcificantes los resultados no son concluyentes.

### Otras modalidades pasivas

Sobre otras alternativas como la manipulación, la iontoforesis, el masaje, la tracción vertebral, la electroestimulación muscular, etc., también se han publicado numerosos ensayos clínicos, algunos de alta calidad y con resultados positivos.

## TERAPIA OCUPACIONAL

Es la utilización terapéutica de las actividades de autocuidado, trabajo y lúdicas para incrementar la independencia funcional y prevenir la discapacidad. En las enfermedades reumáticas sus objetivos son: *a)* la valoración y reeducación de las actividades básicas (comida, aseo personal, baño, etc.) e instrumentales (tareas domésticas, actividades sociales, etc.); *b)* el entrenamiento en habilidades motoras, de destreza y coordinación; *c)* la educación sobre normas de protección articular y estrategias de conservación de la energía; *d)* la selección, consejo e instrucción en utilización de ayudas técnicas, y *e)* la elaboración de algunas ortesis.

Un metaanálisis de ensayos clínicos con grupo control en artritis reumatoide sugiere que es eficaz para mejorar el dolor y la capacidad funcional.

## ORTESIS

Son dispositivos ortopédicos aplicados externamente a una parte del cuerpo y se utilizan para: *a)* inmovilizar o restringir los movimientos (corsés o férulas de reposo); *b)* alinear, corregir o prevenir una deformidad (ortesis de extensión progresiva de codo, ortesis para el hálux valgus, etc.), o *c)* eliminar, amortiguar o redistribuir la carga sobre un área del cuerpo (plantillas, cuñas en zapato, etc.). Los datos disponibles sugieren su utilidad en diversos problemas ortopédicos de miembros inferiores (pie reumático, fascitis plantar, varo por gonartrosis, metatarsalgia, etc.). Las evidencias acerca de su eficacia en miembros superiores son más limitadas.

## PRODUCTOS DE APOYO (AYUDAS TÉCNICAS)

Son productos, instrumentos, equipos o sistemas técnicos diseñados para prevenir, compensar, mitigar o neutralizar la

deficiencia, la discapacidad o la minusvalía. Las principales indicaciones son facilitar el desplazamiento (bastones, andadores, etc.), el vestido (calzadores largos, ropa adaptada, etc.), la comida (engrosadores de mangos, cubiertos especiales, etc.), baño (esponjas con mango largo, asientos de baño, etc.), el retrete (elevadores del asiento), las tareas domésticas o el trabajo.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

La rehabilitación constituye un elemento esencial en el abordaje global de un gran número de pacientes con enfermedades reumáticas. Las modalidades pasivas no se recomiendan, habitualmente, como terapia única y/o principal y deben integrarse con estrategias activas. Los programas de tratamiento más eficaces son los que combinan un programa de ejercicios, la educación del paciente y la enseñanza de técnicas de autocuidado. Siempre deben establecerse objetivos concretos, que suelen estar incluidos en otros más generales: controlar los síntomas, mejorar la situación funcional y ayudar al paciente a comprender su enfermedad y enfrentarse a ella.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1897-908.
- Dorrestijn O, Stevens M, Winters JC, Van der Meer K, Diercks RL. Conservative or surgical treatment for subacromial impingement syndrome? A systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2009; 18: 652-60.
- Saltychev M, Eskola M, Laimi K. Lumbar fusion compared with conservative treatment in patients with chronic low back pain: a meta-analysis. *Int J Rehabil Res* 2014; 37: 2-8.
- Sánchez I, Ferrero A, Aguilar JJ, Climent JM, Conejero JA, Flórez MT et al. Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. Madrid, Médica Panamericana, 2006.
- Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. *Br J Sports Med* 2013. doi:10.1136/bjsports-2012-091961. [Epub ahead of print].
- Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, Van Tulder MW, Peul W, Koes BW et al. Surgery versus conservative care for neck pain: a systematic review. *Eur Spine J* 2013; 22: 87-95.

# CIRUGÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

A.C. MORENO GARCÍA



## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

### CIRUGÍA PROTÉSICA

Prótesis de cadera

Prótesis de rodilla

Prótesis de hombro

Prótesis de codo

Prótesis de tobillo

Prótesis de muñeca y mano

### ARTROSCOPIA

### CIRUGÍA DE LAS LESIONES CONDRALES

### CIRUGÍA DE PARTES BLANDAS

### CIRUGÍA DE LAS DEFORMIDADES

Mano reumática

Pie reumático

Deformidades de la rodilla

### CIRUGÍA DE LA COLUMNA

Tratamiento del dolor discogénico

Alteraciones del plano sagital en espondilitis anquilosante

La columna cervical en la artritis reumatoide

Cirugía de los aplastamientos vertebrales osteoporóticos

### CIRUGÍA DE LAS INFECCIONES Y TUMORES DEL APARATO LOCOMOTOR

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La cirugía del aparato locomotor ha experimentado un desarrollo importante en las últimas décadas aportando herramientas terapéuticas para el tratamiento de un gran número de patologías. Este capítulo pretende ser un breve resumen en el que se describen las posibilidades que brinda la cirugía para el tratamiento del paciente reumatológico haciendo especial hincapié en las indicaciones y en los resultados esperables.

## CIRUGÍA PROTÉSICA

El tratamiento protésico consiste en la sustitución parcial o total de la articulación por un implante, con el objetivo de mejorar el dolor y la función. Los implantes tienen una duración limitada, que dependerá de factores intrínsecos a este, fundamentalmente el material y par de fricción, y extrínsecos, como la técnica de colocación y las características particula-

res del receptor: edad, enfermedades de base, actividad física. Las indicaciones serán las alteraciones articulares de cualquier causa que comprometan de forma patente la funcionalidad articular y la presencia de dolor no controlable con medidas no quirúrgicas.

### Prótesis de cadera

La sustitución protésica de la cadera puede ser parcial, en el caso de que solo se sustituya el componente femoral, o total, cuando actuamos sobre el componente femoral y acetabular de la cadera. Distinguimos, asimismo, las prótesis cementadas y las no cementadas. Las no cementadas precisan de un hueso de buena calidad que permita un anclaje a presión, por lo que en los casos de osteopenia/osteoporosis se recomienda el uso de las prótesis cementadas. Las superficies de fricción entre el componente femoral y acetabular tienen una gran importancia, ya que de ellas y su desgaste depende en gran medida la supervivencia de la prótesis. Es clásico el par metal en la cabeza femoral con polietileno en el cotilo. Otros pares

de fricción son el metal-metal, la cerámica-polietileno y la cerámica-cerámica.

En el 90% de los casos, la indicación es la artrosis, mientras que la patología inflamatoria representa el 1% de sus indicaciones.

La artroplastia de cadera consigue eliminar el dolor, preservar o recuperar la movilidad y suprimir la deformidad en más del 90% de los pacientes sometidos a esta cirugía, por lo que se considera uno de los logros más destacados de la cirugía ortopédica, realizándose más de 1 millón de artroplastias anuales en todo el mundo. La supervivencia de los implantes supera el 95% a los 10 años y el 80% a los 25 años. El reto actual es conseguir resultados óptimos en pacientes más jóvenes, con mayor demanda funcional y con la necesidad de supervivencia de la prótesis más prolongada. La utilización de vástagos no cementados para el componente femoral está demostrando excelentes resultados en poblaciones jóvenes, con supervivencias del 98% a los 18 años en pacientes menores de 40 años. Se está investigando la utilización de proteína osteogénica para mejorar la osteointegración de los vástagos no cementados. En esta misma línea, la utilización de un recubrimiento de hidroxiapatita ha demostrado un mayor crecimiento óseo en la interfaz hueso-prótesis. En cuanto a los vástagos femorales cementados, el estudio de mayor seguimiento presenta una supervivencia de estos del 81% a los 30 años. A estos resultados se contraponen los de los cótilos cementados, cuya supervivencia es bastante menor, del 63% a los 18 años y del 51% a los 30 años. Hoy en día hay cótilos no cementados cuyos resultados parecen prometedores, con supervivencias del 98% a los 10 años en pacientes con edades inferiores a los 50 años.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas “mini-invasivas”, con el objetivo de disminuir las lesiones sobre las partes blandas y acelerar la recuperación funcional. Estudios comparativos no han demostrado unos mejores resultados clinicofuncionales con este tipo de técnica, a excepción de una más rápida recuperación de la función muscular en algunos de los estudios. Sin embargo, sí existe un riesgo real de colocación inadecuada de los componentes protésicos.

La navegación guiada por ordenador se ha introducido en el campo de la cirugía protésica de la cadera. Esta técnica ha demostrado mejorar la precisión en la colocación de los componentes protésicos. No obstante, estudios a largo plazo no han presentado mejores resultados en términos de supervivencia y función, mientras sí existe un aumento del tiempo quirúrgico y un mayor coste económico.

En pacientes con artritis reumatoide (AR), las supervivencias publicadas de la prótesis total de cadera cementada a los 10 años son del 90%. De estos, el 95% mantiene un resultado clínico satisfactorio a los 10 años, con un 75% de pacientes libres de dolor. En la actualidad, la utilización de prótesis no cementadas, con su supuesta mayor supervivencia, en pacientes con enfermedad inflamatoria es objeto de debate. Los resultados iniciales parecen prometedores, especialmente en lo que se refiere a la utilización de vástagos no cementados, con supervivencias publicadas del 98% a los 10 años. Se ha apuntado la posible interferencia de los tratamientos inmuno-

supresores sobre la osteointegración de este tipo de implantes, pero no hay confirmación clínica al respecto. Sí existen estudios clínicos en los que se demuestra que el tratamiento esteroideo no predispone al aflojamiento protésico. La aparición de luxación de la prótesis sí que ha sido señalada como una complicación más frecuente en este grupo de pacientes, comparados con los intervenidos por artrosis.

La artritis idiopática juvenil afecta con frecuencia a la cadera, con el consiguiente compromiso funcional para la marcha en pacientes jóvenes. El beneficio clínico y funcional del tratamiento protésico en estos pacientes ha sido demostrado por numerosos autores. El desarrollo de pares de fricción más favorables y el uso de métodos de fijación que permitan una mayor supervivencia de los implantes es de especial interés en estas personas que requieren la cirugía en edades tempranas.

En pacientes con espondilitis anquilosante se ha publicado, para prótesis cementadas, una supervivencia del componente femoral del 91% a los 20 años y del 83% a los 30 años, y del componente acetabular del 73% a los 20 años y del 70% a los 30 años. Las calcificaciones heterotópicas pueden comprometer el resultado clínico y funcional de una prótesis de cadera y la espondilitis anquilosante es un factor de riesgo para su aparición, con una incidencia de esta complicación de un 15%, generalmente leve (grados I y II de Brooker). La indometacina (75 mg/día) y el naproxeno (750 mg/día) han demostrado su eficacia preventiva.

### Prótesis de rodilla

La protetización de la rodilla supone la sustitución de las superficies articulares, bien la femorotibial interna o externa aislada (prótesis unicompartmentales), bien la totalidad de la superficie femorotibial, que generalmente se acompaña de la protetización de la patela (prótesis total). Más recientemente se ha introducido la prótesis femoropatelar aislada. Los componentes protésicos pueden fijarse bien por cementación, prótesis cementadas, bien a *press-fit* (a presión) con superficies porosas, prótesis no cementadas.

En función del grado de estabilidad intrínseca del diseño protésico distinguimos las prótesis constreñidas (las de mayor estabilidad), las semiconstreñidas y las no constreñidas. La preservación o no del ligamento cruzado posterior diferencia 2 tipos de implantes, con retención de cruzado y el estabilizado posterior. Recientemente se han desarrollado modelos que presentan rotación en el plano axial buscando un comportamiento más fisiológico del implante, bien por medio de polietilenos móviles o por diseños “*medial pivot*”, en el que se produce una estabilización anteroposterior del componente medial sobre el que rota el componente lateral.

En la actualidad, los buenos resultados clínicos y de supervivencia de la prótesis total de rodilla están fuera de discusión, con supervivencia del 90-95% a los 15 años. El debate actual está en las características técnicas de los implantes que permitan supervivencias mayores. La utilización de implantes no cementados está ofreciendo excelentes resultados en pacientes jóvenes y con altas demandas funcionales. En esta misma línea se están estudiando recubrimientos bioactivos (hidroxiapatita,

proteína osteogénica) y nuevos materiales, como el tantalio, para mejorar la osteointegración de las prótesis no cementadas.

Tres novedades técnicas recientes son la utilización de la cirugía mínimamente invasiva, la navegación guiada por ordenador y los moldes preconformados (fig. 28.1). La primera pretende, por medio de una menor lesión de las partes blandas, conseguir una más pronta recuperación y una mejor función. Los estudios publicados no demuestran beneficios clínicos ni funcionales y sí llaman la atención sobre la mayor dificultad técnica que puede propiciar la aparición de complicaciones. En cuanto a la cirugía guiada por ordenador, hoy en día sabemos que mejora la colocación de los componentes, hecho directamente relacionado con la supervivencia y función postoperatoria. Sin embargo, a medio plazo no hay diferencias clínicas en los estudios prospectivos en marcha. Los moldes preconformados son plantillas de un material sintético realizadas a partir de estudios de resonancia magnética o tomografía computarizada de la articulación, que ayudarán al cirujano en la realización de los cortes óseos necesarios para la correcta implantación de los componentes protésicos.

Los pacientes con AR presentan una serie de características que pueden comprometer la cirugía protésica: la inmunosupresión, la osteopenia, las frecuentes alteraciones de la alineación articular y la laxitud de los tejidos yuxtaarticulares; sin embargo, los resultados publicados son excelentes. Es importante tener un especial cuidado en la prevención de posibles complicaciones infecciosas, que sí son más frecuentes en este grupo de pacientes. En cuanto al manejo de los medicamentos inmunosopresores, los escasos estudios realizados hasta la actualidad recomiendan la supresión temporal de los anti-TNF y los inhibidores de la interleucina 1, mientras que no sería necesaria con el metotrexato y la hidrocloroquina.

En cuanto a la supervivencia del implante, la mayoría de los trabajos presentan supervivencias superiores al 90% a los 10 años y no se encuentran diferencias notables en los estudios comparativos con pacientes con gonartrosis. En este punto hay que destacar que el riesgo relativo de recambio de una prótesis de rodilla es mayor en pacientes con artrosis que en pacientes con AR, siendo superior en la AR la valoración subjetiva de la mejoría clínica.

Un caso especial son los enfermos con artritis idiopática juvenil. El principal problema de este tipo de pacientes es la edad. Se han publicado series cortas y en todas ellas se han obtenido buenos resultados clínicos y funcionales. Se han utilizado implantes, tanto cementados como no cementados. En cuanto a la supervivencia de la prótesis se han descrito supervivencias próximas al 90% a los 10 años.

La prótesis de rodilla unicompartmental está indicada en pacientes con fenómenos artrósicos que afectan a uno solo de los compartimientos femorotibiales. Se trata de una técnica menos agresiva y que permite, de ser necesaria, la colocación posterior de una prótesis total. Pese a unos resultados iniciales poco atractivos, el desarrollo de nuevos diseños, mejores materiales y la selección de los casos a tratar ha hecho de esta técnica una posibilidad a considerar.



**FIGURA 28-1** ■ Molde preconformado de prótesis de rodilla, componente femoral in situ.

### Prótesis de hombro

Los primeros diseños de prótesis de hombro estaban concebidos para el tratamiento de las fracturas complejas de la cabeza humeral. El desarrollo tecnológico y el diseño de nuevos implantes han permitido ampliar sus indicaciones a la patología degenerativa e inflamatoria articular. Distinguimos la hemiartroplastia, en la que solo se protetiza el componente humeral, y la artroplastia total, en la que también se protetiza la glenoides.

Hoy sabemos que la supervivencia, así como los resultados clínicos y funcionales, es superior para la artroplastia total que para la hemiartroplastia, por lo que siempre que sea posible se optará por la prótesis total. La hemiartroplastia queda circunscrita para los casos en los que hay una contraindicación para la protetización de la glenoides por problemas óseos en dicha estructura, en los casos de lesión grave del manguito rotador, en pacientes con alta demanda funcional, en las fracturas y en las osteonecrosis. El componente humeral puede ser cementado o estabilizado a presión y, aunque los estudios biomecánicos y radiológicos favorecen la cementación, no se han observado diferencias clínicas ni funcionales de relevancia entre ambos. La hemiartroplastia mejora el dolor entre un



**FIGURA 28-2** ■ Prótesis invertida de hombro.

75 y un 95% de los casos, dependiendo de los estudios y sus indicaciones.

La prótesis total de hombro proporciona unos resultados equiparables a los de la prótesis de rodilla o cadera, con mejoría de la sintomatología y recuperación funcional en más del 90% de los casos. Al componente humeral anteriormente comentado se suma la prototización de la glenoides. Para ello se utilizan componentes de polietileno cementado, que han demostrado menos aflojamiento que los de base metálica no cementados. Sus indicaciones son toda artropatía glenohumeral incapacitante, en la que hay integridad del manguito rotador, o si existe lesión del mismo, esta es reparable. La supervivencia de las prótesis de hombro a los 10 años es de alrededor del 90% y del 85% a los 15 años. El reto postoperatorio es alcanzar un rango de movilidad funcional, para lo que el tratamiento rehabilitador es crucial.

Cuando hay destrucción del manguito rotador, frecuente en pacientes con patología inflamatoria, la supervivencia de los diseños convencionales y la recuperación funcional no han sido tan positivas. Hoy se recomienda la utilización de implantes invertidos (componente glenoideo convexo, humeral cóncavo) para este tipo de pacientes, en los que la movilidad está basada únicamente en el músculo deltoides (fig. 28.2). En pacientes con destrucción del manguito rotador secundaria a artrosis avanzada, este tipo de prótesis presenta un resultado clínico satisfactorio en el 96% de los casos. En pacientes con AR y lesión del manguito rotador, el uso de la prótesis invertida ha dado buenos resultados clínicos en estudios a 5 años.

### Prótesis de codo

Las indicaciones fundamentales de la prótesis de codo son la artropatía postraumática y la AR. En ambos casos debe existir una desestructuración de la anatomía articular, que conlleva una limitación funcional y un dolor intratable con medidas conservadoras. Dependiendo de la estabilidad del codo y de la situación de las partes blandas elegiremos el tipo de implante.

Las prótesis de codo utilizadas sustituyen las 2 superficies articulares y su fijación se realiza por la cementación del vástago intramedular humeral y cubital. En función de la estabilidad intrínseca del diseño podemos diferenciar prótesis no constreñidas o de resuperficialización y prótesis semiconstreñidas. Son estas últimas las que están indicadas en los pacientes con AR, al acompañarse la destrucción articular de afectación de los ligamentos estabilizadores y de la musculatura. Los resultados clínicos obtenidos son muy satisfactorios, con mejoría del dolor en el 90% de los casos y mejorías en torno a los 40° en la movilidad. En cuanto a la supervivencia, las prótesis semiconstreñidas son las que están proporcionando mejores resultados, con un 86% de buenos y excelentes resultados en pacientes con AR, tras un seguimiento medio de 10 años, con una supervivencia de la prótesis del 92,4%.

### Prótesis de tobillo

Para el tratamiento de las alteraciones graves de la articulación del tobillo, la artrodesis sigue siendo el patrón oro. La artroplastia es todavía una técnica en desarrollo, aunque los modelos actuales de tercera generación han dado solución a muchos de los problemas técnicos de los diseños precedentes. Se trata de un implante semiconstreñido formado por 3 componentes: una base metálica fijada a la tibia, un componente metálico en forma de cóndilo que prototiza al astrágalo y un polietileno interpuesto que puede ser fijo o móvil. Los trabajos más recientes hablan de supervivencias del implante a los 5 años del 90%. En pacientes con AR se ha publicado un 90% de éxitos tras un seguimiento de 8 años.

### Prótesis de muñeca y mano

La indicación principal, y prácticamente única, de la prótesis de muñeca es la AR. La prótesis de muñeca ha de entenderse hoy como una alternativa a la artrodesis en carpos muy deteriorados pero que aún conservan la funcionalidad de los tendones extensores y en los que no hay una pérdida significativa de hueso. Estaría especialmente indicada en pacientes con afectación bilateral en la que la otra muñeca está artrodesada. La prótesis aporta la ventaja de preservar la movilidad, con una fijación estable, pero el aflojamiento de los componentes se produce hasta en un 50% de los pacientes, lo que conlleva una tasa de revisiones de hasta el 35%.

Para el tratamiento protésico de las alteraciones de la articulación trapeciometacarpiana distinguimos las prótesis de interposición de silicona, las prótesis totales y la hemiarthroplastia. Las complicaciones son frecuentes con el uso de implante: 5-20% de subluxación/luxación. Aún hoy, las técnicas clásicas de artrodesis o excisión-interposición ofrecen resultados más consistentes.

La artroplastia de las articulaciones metacarpofalángicas se circunscribe al tratamiento de pacientes con AR. Aunque hay diseños recientes de 2 piezas, la clásica prótesis flexible de silicona de Swanson sigue siendo la más utilizada. Estudios clínicos han demostrado una supervivencia de este tipo de prótesis del 70% a los 15 años, aunque la satisfacción de los pacientes no supera el 40%. La artroplastia de la articulación interfa-

lángica proximal está indicada en secuelas postraumáticas y artrosis. En pacientes con AR, la existencia de alteraciones del equilibrio entre extensores y flexores, con deformidades tipo *boutonnière* o cuello de cisne, compromete los resultados. La prótesis de silicona de Swanson es el estándar, proporciona un alivio del dolor y una función aceptable con un arco medio de movilidad de 40°. En los casos de fracaso, el rescate por medio de una artrodesis es sencillo.

## ARTROSCOPIA

El desarrollo técnico de los equipos nos permite acceder a prácticamente cualquier articulación. Desde el punto de vista terapéutico tienen relevancia la artroscopia de rodilla, hombro, codo, muñeca y tobillo.

La artroscopia de rodilla es la más desarrollada, sus indicaciones principales son las lesiones meniscales y de los ligamentos cruzados. El lavado y “desbridamiento” articular artroscópico en el paciente con gonartrosis leve-moderada se ha considerado tradicionalmente beneficioso. Sin embargo, estudios prospectivos y controlados no han encontrado diferencias significativas frente al placebo, o bien, de existir diferencias estas serían atribuibles al tratamiento de las lesiones meniscales encontradas.

En el hombro, la artroscopia se ha desarrollado especialmente en el tratamiento del síndrome subacromial, y la acromioplastia artroscópica (con o sin reparación del manguito rotador) obtiene excelentes resultados, comparables a la acromioplastia mediante cirugía abierta. En el uso de la artroscopia para el tratamiento del codo y el tobillo hay menos experiencia, y en el campo de la reumatología hay que señalar los resultados positivos de la sinovectomía de codo en pacientes con AR y la utilización del lavado articular y desbridamiento para el tratamiento de alteraciones degenerativas en dichas articulaciones, con resultados más o menos satisfactorios en estudios no controlados.

## CIRUGÍA DE LAS LESIONES CONDRALES

El desarrollo de la ingeniería tisular y la terapia celular ha abierto un campo de estudio para el tratamiento de las lesiones condrales. El tratamiento puede basarse en la estimulación de la médula ósea por medio de microfracturas, en el trasplante tisular o en la utilización de terapia celular con distintas técnicas.

En la actualidad, las microfracturas son el *gold standard* del tratamiento de las lesiones condrales. Consiste en la realización de perforaciones en el hueso subcondral que permiten el paso de células procedentes de la médula ósea, entre ellas células progenitoras. El resultado es la producción de fibrocartilago, un tejido de menos calidad desde el punto de vista biomecánico. Esta técnica se puede realizar por vía artroscópica o abierta.

El trasplante de tejido condral puede ser autólogo o aloinjerto. En el caso del tejido autólogo se implanta según la técnica de mosaicoplastia. Su limitación es la extensión de la lesión, que no debe superar los 2-3 cm<sup>2</sup>. Para lesiones mayores pode-

mos utilizar aloinjertos, siendo la frágil viabilidad del tejido el principal inconveniente.

La terapia celular ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años. El trasplante autólogo de condrocitos fue su inicio, con la ya clásica técnica ACI (*autologous chondrocyte implantation*). Consiste en la aplicación de células autólogas cultivadas a partir de tejido cartilaginoso de la propia rodilla del paciente en la lesión que ha sido previamente recubierta con un parche de periostio. Se han descrito resultados favorables en más del 80% de los casos. Más recientemente se han desarrollado membranas para la implantación de estas células, haciendo la técnica más reproducible y sencilla, con resultados incluso mejores que la ACI tradicional y permitiendo su aplicación por vía artroscópica. Una interesante línea de investigación es la utilización de células pluripotenciales mesenquimales. Hay numerosos ensayos clínicos en marcha que utilizan tanto células autólogas como heterólogas, con diferentes formas de aplicación. En los próximos años conoceremos los resultados de los estudios y podremos valorar la viabilidad de estas técnicas de terapia celular.

## CIRUGÍA DE PARTES BLANDAS

El tratamiento de las lesiones de las partes blandas del aparato locomotor es básicamente conservador (antiinflamatorios, infiltraciones, rehabilitación). En casos muy seleccionados en los que no hay respuesta a este tratamiento podemos plantear la posibilidad quirúrgica como alternativa.

En más del 70% de los casos de hombro doloroso o síndrome subacromial hay una respuesta favorable al tratamiento conservador, en el 20-30% restante puede estar indicado el tratamiento quirúrgico, nunca antes de al menos 6-8 meses de tratamiento conservador. Ya hemos hablado del tratamiento artroscópico del síndrome subacromial. La acromioplastia abierta por vía anterior y la resección del ligamento coracoacromial son las técnicas más utilizadas. Los resultados clínicos son buenos o excelentes en el 90% de los casos, siendo raras las complicaciones.

La epicondilitis responde favorablemente al tratamiento conservador en un 75-90% de las ocasiones. En los casos resistentes puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. La técnica más utilizada consiste en el desbridamiento de la inserción del extensor *carpi radialis brevis* y la decorticación del epicóndilo. Las diferentes publicaciones hablan de hasta un 90% de resultados favorables.

En el caso de la enfermedad de De Quervain, el tratamiento conservador adecuado consigue la mejoría en al menos el 85% de los pacientes. En el 15% restante, la descompresión quirúrgica del primer compartimento extensor dorsal consigue la recuperación en más del 80% de los casos. El dedo en resorte responde la mayoría de las veces a infiltraciones locales; en los casos resistentes, la apertura quirúrgica de la polea A1 resuelve el problema.

El tratamiento quirúrgico de la trocanteritis es excepcional y consiste en la apertura quirúrgica de la fascia lata y el desbridamiento de la bursa trocantérea.



En el síndrome del túnel carpiano, al contrario de las patologías anteriores, el tratamiento conservador fracasa en muchos casos y se hace necesario recurrir al tratamiento quirúrgico. Dados los excelentes resultados de la descompresión quirúrgica, no debemos retrasar su realización más de 4-6 semanas si no obtenemos una respuesta favorable con el tratamiento conservador.

## CIRUGÍA DE LAS DEFORMIDADES

### Mano reumática

Las deformidades de la mano en los pacientes con AR son bien conocidas. La cirugía ofrece algunas posibilidades para el tratamiento de estas alteraciones. La sinovectomía de los extensores es la técnica más utilizada en la mano reumática; proporciona buenos resultados en más del 90% de los pacientes, que persisten al menos 7 años después de su realización; si bien es cierto que se acompaña de una reducción de la movilidad articular y no previene el colapso del carpo ni la luxación distal del cúbito. Sí se ha demostrado un efecto preventivo de esta técnica sobre la rotura de los tendones extensores y su asociación con técnicas de transferencia musculotendinosa reduce la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas. Con todo ello parece conveniente plantear su realización en pacientes con tenosinovitis del dorso del carpo no controlada tras 4-6 meses de tratamiento médico. A esta técnica se suele asociar la exéresis del extremo distal del cúbito, dado el papel que su luxación dorsal tiene en la aparición de roturas tendinosas y su participación como fuente de dolor.

La incidencia de sinovitis en los tendones flexores es menor en el paciente con AR. Sin embargo, su rotura es muy limitante funcionalmente y de difícil reparación. En este sentido es aconsejable la sinovectomía quirúrgica precoz, que ha demostrado buenos resultados en la movilidad y prevención de roturas.

En casos avanzados, en los que hay subluxación e inestabilidad del carpo, puede estar indicada la realización de su realineamiento y estabilización por medio de una artrodesis. Frente a la clásica artrodesis total hay técnicas más conservadoras que intentan preservar cierto grado de movilidad. En este sentido, la fusión radiolunar ha proporcionado buenos resultados, tanto sintomáticos como funcionales, en pacientes con AR.

La rizartrosis es un problema frecuente y en los casos de fracaso del tratamiento conservador hay varias opciones quirúrgicas: exéresis total o parcial del trapecio, con o sin interposición de partes blandas y reconstrucción ligamentosa, la sustitución articular protésica y la artrodesis trapeciometacarpiana.

### Pie reumático

Las alteraciones del pie reumático consisten en la presencia de *hallux valgus*, dedos en martillo y luxación de las articulaciones metatarsofalángicas con metatarsalgia secundaria. La indicación del tratamiento quirúrgico será la presencia de dolor e impotencia funcional que no responde al tratamiento conservador. El objetivo del cirujano será conseguir un antepié mecánicamente balanceado que permita una función ópti-

ma sin dolor. Para el tratamiento del *hallux valgus*, la técnica que ha demostrado mejores resultados en pacientes con AR es la artrodesis de la articulación metatarsofalángica. Para el tratamiento de las articulaciones metatarsofalángicas luxadas de los restantes dedos se recomienda la resección de las cabezas de los metatarsianos. Para las deformidades en martillo, la artrodesis de la interfalángica proximal es la técnica de elección. Con estos procedimientos se obtienen buenos y excelentes resultados en el 95% de los casos con seguimientos superiores a los 6 años.

### Deformidades de la rodilla

Las alteraciones en el eje de carga de la rodilla, tanto en varo como en valgo, favorecen la aparición de fenómenos artrósicos. Para la corrección de estas alteraciones se han descrito diversos tipos de osteotomías. El candidato ideal es el paciente con artrosis unicompartimental no evolucionada (compartimento femorotibial, bien interno o externo), con alteración del eje, sin contractura en flexión, una movilidad de al menos 100°, ligamentos íntegros y que no presenta defectos óseos importantes.

## CIRUGÍA DE LA COLUMNA

### Tratamiento del dolor discogénico

El objetivo de la cirugía será la eliminación del disco como fuente de dolor, la descompresión neurológica y la estabilización intervertebral. La estabilización intervertebral se consigue por medio de una fusión de los elementos posterolaterales o por una artrodesis entre los cuerpos vertebrales (intersomática). La indicación dependerá de la clínica y de la respuesta al tratamiento conservador. Únicamente en los casos de déficit motor progresivo no debe demorarse el tratamiento quirúrgico; en los demás se recomienda completar, al menos, 6 meses de tratamiento conservador. La valoración de los resultados publicados es difícil por la diversidad de las técnicas y la escasez de estudios controlados.

Recientemente se han desarrollado implantes intervertebrales para el tratamiento del dolor discogénico. En este sentido cabe resaltar los estudios realizados por la Cochrane al respecto. En lo que se refiere a la columna cervical, y comparado con el tratamiento clásico de fusión intervertebral, hay evidencia de grado moderado a favor de la artroplastia. En la columna lumbar, los resultados frente a la fusión son ligeramente superiores, pero existe la preocupación de complicaciones a largo plazo.

### Alteraciones del plano sagital en espondilitis anquilosante

La alteración del plano sagital en los pacientes con espondilitis anquilosante puede ser muy limitante y, en casos seleccionados, puede estar indicada la corrección quirúrgica. La osteotomía cervical de extensión proporciona una corrección media de 50°, permitiendo al paciente recuperar la visión frontal. En los casos de desequilibrio anterior secundario a una cifosis

dorsal y/o lumbar, las osteotomías lumbares con hipercorrección permiten restablecer el equilibrio en el plano sagital. El grado de satisfacción y mejoría clínica de estos pacientes tras la cirugía es alto, llegando al 90%.

### La columna cervical en la artritis reumatoide

En pacientes con AR, la afectación de la columna cervical no es infrecuente, pudiendo aparecer una subluxación atlantoaxoidea y una mielopatía cervical secundaria. El tratamiento quirúrgico, por medio de una fijación occipitocervical, proporciona buenos resultados siempre que se realice de forma temprana. Una vez instaurada la mielopatía, los resultados son mucho peores y aumenta la incidencia de complicaciones. El tratamiento quirúrgico estaría indicado en pacientes con subluxación atlantoaxoidea, en los que el diámetro del canal medular es  $\leq 14$  mm, cuando hay una invaginación basilar (migración craneal de la odontoides) de 5 mm o más y siempre que exista una mielopatía cervical.

### Cirugía de los aplastamientos vertebrales osteoporóticos

En la actualidad contamos con 2 técnicas: la vertebroplastia y la cifoplastia. La primera consiste en la inyección percutánea de un cemento acrílico en la vértebra afectada, la segunda en la realización previa de una expansión de esta. Se han publicado numerosas series de casos con excelentes resultados analgésicos, pero los estudios controlados y aleatorizados son escasos y con resultados contradictorios.

## CIRUGÍA DE LAS INFECCIONES Y TUMORES DEL APARATO LOCOMOTOR

El tratamiento curativo de la osteomielitis crónica requiere un abordaje quirúrgico agresivo con un desbridamiento amplio.

En muchos casos este manejo no es posible al poner en peligro la supervivencia del paciente, por lo que desbridamientos menores o incompletos junto con un tratamiento antibiótico supresor son una posibilidad a considerar. En los casos de osteomielitis aguda, el tratamiento antibiótico es el pilar fundamental y generalmente suficiente para su erradicación. En los casos de abscesos o secuestros óseos, el tratamiento quirúrgico será necesario.

En el manejo de la artritis séptica, el drenaje articular es esencial para su tratamiento. Inicialmente, este se puede realizar por medio de la aspiración por aguja y cultivo del líquido obtenido. La utilización posterior del drenaje por medio de artroscopia o artrotomía abierta dependerá de la evolución y será imprescindible en los casos de evolución tórpida.

En el campo de la oncología del aparato locomotor, la cirugía cuenta con un papel importante, que va desde la tipificación del tumor por medio de la biopsia a su tratamiento por la exéresis con conservación del miembro, o la amputación. Las técnicas y abordajes dependerán de la región anatómica y de las características del tumor.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chung KC, Pushman AG. Current concepts in the management of the rheumatoid hand. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 736-47.
- Danoff JR, Moss G, Liabaud B, Geller JA. total knee arthroplasty considerations in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2013; 2013: 185340.
- Phillips FM, Slosar PJ, Youssef JA, Andersson G, Papatheofanis F. Lumbar spine fusion for chronic low back pain due to degenerative disc disease: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38: E409-22.
- Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet* 2012; 380: 1768-77.
- Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E, Trelle S, Juni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD007320.
- Van den Bekerom MP, Geervliet PC, Somford MP, Van den Borne MP, Boer R. Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty for glenohumeral arthritis: a systematic review of the literature at long-term follow-up. *Int J Shoulder Surg* 2013; 7: 110-5.



## Sección 5

# Artritis reumatoide

EDITORA - MERCEDES ALPERI LÓPEZ

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

**29** FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

**30** ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ Y ARTRITIS INDIFERENCIADA

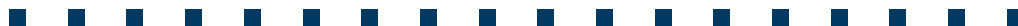
**31** MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA

**32** TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE



# FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

J.L. PABLOS ÁLVAREZ



## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN  
FACTORES ETIOLÓGICOS  
PATOLOGÍA ARTICULAR  
INMUNOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

FACTORES MOLECULARES TERAPÉUTICAMENTE RELEVANTES EN LA SINOVITIS  
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La inflamación crónica de múltiples articulaciones y vainas tendinosas de la membrana sinovial es la característica principal de la artritis reumatoide (AR). La fisiopatología de esta enfermedad se basa en una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria defensivas. Este mecanismo patogénico caracteriza a un grupo amplio de enfermedades, denominadas enfermedades inflamatorias inmunomediadas o autoinmunes, entre las que la AR es una de las más prevalentes.

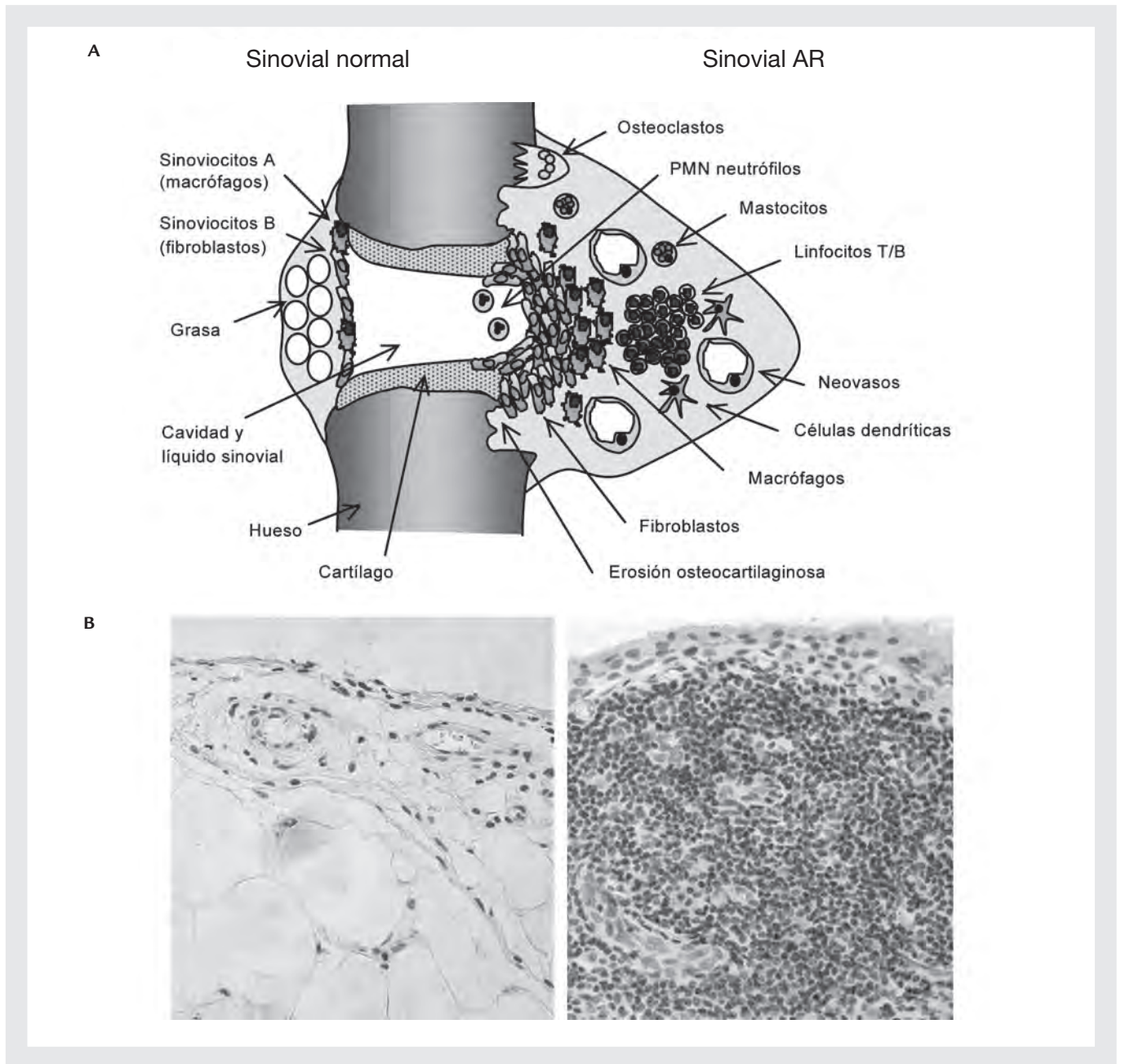
La membrana sinovial es el tejido más específicamente afectado por la AR. Esta membrana está constituida por una delgada capa de tejido conectivo que limita la cavidad articular, ocupada por el líquido sinovial, y que envuelve la articulación a modo de manguito prolongándose hasta el margen de la unión osteocartilaginosa. Se trata de un tejido mesenquimal o conectivo similar a otros en su composición celular, en el que se observan pequeños vasos y una capa celular limitante de la cavidad articular formada por macrófagos y fibroblastos, que en esta localización se denominan sinoviocitos de tipo A o B (fig. 29.1).

Aunque la sinovial es el foco principal de lesión, en la AR se producen cambios sistémicos que implican a todos los compartimientos del sistema inmune, manifestaciones inflamatorias específicas en otros órganos (v. manifestaciones extraarticulares) y alteraciones sistémicas no específicas, consecuencia de la inflamación sistémica (cuadro 29.1).

## FACTORES ETIOLÓGICOS

La AR afecta al 0,5% de los adultos en nuestro país y es más frecuente en mujeres, en una proporción aproximada de 3:1. Su comienzo puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 40-60 años. La incidencia aumenta en familiares (2-3 veces), y en gemelos monocigóticos tiene una concordancia del 20-30%, reflejando un componente genético que sigue un modelo de herencia poligénico. En fumadores, el riesgo de padecer AR es 1,5-2 veces mayor y no hay muchos más datos epidemiológicos que impliquen a otros agentes causales exógenos.

Los agentes infecciosos son la influencia más poderosa que conocemos sobre el desarrollo del sistema inmune y, por ello, han sido los más investigados como potenciales agentes causales. Como resultado se han realizado numerosas observaciones indirectas que relacionan agentes infecciosos, como el virus de Epstein-Barr y otros herpesvirus, el parvovirus B19, los retrovirus, las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*) y las micobacterias, entre otros, con la AR. No hay pruebas epidemiológicas ni microbiológicas sólidas que impliquen causalmente a un agente infeccioso específico con el desarrollo de AR en sujetos predispuestos, lo cual no excluye que la exposición a agentes infecciosos comunes contribuya, de alguna forma, en sujetos genéticamente predispuestos a modelar el sistema inmune, permitiendo el desarrollo de la AR. Alternativamente, también es posible que las diferencias observadas



**FIGURA 29-1** ■ Estructura articular y cambios en la sinovitis reumatoide. A) Esquema de la estructura y elementos celulares presentes en la sinovial normal y cambios patológicos observados en la artritis reumatoide (AR). B) Histopatología de la sinovial normal (izquierda) y reumatoide (derecha). Los cambios son similares a los esquematizados: hiperplasia de la capa limitante de sinoviocitos, infiltración mononuclear masiva con agregados linfoides, neovascularización extensa y crecimiento y ocupación del tejido adiposo observado en la sinovial normal.

en relación con estos agentes sean consecuencia, y no causa, de la AR.

Los factores genéticos identificados incluyen múltiples genes implicados en la respuesta inmune. Los más conocidos son determinados alelos del gen del complejo mayor de histocompatibilidad *HLA-DRB1*, en concreto DR4 y DR1. Ambas variantes alélicas comparten la secuencia de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA) en el dominio funcionalmente implicado en su

función de unión y presentación de antígenos al receptor del linfocito T. Esta secuencia común a los diferentes alelos de *DRB1* asociados a AR se ha denominado epítipo compartido y es la influencia genética más importante en la susceptibilidad a la AR. Su significado funcional sugiere que la presentación antigénica es un factor relevante en su fisiopatología, aunque no se ha demostrado la relación de este epítipo con antígenos específicos relacionados de alguna forma con la AR.

**TABLA 29-1**  
**Genes de susceptibilidad a la artritis reumatoide**

Genes	OR (IC del 95%)	Función
<i>HLA-DRB1</i>	2,8 (2,73-3,03)	Respuesta T (presentación de antígenos)
<i>PTPN22</i>	1,94 (1,81-2,08)	Respuesta T (activación T)
<i>TNFAIP3</i>	1,40 (1,24-1,58)	Respuesta inflamatoria efectora (citocinas/NFκB)
<i>IRF5</i>	1,25 (1,14-1,37)	Inmunidad innata (DC IFN-α)
<i>RBPJ</i>	1,18 (1,12-1,24)	Inmunidad innata (DC)
<i>STAT4</i>	1,16 (1,10-1,23)	Respuesta T (activación T)
<i>TRAF1, C5v</i>	1,13 (1,08-1,18)	Respuesta inflamatoria efectora (TNF/INC)
<i>CD2, CD58</i>	1,13 (1,07-1,19)	Respuesta T (sinapsis inmunológica)
<i>REL</i>	1,13 (1,07-1,18)	Múltiples procesos (NFκB)
<i>FCGR2A</i>	1,13 (1,06-1,21)	Respuesta inflamatoria efectora/inmunidad innata (INC)
<i>SPRED2</i>	1,13 (1,06-1,21)	Desarrollo mieloide
<i>PXK</i>	1,13 (1,04-1,23)	No conocida
<i>BLK</i>	1,12 (1,07-1,18)	Respuesta B
<i>AFF3</i>	1,12 (1,07-1,17)	Desarrollo linfoide
<i>CD28</i>	1,12 (1,06-1,18)	Respuesta T (coestimulación T)
<i>CCR6</i>	1,11 (1,06-1,16)	Tráfico celular (Th17)
<i>PRDM1</i>	1,10 (1,05-1,16)	Respuesta B
<i>CCL21</i>	1,10 (1,05-1,16)	Tráfico celular (homing linfoide)
<i>IL2RB</i>	1,09 (1,03-1,15)	Respuesta T (activación T)
<i>IL2RA</i>	0,92 (0,87-0,97)	Respuesta T (presentación de antígenos)
<i>TAGAP</i>	0,91 (0,87-0,96)	Respuesta T (activación T)
<i>KIF5A, PIP4K2C</i>	0,91 (0,87-0,96)	No conocida
<i>IL2, IL21</i>	0,90 (0,84-0,95)	Respuesta T (activación T)
<i>TNFRSF14</i>	0,89 (0,85-0,94)	Respuesta T
<i>TRAF6</i>	0,88 (0,83-0,94)	Respuesta inflamatoria efectora (citocinas/NFκB)
<i>PTPRC (CD45)</i>	0,88 (0,82-0,94)	Múltiples procesos (estirpe mieloide/linfoide)
<i>CTLA4</i>	0,87 (0,83-0,91)	Respuesta T (activación T)
<i>PRKCQ</i>	0,87 (0,82-0,92)	Respuesta T (activación T)
<i>CD40</i>	0,85 (0,80-0,90)	Respuesta T (coestimulación T)
<i>IL6ST</i>	0,85 (0,78-0,93)	Respuesta inflamatoria efectora (receptor IL-6)

DC: células dendríticas; IC: intervalo de confianza; INC: inmunocomplejos; IFN: interferón; NFκB: factor nuclear κB; OR: *odds ratio*; TNF: factor de necrosis tumoral. Modificada de Stahl et al. Nat Genet 2010 (metaanálisis de estudios casos/controles).

Se conoce más de una treintena de genes cuyas variantes se han asociado a susceptibilidad y/o gravedad de la enfermedad y que, en general, se relacionan con funciones implicadas en la respuesta o activación de los linfocitos T o con elementos relacionados con la regulación de respuestas celulares asociadas a la respuesta inmune e inflamatoria (tabla 29.1).

Aunque la base genética es evidente, aún no es posible aplicarla a la predicción clínica, ya que la mayoría de las variantes aportan un riesgo relativo bajo respecto a la población normal. Por otra parte hay cierta heterogeneidad clínica y podríamos considerar la AR como un síndrome que agrupa diferentes procesos. El subgrupo más claro es el de los pacientes sin autoanticuerpos (AR “seronegativa”), cuya base genética también es diferente. También puede haber heterogeneidad genética, que explicaría que el mismo proceso (AR) puede resultar de la acción de diferentes combinaciones de variantes genéticas (epistasias) o genéticoambientales.

## PATOLOGÍA ARTICULAR

La sinovitis reumatoide se caracteriza por un proceso de infiltración celular y crecimiento hiperplásico de la membrana sinovial. Este proceso se esquematiza y puede observarse

histológicamente en la figura 29.1. Lo más evidente es una gran infiltración por células mononucleares mieloides y linfoides procedentes del torrente circulatorio. Las células más abundantes son, por tanto, los macrófagos y linfocitos T y B y, en menor medida, otras células como mastocitos o células dendríticas. Estas células se organizan en el tejido sinovial de diferentes formas, bien infiltrándolo de forma difusa, bien en forma de grandes agregados perivasculares, que en algunos pacientes muestran una disposición y microestructura similar a la de los folículos linfoides (fig. 29.1B). No se conocen diferencias clínicas importantes asociadas a estos diferentes patrones. Se investiga la relación de los folículos con antígenos y respuestas B locales. Se postula que estos agregados linfoides podrían ser inmunocompetentes, ya que adoptan la misma estructura que los órganos linfoides y contienen todos los elementos necesarios para el desarrollo de una respuesta inmune B específica (centros germinales). Estas estructuras contienen vasos especializados en reclutamiento de linfocitos T y B, denominados vénulas endoteliales altas, células dendríticas y foliculares dendríticas capaces de presentar antígenos, y la misma competencia molecular de los órganos linfoides.

Otro proceso importante es el crecimiento e hiperplasia de los sinoviocitos fibroblásticos, que se acumulan en la zona



**CUADRO 29-1****Efectos sistémicos de la inflamación**

Producción de citocinas de efecto sistémico (IL-6, TNF $\alpha$ , IL1- $\beta$ , adipocitocinas)

- Respuesta hepática de fase aguda (IL-6 dependiente)
  - Hepcidina: anemia de enfermedad crónica
  - PCR/SAA: amiloidosis
  - Cambios en proteínas plasmáticas (fibrinógeno, albúmina, haptoglobina, C3/C4)
- Inmunoactivación T/B inespecífica
  - Hipergammaglobulinemia policlonal
  - Inmunodeficiencia inespecífica (infecciones)
  - Síndromes linfoproliferativos
- Efectos metabólicos y vasculares
  - Cambios en el perfil lipídico
  - Resistencia a insulina
  - Aumento de riesgo cardiovascular (aterotrombótico)
- Efectos óseos sistémicos
  - Osteoporosis
  - Retraso del crecimiento
- Eje hipotálamo-suprarrenal
  - Astenia
  - Cambios anímicos

limitante formando múltiples capas superpuestas, intercaladas por macrófagos, que en sus extremos forman un frente invasivo, denominado *pannus*, que invade el hueso y cartílago adyacentes (fig. 29.1). En el borde de invasión y erosión del hueso se observan células grandes multinucleadas que son osteoclastos maduros y funcionalmente activos. La función atribuida a estos sinoviocitos es la agresión y destrucción del cartílago a través de la síntesis de enzimas que degradan la matriz cartilaginosa, aunque su participación en la patología reumatoide incluye otros procesos. En este medio, estas células producen múltiples factores que contribuyen al reclutamiento y supervivencia de las células linfoides y mieloides que infiltran el tejido, y al desarrollo de neovasos o angiogénesis.

El fenómeno de neoangiogénesis es similar al que acompaña al crecimiento de los tumores y, al igual que en estos, ejercería una función permisiva sobre el crecimiento global del tejido, en este caso la sinovial hiperplásica e infiltrada. El aumento de la vascularización parece necesario para la nutrición y crecimiento del tejido sinovial y, además, proporciona un lecho que favorece la adhesión y reclutamiento de las células que componen el infiltrado sinovial, 2 pilares necesarios para la persistencia de la sinovitis crónica. Sin embargo, el consumo de oxígeno derivado del crecimiento sinovial reumatoide siempre supera el aporte, resultando en una situación de hipoxia crónica a la que diferentes células responden en sentido proangiogénico y también proinflamatorio.

## INMUNOPATOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR se considera una enfermedad autoinmune y, en la mayoría de los pacientes, se detecta una respuesta de autoanti-

cuerpos que reconocen determinados autoantígenos. La generación inapropiada de células B autorreactivas es la alteración del sistema inmune más evidente en estos pacientes, ya que se detectan células B autorreactivas y autoanticuerpos antes de que aparezca la enfermedad. Los más importantes son el denominado factor reumatoide, un autoanticuerpo que reconoce como autoantígeno la región constante (Fc) de la IgG, y los anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP), que reconocen diferentes proteínas en forma citrulinada, en las que se han transformado enzimáticamente (deaminación) sus residuos de arginina en citrulina.

Estas 2 respuestas son bastante específicas y se postula que la formación local o sistémica de inmunocomplejos, su acumulación articular, y la activación local de factores del complemento y de células efectoras, a través de receptores celulares de inmunoglobulinas (Fc $\gamma$ R) o de receptores de factores del complemento (C3/C5aR), son un mecanismo central en la patogenia de la inflamación articular crónica. La activación de estos receptores en macrófagos induciría la producción de citocinas y otros mediadores. Sin embargo hay importantes lagunas en el modelo de los autoanticuerpos: *a)* existe al menos un 20% de pacientes con AR en los que no se detectan; *b)* los autoantígenos no son específicos del tejido articular; *c)* no son consistentes las respuestas T frente a estos autoantígenos; *d)* pueden preceder largo tiempo a la enfermedad y persisten indefinidamente tras la remisión terapéuticamente inducida.

La implicación de respuestas T anormales en la patogenia de la enfermedad tiene también sólidos apoyos. En primer lugar, la importante asociación genética de la AR con alelos del *HLA-DRB1* con el epítipo compartido, relacionado con la presentación antigénica a células T, y con otros genes como *PTPN22*, *STAT4*, *CTLA4*, etc. implicados en la activación de células T (cuadro 29.1). En segundo lugar, la abundancia de células T CD4 de memoria en los infiltrados sinoviales. Las respuestas T anormales no son específicas de los autoantígenos B conocidos (péptidos citrulinados) y se han observado otras de significado peor establecido, como respuestas a proteínas bacterianas de estrés (*heat shock proteins*). Es posible que la interacción T/B necesaria para el desarrollo de respuestas B específicas (autoanticuerpos) no sea dependiente de respuestas T primarias frente al mismo autoantígeno, sino de la cooperación con células T no específicas. Existen pruebas epidemiológicas de una estrecha relación entre la genética (*HLA-DRB1* con epítipo compartido) y agentes ambientales (como el consumo elevado de tabaco) en la predisposición a desarrollar específicamente AR con autoanticuerpos anti-CCP, pero su base inmunopatológica no se conoce.

Los mediadores locales producidos por las abundantes células T sinoviales que contribuirían a la sinovitis son aún controvertidos. Hay varios tipos de respuestas T, según su producción de citocinas, implicadas en diferentes formas de inflamación, principalmente Th1, Th2 y Th17. Tradicionalmente se ha considerado que las células T implicadas en la AR serían Th1 o productoras de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ).

Sin embargo se ha propuesto recientemente que el modelo de células Th17, o productoras de IL-17, se adapta mejor a los datos observados en la AR, donde IL-17 es abundante, aunque no existe una prueba definitiva de la relevancia de esta citocina o de las respuestas Th17 en la AR. Según este modelo, las citocinas T locales activarían la producción de citocinas proinflamatorias efectoras por macrófagos y fibroblastos.

Aunque parece que los elementos de la autoinmunidad específica, autoanticuerpos y células T, podrían ser responsables del proceso de inflamación crónica articular, no hay datos suficientes que permitan conocer qué es lo que inicia el proceso patológico sinovial descrito y su manifestación clínica en el sujeto genéticamente predispuesto. Algunas hipótesis apuntan a factores como el tabaco u otros agentes externos, que actuando sobre el epitelio respiratorio iniciarían respuestas inmunes inapropiadas.

Los procesos patológicos anteriormente citados son dependientes de interacciones celulares complejas, cuyos factores moleculares solo se han identificado parcialmente. La producción local de citocinas por los macrófagos activados puede deberse a anticuerpos, complemento o citocinas procedentes de células T activadas y esta parece suficiente para conducir el proceso inflamatorio crónico. De estos factores macrofágicos, los más potentes y multifuncionales son las citocinas IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa). La exposición de células sinoviales residentes, como sinoviocitos fibroblásticos y células endoteliales, al TNF $\alpha$  es capaz de inducir la activación de cascadas intracelulares de activación transcripcional de la expresión de numerosos genes proinflamatorios como otras citocinas, moléculas de adhesión, quimiocinas, proteasas, etc. Esta cascada induce el reclutamiento celular desde el torrente circulatorio y su acumulación e interacción local. Del efecto de estos factores resulta el crecimiento y supervivencia de este tejido sinovial inflamatorio que, a través de la producción de enzimas que degradan la matriz del cartílago y de la diferenciación de osteoclastos desde células mononucleares precursoras, destruye el hueso y cartílago adyacentes.

Recientemente se ha demostrado que estas respuestas celulares pueden perpetuarse en el tiempo por mecanismos epigenéticos. Los fibroblastos sinoviales expuestos a TNF $\alpha$  modifican la estructura de la cromatina de manera estable en el tiempo, facilitando la interacción de importantes factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, AP1 o STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), responsables de la expresión de múltiples genes proinflamatorios.

## FACTORES MOLECULARES TERAPÉUTICAMENTE RELEVANTES EN LA SINOVITIS

La identificación de factores moleculares críticos en los procesos anteriormente citados ha permitido el desarrollo de fármacos específicos, generalmente más eficaces y menos tóxicos que los tradicionales, que fueron fruto de un desarrollo más empírico. El éxito terapéutico del bloqueo o inhibición farma-

cológica específica de tales factores, o dianas terapéuticas, ha permitido confirmar su relevancia en el proceso patológico. A continuación se resumen las dianas más importantes, validadas por la eficacia de fármacos antagonistas específicos.

En primer lugar, entre los elementos de la inmunidad específica implicados en las respuestas autoinmunes, se han identificado algunas dianas relacionadas con la función de los linfocitos T. Es también posible que fármacos citotóxicos utilizados en la terapia de la AR como metotrexato, azatioprina o leflunomida tengan efectos inmunosupresores T, pero estos no son sus únicos efectos, de manera que su mecanismo de acción más relevante es difícil de identificar. Otra diana T es la activación intracelular dependiente de calcio/calcineurina sobre la que interfieren los fármacos inmunosupresores anticalcineurínicos, como la ciclosporina o el tacrolimus que, aunque no son fármacos de primera elección, han demostrado efectos terapéuticos sobre la AR. Por último, la diana T más específica es la relacionada con la coestimulación o segunda señal de activación T. Esta es mediada por receptores de membrana como CD28, activado por ligandos específicos (CD80/86) presentes en la membrana de las células presentadoras de antígeno, y es necesaria para la activación de los linfocitos T tras la presentación de un antígeno (primera señal). El bloqueo de esta señal mediante una molécula antagonista (CTLA4-Fc o abatacept), que interfiere con la unión de los ligandos al receptor CD28, ha demostrado ser una eficaz terapia de la AR.

Otra diana celular útil en la terapia de la AR es CD20, una molécula de función poco relevante, pero que únicamente se expresa en la superficie de las células B, de manera que la terapia con anticuerpos anti-CD20 resulta citotóxica únicamente para estas células. Esta terapia produce una depleción prolongada de linfocitos B en la sangre y en los tejidos, que se sigue de un descenso moderado en la producción de autoanticuerpos. La eficacia de esta terapia apoya la importancia de las células B e, indirectamente, la de los autoanticuerpos en la patogenia de la AR.

Otras terapias que pretenden interferir con moléculas implicadas en la migración e infiltración celular por células linfoides a la sinovial, como quimiocinas o integrinas, y que han sido utilizadas con éxito en otras enfermedades inflamatorias, hasta ahora no han resultado eficaces en la AR. Entre otros factores solubles o citocinas relacionadas con esta fase de la activación inmune destacan IL-23, IL-17, IL-15 y otras aún en estudio de su potencialidad terapéutica.

Un grupo importante de factores implicados en la artritis crónica son las citocinas producidas por macrófagos (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) o por otras células sinoviales como los fibroblastos (IL-6). Todas tienen efectos pleiotrópicos sobre diferentes células y procesos relacionados con la inflamación sinovial y destrucción tisular (activación endotelial, síntesis de otras citocinas, quimiocinas, metaloproteasas, enzimas implicadas en la producción de otros mediadores como prostanoïdes, óxido nítrico, etc.). Los agentes farmacológicos antagonistas específicos de TNF $\alpha$  o IL-6 son una terapia muy eficaz de la AR. También los antagonistas específicos de IL-1 han demostrado efectos terapéuticos significativos en la AR, aunque menos efi-

caces que los anteriores. Los antagonistas de otras citocinas proinflamatorias como IL-20 o GM-CSF aún se encuentran en fase de estudio.

También hay otras dianas relacionadas con la transmisión de señales intracelulares, generalmente a través de la fosforilación de proteínas (proteincinasas). Numerosos receptores de citocinas comparten estos elementos intracelulares para su función, de manera que el bloqueo con fármacos antagonistas de estas proteincinasas han resultado útiles terapéuticamente. Particularmente, el antagonista de las tirosincinasas de la familia Jak/STAT, tofacitinib, ha demostrado efectos terapéuticos comparables a los antagonistas de citocinas en la AR, y existen otros numerosos fármacos de esta clase en desarrollo.

Por último, la interferencia con el proceso directo de destrucción articular (hueso y cartílago) parece posible desde el punto de vista molecular, aunque aún no ha resultado terapéuticamente exitosa. La erosión ósea es dependiente del desarrollo sinovial de osteoclastos, únicas células capaces de erosionar el hueso. El desarrollo de los osteoclastos es dependiente de la diferenciación en la sinovial de sus precursores mononucleares, presumiblemente reclutados desde la circulación. En esta diferenciación es crítica la activación de un receptor presente en los precursores osteoclasticos, denominado RANK, mediante la unión de su ligando RANKL presente en la membrana, tanto de linfocitos T activados como de fibroblastos sinoviales. El contacto entre estas células y moléculas resulta en la diferenciación y activación de los osteoclastos que erosionan el hueso. Este proceso se puede amplificar por la presencia de otros factores presentes localmente como las citocinas TNF $\alpha$ , IL-6 o de quimiocinas que participan en el reclutamiento y diferenciación de precursores osteoclasticos. De forma natural hay una molécula soluble denominada osteoprotegerina, capaz de interferir con la unión RANK/RANKL, y que puede ser aplicada como fármaco con potencial efecto antierosivo. Un antagonista de

RANKL, denosumab, ha alcanzado su desarrollo terapéutico en otras enfermedades como la osteoporosis.

La destrucción del cartílago depende de la síntesis y acción local de numerosas enzimas metaloproteasas, colagenasas y agregasas, que degradan su matriz extracelular. Aunque los factores implicados en este proceso resultan terapéuticamente atractivos, no solo en AR sino, en general, en todas las enfermedades articulares, y particularmente en la artrosis, hasta ahora los inhibidores de estas enzimas no han tenido éxito en detener terapéuticamente el proceso.

Los datos obtenidos indirectamente de la observación de los efectos terapéuticos de fármacos con efectos moleculares específicos demuestran que hay procesos críticos en la patogenia de la AR: activación de células T, células B, activación de macrófagos u otras células productoras de citocinas efectoras como TNF $\alpha$ , IL-1 o IL-6. Sin embargo, ninguna de estas terapias es completamente eficaz en todos los pacientes, lo que sugiere que diferencias individuales, o entre diferentes fases de la enfermedad, podrían hacer más o menos relevantes estos factores. Actualmente se produce una búsqueda muy activa de marcadores de estos procesos, que pueden ser útiles en clasificar fisiopatológicamente a los pacientes, permitiendo un mejor uso de los recursos terapéuticos disponibles.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, IB McInnes, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1059-108.
- Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1: 102-10.
- Pablos JL, Cañete JD. Immunopathology of rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 705-11.
- Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 473-88.

# ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ Y ARTRITIS INDIFERENCIADA

M. ALPERI LÓPEZ



## CONTENIDO

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO PRECOSES EN ARTRITIS  
REUMATOIDE

¿A QUÉ LLAMAMOS ARTRITIS PRECOZ?

ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ

Formas de presentación

Criterios para la clasificación de artritis  
reumatoide

ARTRITIS INDIFERENCIADA

Presentación clínica de la artritis indiferenciada

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE  
CON ARTRITIS PRECOZ

Reconocimiento de la presencia de artritis  
inflamatoria

Exclusión de otras enfermedades

Estimación del riesgo de progresión a una artritis  
persistente o erosiva

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOSES EN ARTRITIS REUMATOIDE

A mediados de la década de los ochenta, la estrategia general para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) era retrasar el inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) hasta la aparición de lesiones erosivas articulares en los estudios de imagen. Sin embargo, el retraso en instaurar un tratamiento con FAME e inmunosupresores, más que proteger a los pacientes frente a efectos adversos, contribuye a un incremento de la mortalidad y morbilidad de una enfermedad que es crónica y progresiva.

Se ha comprobado que el daño articular y la pérdida de la función se producen en una fase temprana del proceso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan enfermedad erosiva, lo hace dentro del primer año desde el inicio de los síntomas; entre el 70-75% de los pacientes con AR precoz presenta erosiones en los 3 primeros años de evolución de la enfermedad y con técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la ecografía, se ha confirmado la existencia de daño a las pocas semanas del inicio de la sintomatología.

La discapacidad tiene un componente reversible debido a la inflamación y otro irreversible relacionado con el daño arti-

cular permanente. Aunque en la AR precoz la discapacidad se relaciona fundamentalmente con la actividad inflamatoria, hay una correlación significativa entre los cambios de las puntuaciones radiológicas a corto plazo y el estado posterior de la incapacidad, de modo que el daño articular temprano se vincula con la incapacidad futura.

Diversos estudios clínicos han mostrado que el tratamiento precoz con FAME mejora los signos y síntomas de la AR y conduce a menor progresión radiográfica, comparado con el retraso del tratamiento. Nell et al mostraron que los resultados clínicos y radiológicos de un grupo de 20 pacientes en los que se instauró un tratamiento con FAME a los 3 meses del inicio de los síntomas fueron significativamente mejores a los 36 meses de seguimiento que los de una cohorte de 20 pacientes en los que el tratamiento se instauró a los 12 meses. De forma similar, en otro estudio en AR precoz, los pacientes en los que se instauró la terapia en los momentos iniciales lograron mejor actividad de la enfermedad, capacidad funcional y desenlaces radiográficos a los 2 años, frente a aquellos en los que se inició con un retraso de 4 meses. En el estudio FIN-RACo, los pacientes tratados en monoterapia con salazopirina alcanzaron mayores tasas de remisión cuando el tratamiento se instauró dentro de los 4 meses desde el inicio de los síntomas (rango de remisión del 35 frente al 11%). En un metaanálisis de 12 estudios en pacientes con AR de menos de

2 años de evolución, la tasa de progresión radiológica a los 3 años de observación fue un 33% más baja en los sujetos sometidos a tratamiento FAME precoz frente a tardío (5-13 meses). El tratamiento temprano se asoció a un efecto beneficioso más notable en los sujetos con enfermedad más progresiva.

Estos resultados, entre otros, avalan la existencia de una ventana de oportunidad que sugiere que hay un período precoz en el curso de la enfermedad, durante el cual el proceso inflamatorio se puede alterar o incluso revertir con una vuelta completa a la normalidad. Ello implica que intervenciones como el tratamiento con FAME durante este período pueden tener un mayor efecto que el tratamiento tardío en términos de remisión y retraso de la progresión de la enfermedad. Los resultados de 2 metaanálisis también secundan esta hipótesis, ya que la duración de la enfermedad en el momento del inicio del tratamiento con FAME constituyó el principal factor pronóstico de la respuesta terapéutica.

Por otra parte no solo es importante tratar precozmente, sino que la terapia deber ser lo suficientemente agresiva para controlar el proceso inflamatorio. Con la aparición de nuevas estrategias y dianas terapéuticas, el objetivo del tratamiento actual es eliminar la inflamación en una fase temprana e, idealmente, inducir la remisión para evitar el daño estructural, la incapacidad y las comorbilidades a largo plazo. En este sentido, los resultados de ensayos clínicos recientes sobre el tratamiento de inhibidores del TNF $\alpha$  en combinación con metotrexato (MTX) en la AR precoz respaldan la importancia de las intervenciones intensivas en una etapa temprana de la evolución de la enfermedad.

En conclusión, los datos disponibles indican que el retraso del tratamiento con FAME en la AR precoz se asocia a resultados desfavorables a largo plazo. Por esto se debería reducir lo más posible el período que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la instauración de un tratamiento eficaz. Según las recomendaciones de la EULAR (European League Against Rheumatism), un paciente con artritis debería ser atendido por el especialista dentro de las 6 primeras semanas desde el inicio de los síntomas. Finalmente, la estrategia terapéutica debe ir encaminada a conseguir la remisión.

## ¿A QUÉ LLAMAMOS ARTRITIS PRECOZ?

En la actualidad no hay una definición estandarizada para la enfermedad precoz. De hecho, este concepto ha evolucionado a lo largo del tiempo. Previamente, los estudios consideraban un punto de corte de 5 años de evolución para establecer artritis precoz. Posteriormente se consideró una duración menor, de 12 a 24 meses, debido a que durante este tiempo, en la mayor parte de los pacientes, se producía un daño significativo cuando eran tratados de forma convencional. En los últimos años, dado que los pacientes que presentan poliartritis persistente de más de 12 semanas es improbable que experimenten una remisión espontánea de la enfermedad y tienden a desarrollar enfermedad erosiva, diferentes cohortes de artritis precoz restringen este período a menos de 12 semanas, lo que se conoce como “*artritis muy precoz*”. Sin embargo existe la hipótesis de

que el umbral para obtener una buena respuesta clínica puede ser más corto, alrededor de 8 semanas y que, por tanto, el diagnóstico de AR debería ser confirmado o excluido en los 2 primeros meses después del inicio de los síntomas.

## ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ

### Formas de presentación

- *Tipo clásico.* Habitualmente, de forma insidiosa y aditiva, aparece dolor, signos inflamatorios y limitación de pocas articulaciones, con frecuencia las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos, las muñecas y las metatarsfalángicas de los pies. El paciente refiere rigidez articular al levantarse de la cama o después de un período prolongado de inactividad; es un síntoma importante de AR, aunque no patognomónico, que la rigidez persista durante más de 1 h. Junto con esto es frecuente la presencia de astenia, mialgias, febrícula, pérdida de peso o depresión que pueden preceder en semanas o meses al inicio de la poliartritis.
- *Tipo poliartritis aguda.* Menos frecuentemente, la AR se presenta como una poliartritis aguda que afecta grandes y pequeñas articulaciones, con intenso dolor articular, tumefacción generalizada, gran limitación funcional y discapacidad. Este tipo de inicio es más frecuente en pacientes de edad avanzada.
- *Tipo polimialgia reumática.* En los ancianos, la AR puede comenzar con una presentación rizomiélica, con dolor y limitación en hombros y caderas, muy incapacitante, y sin sinovitis objetiva.
- *Tipo palindrómico.* Formas episódicas y recurrentes, de inicio brusco, con sinovitis muy aguda que aparece en una o unas pocas articulaciones, y que persiste entre unas horas a varios días. A lo largo del tiempo, la duración de los episodios se alarga, intervalos libres de síntomas se acortan, y en más de la mitad de los pacientes presenta una evolución crónica.
- *Tipo monoarticular.* Frecuentemente se trata de una articulación grande como cadera, hombro, rodilla o tobillo, que permanece inflamada hasta la aparición posterior de una poliartritis simétrica. La presentación aguda de una monoartritis puede sugerir una artritis séptica o una artritis cristalina y, en estos casos, es fundamental el análisis del líquido sinovial.
- *Tipo fibromialgia.* Pacientes con dolor generalizado, rigidez, síndrome del túnel carpiano, astenia y depresión, sin datos objetivos de sinovitis articular.
- *Tipo local extraarticular.* La presencia de bursitis y tenosinovitis puede estar asociada a AR y, en ocasiones, la primera presentación puede ser un síndrome de túnel carpiano.
- *Tipo sistémico.* Rara vez puede presentarse con síntomas extraarticulares como nódulos reumatoides, serositis, afectación intersticial pulmonar o vasculitis, en ausencia de manifestaciones articulares.

TABLA 30-1

## Criterios de la American Rheumatism Association 1987 para la clasificación de artritis reumatoide (AR)

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos 1 h de duración
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observados por un médico
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, MCP o IFP
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los 2 lados del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares observados por un médico
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de aumento anormal del factor reumatoide sérico
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas

Un paciente será clasificado como AR si satisface al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas.

IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.

### Criterios para la clasificación de artritis reumatoide

Los criterios para establecer el diagnóstico de AR están basados en una historia clínica precisa, un examen físico completo, test de laboratorio y la exclusión de otros diagnósticos.

- *Criterios ACR (American College of Rheumatology) de 1987.* Fueron desarrollados a partir de una cohorte de pacientes con AR de larga evolución (media de duración de la enfermedad 7,7 años) y su objetivo fue distinguir los pacientes con AR establecida de los que presentaban otras formas de artropatía inflamatoria (tabla 30.1). Los estudios de validación confirmaron que estos criterios son un método preciso para la clasificación de la AR, con una sensibilidad entre el 77 y el 95% y una especificidad entre el 85 y el 98%. Sin embargo, su aplicación en la enfermedad precoz falla frecuentemente. Un reciente análisis sistemático sugiere que la sensibilidad y especificidad de estos criterios para predecir AR en artritis indiferenciada (AI) precoz es del 67 y el 75%, respectivamente. Datos como las erosiones y los nódulos reumatoides están generalmente ausentes de forma precoz, disminuyendo su sensibilidad y, como resultado, muchos pacientes pueden no cumplir dichos criterios. La baja especificidad implica que otros pueden ser clasificados erróneamente. Por tanto, los criterios ACR 1987 para la clasificación de AR no constituyen una herramienta adecuada para el diagnóstico de AR precoz.
- *Recientes criterios ACR/EULAR 2010.* Fueron desarrollados por un panel de expertos de Norteamérica y Europa utilizando datos de aproximadamente 3.000 pacientes procedentes de 6 cohortes de artritis de inicio. El objetivo principal de estos nuevos criterios no es “diagnosticar”, sino identificar entre pacientes con sinovitis indiferenciada precoz, aquellos con mayor riesgo de presentar enfermedad persistente y/ o erosiva y, por tanto, detectar a los pacientes que puedan beneficiarse del inicio de tratamiento con FAME de forma temprana. Se consideró

patrón oro para definir AR el inicio de tratamiento con MTX en los primeros 12 meses tras su primera visita al reumatólogo.

Estos criterios se basan en la presencia confirmada de sinovitis en al menos una articulación, ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicarla y obtener una puntuación  $\geq 6$  en el sistema de dominios representado en la tabla 30.2. Este incluye el patrón de afectación articular (grande frente a pequeño y el número de articulaciones), la serología (factor reumatoide [FR] y anticuerpos antipeptidos citrulinados [ACPA]), la duración de la sinovitis y los reactantes de fase aguda (RFA). Además permiten clasificar automáticamente a los pacientes con AR si presentan cambios radiológicos clásicos, si padecen una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) y en los sujetos que no cumplan los criterios en un momento dado, pero que los cumplan con la evolución.

Las principales diferencias entre los criterios de 2010 respecto a los criterios de 1987 radican en que la rigidez matutina, la afectación articular simétrica y la afectación de las manos no son un rasgo en los nuevos criterios. También se suprime la presencia de los nódulos reumatoides y las erosiones, por ser consideradas manifestaciones tardías de la enfermedad, y se introduce la valoración de los ACPA, ponderados en función de su título de 0-3 y de los RFA. Otro cambio introducido es la duración de los síntomas; en los nuevos criterios de 2010, la duración  $\geq 6$  semanas no es un punto imprescindible, por lo que se pueden clasificar como AR a artritis de menos de 6 semanas de duración.

La evidencia de sinovitis en ecografía y RM, a pesar de no incluirse dentro del sistema de puntuación, puede utilizarse para clasificar pacientes cuando la exploración clínica es dudosa, si tienen títulos altos de FR o ACPA y RFA elevados.

Los nuevos criterios se han desarrollado con propósitos de clasificación e investigación y requieren su validación en la práctica clínica, pero parece que su utilización redundante en un diagnóstico y tratamiento tempranos. Los estudios realizados desde su publicación muestran que su sensibilidad para dis-

TABLA 30-2

**Crterios de la American Rheumatism Association/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificacin de artritis reumatoide**

Poblacin diana:

1. Sinovitis (inflamacin) confirmada en al menos 1 articulacin
  2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad
- Se precisa un ndice  $\geq 6/10$  para la clasificacin de AR definida

**Afectacin articular<sup>a</sup>**

1 articulacin grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeas (con o sin afectacin de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeas (con o sin afectacin de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequea) <sup>b</sup>	5

**Serolog<sup>c</sup>**

ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3

**Reactantes de fase aguda**

PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1

**Duracin de los sntomas**

< 6 semanas	0
$\geq 6$ semanas	1

<sup>a</sup>La afectacin articular se refiere a cualquier articulacin dolorosa o inflamada en la exploracin, que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalngicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalngicas son excluidas de la valoracin.

– Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

– Articulaciones pequeas: metacarpofalngicas, interfalngicas proximales, 2.<sup>a</sup> a 5.<sup>a</sup> metatarsofalngicas, interfalngicas del pulgar y muecas.

<sup>b</sup>En esta categora, al menos una articulacin afectada debe ser pequea. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeas, as como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

<sup>c</sup>Se consideran títulos bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el lmite superior de la normalidad. Títulos altos, valores > 3 veces el lmite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulacin), un resultado positivo se puntuar como positivo-bajo.

ACPA: anticuerpos antipeptidos citrulinados; PCR: proteina C reactiva; VSG: velocidad de sedimentacin globular.

criminar pacientes con artritis de reciente comienzo que van a presentar enfermedad persistente y/o erosiva y que, por tanto, van a beneficiarse del tratamiento con FAME, est aumentada con respecto a los criterios ACR de 1987. Sin embargo, los criterios de 2010 pueden tambin clasificar incorrectamente como AR a algunos pacientes con enfermedad autolimitada y conducirnos a un sobretratamiento. En este sentido hay evidencia de que los pacientes clasificados como AR de acuerdo a los criterios de 2010 alcanzan la remisin libre de tratamiento con mayor probabilidad que los que cumplen los criterios de 1987.

Finalmente, dado que el espectro de la enfermedad es muy amplio y puede manifestarse de forma atpica, el reumtlogo es libre de diagnosticar de AR a un paciente segn su opinin, incluso aunque no cumpla los criterios de clasificacin.

## ARTRITIS INDIFERENCIADA

En la prctica clnica, muchos pacientes con sinovitis inflamatoria precoz presentan un cuadro que denominamos AI, una forma de la enfermedad que no cumple criterios de un diagnstico ms definido y para la cual no hay algoritmos

teraputicos aceptados. Debido a que este es un diagnstico de exclusin, no hay criterios de clasificacin de la AI. La prevalencia de AI en las cohortes de artritis de reciente comienzo vara entre un 23 y un 56% de los casos, dependiendo de los criterios de inclusin de cada cohorte y del tiempo de evolucin.

Las AI tienen un curso variable, desde una enfermedad autolimitada que remite espontneamente hasta el desarrollo de una enfermedad persistente (incluyendo la AR y otras enfermedades reumticas). Tambin puede persistir como AI durante el seguimiento. Diferentes estudios han mostrado que la remisin espontnea (definida como ausencia de articulaciones tumefactas 1 ao o ms despus de haberse suspendido el tratamiento FAME) ocurre en un 40-55% de los pacientes. Por otro lado, la AR es el diagnstico final ms frecuente durante el seguimiento de estos pacientes (entre un 6 y un 55% de los casos de AI evoluciona a una AR definida durante el primer ao de evolucin).

### Presentacin clnica de la artritis indiferenciada

Las caractersticas de la presentacin entre pacientes con AI precoz y AR precoz (utilizando los criterios ACR) pueden ser

diferentes. Los pacientes con AI son más jóvenes, con menor frecuencia mujeres, el inicio de los síntomas es a menudo más agudo que en la AR, con menor número de articulaciones afectadas, menor simetría y menor afectación de las manos. La oligoartritis y la monoartritis, sobre todo de grandes articulaciones, son frecuentes y aparecen hasta en un 40% de los pacientes en el momento del inicio. La respuesta de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]) puede ser parecida o inferior a la observada en AR y presenta menor frecuencia de autoanticuerpos en la visita inicial.

Los pacientes con AI persistente presentan, en general, mejor pronóstico que la AR de similar tiempo de evolución. Habitualmente no tienen una enfermedad erosiva, necesitan con menor frecuencia de tratamiento con glucocorticoides o FAME, la incapacidad funcional evaluada mediante el HAQ (*health assessment questionnaire*) suele ser significativamente menor y las tasas de invalidez laboral son más bajas. Por estas razones, y porque el tratamiento con FAME es potencialmente tóxico, el tratamiento debe ser individualizado.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA AL PACIENTE CON ARTRITIS PRECOZ

Se han sugerido los escalones que a continuación se presentan en la evaluación de los pacientes con artritis precoz.

### Reconocimiento de la presencia de artritis inflamatoria

La exploración física es el método de elección para detectar sinovitis. Un hallazgo de tumefacción articular sin episodio traumático previo sugiere artritis, especialmente si afecta al menos a 2 articulaciones, se asocia a rigidez matutina de más de 30 min de duración y hay afectación de articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. El dolor en un área de pequeñas articulaciones se puede valorar mediante el “test de squeeze” y en articulaciones individuales, mediante la palpación de cada una de ellas.

Sin embargo, la patología articular puede ser difícil de identificar en la enfermedad muy precoz, particularmente la inflamación y especialmente en pacientes obesos. Los signos objetivos de artritis pueden no estar presentes o bien ser enmascarados por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y las patologías concomitantes, como la artrosis y la fibromialgia, pueden complicar o confundir el cuadro clínico. Por otro lado, los RFA, que habitualmente se utilizan como marcadores de inflamación, son normales en más del 60% de los pacientes con artritis precoz.

Aunque el término sinovitis se refiere generalmente a tumefacción articular detectada por examen físico, puede darse el caso de sinovitis clínicamente indetectable. En casos dudosos son de gran utilidad pruebas de imagen como la ecografía y la RM, que han demostrado mayor sensibilidad en detectar sinovitis que el examen clínico.

### Exclusión de otras enfermedades

Distinguir una probable AR precoz de otras causas de artritis no siempre es sencillo. Incluso en la presentación clásica de poliartritis simétrica, los signos más distintivos de AR están generalmente ausentes en las fases precoces de la enfermedad. Alrededor del 60% de los pacientes son seronegativos para el FR durante los 6 primeros meses y más del 70% tienen radiografías normales.

Al evaluar pacientes con artritis de inicio debemos conocer las características del comienzo del cuadro articular (brusco o insidioso), su evolución (patrón progresivo, intermitente o aditivo), su distribución, la duración de los síntomas (carácter autolimitado o persistente), la presencia de rigidez matutina de más de 30 min de duración y la respuesta a AINE. Asimismo, las claves diagnósticas pueden estar en los síntomas extraarticulares, por lo que se debe realizar una anamnesis dirigida a detectar afectación sistémica. La historia familiar es importante en AR y otras enfermedades autoinmunes.

### Diagnóstico diferencial

1. *Artritis virales*. Pueden causar cuadros de poliartritis, generalmente autolimitados, desde días a semanas y que raramente superan los 6 meses. El parvovirus B19 es el prototipo de virus causal de estas artropatías, pero se han descrito síntomas similares con el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, los virus de la hepatitis B o C, el virus de la inmunodeficiencia humana y otros.
2. *Otras enfermedades reumáticas sistémicas*. El lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la esclerodermia, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la dermatomiositis y las vasculitis, pueden presentarse con un patrón articular bilateral, simétrico y aditivo, tipo AR. Sin embargo se caracterizan por la existencia de otros síntomas extraarticulares que pueden preceder al inicio de la sinovitis, como manifestaciones dermatológicas específicas (eritema malar, pápulas de Gottron, etc.), síndrome seco, fenómeno de Raynaud, miositis o nefritis que, junto a determinados hallazgos de laboratorio (citopenias, hipocomplementemia, anticuerpos antinucleares positivos), son muy sugestivos de proceso autoinmune.
3. *Espondiloartritis*. La espondilitis anquilosante (más frecuente en varones jóvenes), artritis psoriásica (APs), artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reactiva se caracterizan por una oligoartritis asimétrica de predominio en extremidades inferiores, lumbalgia inflamatoria, sacroileítis, síntomas o signos de entesopatía y HLA-B27 positivo. La afectación de articulaciones interfalángicas distales y la dactilitis son rasgos muy sugestivos de la APs. Pueden existir claves extraarticulares para el diagnóstico, como uveítis, uretritis, diarrea, piqueteado ungüeo o exantema psoriasisiforme.
4. *Polimialgia reumática*. Puede ser difícil de distinguir de una AR en el anciano.



5. *Sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea (RS3PE)*. Es un trastorno infrecuente que afecta a las articulaciones de las manos. Su inicio es típicamente agudo, la respuesta a esteroides es muy buena y tiene un curso autolimitado.
6. *Enfermedad de Still del adulto*. Es una combinación de manifestaciones sistémicas que típicamente incluye fiebre en agujas, hepatosplenomegalia, exantema cutáneo, artritis o artralgiyas y odinofagia. Suele cursar con un cuadro poliarticular y simétrico y también puede afectar a las articulaciones interfalángicas distales.
7. *Artropatías cristalinas*. Son más fáciles de reconocer cuando se manifiestan como monoartritis aguda, pero pueden presentarse como una poliartritis crónica. En este caso, el análisis del líquido sinovial en busca de microcristales permite el diagnóstico de certeza.
8. *Miscelánea*:
  - *Sarcoidosis*. Se manifiesta en forma de oligoartritis de tobillos y rodillas junto a otras manifestaciones como adenopatías hiliares bilaterales, uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial periférica y eritema nodoso.
  - *Reticulohistiocitosis multicéntrica*. Es un síndrome muy raro, que se caracteriza por la presencia de pápulas cutáneas de distribución periungueal y que con frecuencia se asocia con artritis destructiva parecida a la AR.
  - *Neoplasias*. Particularmente, el linfoma no hodgkiniano puede manifestarse como una poliartritis simétrica seronegativa.

#### Pruebas complementarias recomendadas

No hay un único signo o prueba de laboratorio que pueda establecer que un paciente padece una AR o una AI y el juicio del clínico juega un papel central a la hora de hacer el diagnóstico en la fase precoz de la enfermedad. El estudio mínimo que debe realizarse ante una artritis de reciente comienzo debe incluir: hemograma, pruebas de función hepática y renal, análisis de orina, marcadores de inflamación (VSG y PCR), determinación del FR, ACPA y anticuerpos antinucleares junto con sus especificidades, así como un estudio radiológico (incluida una radiografía de pelvis si se sospecha una espondiloartropatía).

Otros estudios rutinarios dependiendo del cuadro clínico incluyen: uricemia, análisis del líquido sinovial, cultivos (heces, orina, exudado uretral, faríngeo, sinovial o de cualquier otro supuesto foco infeccioso), serologías (hepatitis B y C, parvovirus, Lyme), autoanticuerpos específicos y marcadores genéticos.

#### Estimación del riesgo de progresión a una artritis persistente o erosiva

Una vez que se han excluido otras enfermedades y se ha establecido el diagnóstico de AR o AI, el reto consiste en identificar a los pacientes que desarrollarán una artritis persistente y/o erosiva, para plantear una estrategia terapéutica óptima. Numerosos estudios observacionales y caso-control han valorado los factores pronósticos en artritis precoz, que incluyen

### CUADRO 30-1

#### Predictores asociados a persistencia de la enfermedad

- Sexo femenino
- Hábito tabáquico
- Duración de los síntomas > 12 semanas
- Número elevado de articulaciones dolorosas e inflamadas
- Afectación de manos
- Elevación de RFA
- Presencia de autoanticuerpos (FR y ACPA)
- Cambios radiográficos y erosiones
- Cumplimiento de los criterios ACR 1987 para AR

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; ACR: American College of Rheumatology; AR: artritis reumatoide; FR: factor reumatoide; RFA: reactantes de fase aguda.

datos demográficos, genéticos, clínicos, serológicos y radiológicos presentes al inicio de la enfermedad y que nos proporcionan información prospectiva de la evolución del paciente.

#### Estimación del riesgo de persistencia

Dada la alta frecuencia de remisión espontánea en pacientes con artritis precoz (especialmente en aquellos con síntomas de menos de 3 meses de duración) y puesto que el tratamiento con FAME es potencialmente tóxico, la pregunta fundamental a la hora de valorar una artritis de inicio es si la artritis remitirá o persistirá.

De las variables evaluadas, los predictores más sólidos asociados a persistencia de la enfermedad se muestran en el cuadro 30.1. De entre ellas, la duración de los síntomas más de 12 semanas parece ser el mayor predictor de persistencia de la enfermedad.

En contraste, el sexo masculino, pocas articulaciones afectadas al inicio de la enfermedad, la ausencia de FR y de erosiones radiográficas son variables asociadas a remisión espontánea.

#### Estimación de la gravedad de la enfermedad

Hay una gran variabilidad en el curso clínico, tasa de progresión y extensión del daño articular en pacientes con AR. Se ha estimado que el 60-90% de los pacientes presenta un curso progresivo que se asocia con destrucción articular considerable en pocos años desde el inicio de la enfermedad, mientras que en otros la gravedad de la inflamación y de la progresión del daño articular es más lenta.

Identificar a los pacientes que desarrollarán una enfermedad rápidamente progresiva es importante, porque una intervención inmediata y agresiva ofrece una gran oportunidad para cambiar el curso natural de la enfermedad, mejorando los desenlaces a largo plazo en este grupo de riesgo.

Los factores pronósticos más fiables de daño radiológico son: la elevación de los RFA, un elevado número de articulaciones inflamadas, la presencia y el título de FR y ACPA, el epítipo compartido (referencia en capítulo 29), la existencia de erosiones y el índice radiológico al inicio de la enfermedad (cuadro 30.2).

**CUADRO 30-2****Predictores asociados a daño radiológico**

- Elevación de RFA
- Número elevado de articulaciones inflamadas
- Presencia y título de FR y ACPA
- Presencia del epítipo compartido
- Evidencia de erosiones
- Índice radiológico basal

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; RFA: reactantes de fase aguda.

Por otro lado se han identificado como factores predictores de mayor incapacidad funcional: el sexo femenino, la edad avanzada, un alto número de articulaciones dolorosas, la elevación de RFA, el HAQ basal por encima de 1 y la presencia de erosiones.

**Biomarcadores biológicos**

- **FR.** Aunque no es específico de AR, es un importante predictor de desenlace. La seropositividad del FR precoz en el curso de la AR se asocia con persistencia de la enfermedad (con un valor predictivo positivo en algunos estudios del 85%) y con progresión radiográfica. Sin embargo, su asociación con discapacidad funcional es menos consistente.
- **ACPA.** Probablemente es el mayor predictor del curso clínico en AR. Tiene una sensibilidad similar a la del FR en AR precoz (41-66%), pero mayor especificidad (91-100% frente a 87-97%) y solo aparece entre el 1 y el 3% de las personas sanas. Al igual que el FR puede preceder a la aparición de la enfermedad durante más de 10 años, particularmente en los 2 años antes del inicio de los síntomas. No solo su presencia, sino también el valor de su título, se relaciona con gravedad y progresión radiográfica. Es especialmente útil para confirmar la sospecha diagnóstica en los enfermos con AR seronegativa, si bien en este subgrupo de pacientes solo es positivo en aproximadamente un tercio de los casos.
- **RFA.** Se utilizan como un marcador subrogado de inflamación en AR y, aunque la especificidad de la VSG es cuestionable, la elevación de la PCR de forma sostenida se correlaciona con la actividad de la enfermedad, progresión radiológica y respuesta a la terapia. El hallazgo de altos valores de PCR al inicio de la enfermedad es un predictor independiente de discapacidad funcional valorada por HAQ.
- **Marcadores genéticos.** Diferentes estudios han mostrado la correlación entre el epítipo compartido y la persistencia de la enfermedad, mientras que otros encuentran que su presencia es más bien un indicador de severidad. Por otro lado, recientemente se ha señalado que el consumo de tabaco está asociado a un aumento del riesgo de AR seropositiva y/o ACPA positiva y que este riesgo aumentado está asociado a la presencia del epítipo compartido.

**Pruebas de imagen**

La presencia de erosiones radiográficas tiene una alta especificidad para discriminar artritis persistente y también es un factor predictor de progresión. El índice radiográfico inicial representa el mayor factor predictivo de daño radiográfico futuro. Sin embargo, el daño estructural que puede observarse por radiología convencional aparece raramente en estadios muy precoces de la enfermedad.

Tanto la ecografía como la RM han demostrado mayor sensibilidad que el examen clínico y la radiografía simple en la detección precoz de sinovitis y de erosiones. Por otro lado, la RM permite la detección precoz de edema óseo, que se ha mostrado como un marcador predictivo de progresión radiográfica.

**Modelos predictivos de progresión de artritis precoz**

Los resultados de estudios recientes que demuestran que el tratamiento precoz e intensivo de la AR puede detener la progresión de la sinovitis e incrementar el porcentaje de remisiones, han conducido a un creciente interés en identificar la enfermedad precozmente y se han desarrollado diferentes modelos de predicción utilizando una combinación de los factores de riesgo comentados con anterioridad.

Uno de los primeros trabajos en este sentido fue el publicado por Visser et al en 2002, en el que los autores desarrollan un modelo que establece la probabilidad de que un paciente individual presente una artritis autolimitada persistente o una artritis erosiva. Dicho modelo se basa en la puntuación obtenida en 7 variables clínicas, de laboratorio (se incluyen por primera vez los ACPA) y radiológicas (presencia de erosiones). Posteriormente, en 2007, Van der Helm-van Mil publica un trabajo con un planteamiento que, también mediante una puntuación, permite estimar el riesgo de desarrollar AR en un paciente con artritis indiferenciada de reciente comienzo. No obstante, estos modelos no han sido validados y podrían no ser extrapolables a la práctica clínica.

Los nuevos criterios ACR/EULAR 2010 suponen un nuevo paso en la identificación precoz de pacientes con artritis persistente erosiva, pero deben ser probados en diferentes cohortes de pacientes con artritis de reciente comienzo antes de ser aplicados como criterios diagnósticos.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- Bijlsma JWJ. EULAR textbook on rheumatic diseases. London, BMJ Publishing Group, 2012.
- Emery P. Pocket reference to early rheumatoid arthritis. London, Springer Healthcare, 2010.
- Firestein GS. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia, Elsevier, 2013.

Hochberg MC. Rheumatology. Philadelphia, Elsevier, 2011.

Young A, Huizinga T. Early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23: 1-2.

Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:906-14.

Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 433-40.

Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:357-65.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA

F.J. BALLINA GARCÍA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### CUADRO CLÍNICO DE LA FASE DE ESTADO

Manifestaciones clínicas. Síntomas y signos

Manos y muñecas

Hombros

Codos

Pies y tobillos

Rodillas

Caderas

Columna vertebral

#### MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES Y COMORBILIDAD

Pulmón

Piel

Corazón

Sistema nervioso

Órganos hematopoyéticos

Ojos

Riñón

Gastrointestinal

Vasculitis

Músculo

Hueso

Cáncer

Infección

Amiloidosis

#### HALLAZGOS DE LABORATORIO

#### ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía simple

Ecografía

Resonancia magnética

#### DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

#### CURSO EVOLUTIVO. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Valoración de la actividad

Valoración de la discapacidad funcional

Valoración del daño radiológico

#### DESENLACES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Mortalidad

Discapacidad

Coste económico

Calidad de vida

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta preferentemente a las articulaciones de forma simétrica, pero que también puede dañar los órganos internos, por lo que debe considerarse como una enfermedad sistémica. La artritis puede conducir a destrucción articular y a la invalidez progresiva. La afectación sistémica y las comorbilidades pueden disminuir la esperanza de vida.

La prevalencia en España es de un 0,5% de la población adulta, con un predominio 3 a 1 de la mujer sobre el varón. La causa es desconocida y se cree que aparece por la acción de agentes ambientales (infecciones, tabaquismo, etc.) sobre un terreno genético predispuesto (portadores del antígeno de histocompatibilidad DR4).

## CUADRO CLÍNICO DE LA FASE DE ESTADO

### Manifestaciones clínicas. Síntomas y signos

Los síntomas habituales de esta enfermedad son:

- **Dolor.** Es de ritmo inflamatorio y se exacerba con el reposo.
- **Inflamación articular:** Aumento del volumen articular por derrame de líquido sinovial o por hipertrofia sinovial.
- **Rigidez articular:** Dificultad para mover las articulaciones tras un período de reposo y que se debe a la acumulación de exudado inflamatorio en músculos y articula-



**FIGURA 31-1** ■ Desviación cubital de los dedos 3.º, 4.º y 5.º y tumefacción de metacarpofalángicas. Fondo de Imagen SER, autor: Dr. S. Castañeda.

ciones. La rigidez se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad.

- **Debilidad muscular y atrofia.** Se deben al desuso de las articulaciones y conllevan un aumento del grado de incapacidad.
- **Deformidad articular.** Aparece en las fases avanzadas y se debe a engrosamiento óseo y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y ligamentosas.

### Manos y muñecas

Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) están casi siempre afectadas, especialmente en los 3 primeros dedos. La sinovitis de las IFP se aprecia mediante palpación lateral de estas, mientras que la sinovitis de las MCF se aprecia por la desaparición de los “valles” que normalmente existen entre ellas. Las interfalángicas distales (IFD) se afectan raramente. Es muy frecuente también la patología tendinosa: tenosinovitis de los tendones flexores (que puede condicionar un síndrome del túnel carpiano), tenosinovitis de los tendones extensores, “dedos en resorte” por nódulos en los tendones flexores y roturas tendinosas (especialmente en tendones extensores).

En las fases avanzadas se producen deformidades características de esta enfermedad:

- **Dedos en ojal (*boutonnière*):** hiperflexión de la IFP e hiperextensión de la IFD.
- **Dedos en cuello de cisne (*swan-neck*):** hiperextensión de la IFP e hiperflexión de la IFD.
- **Pulgar en Z:** similar al dedo en ojal.
- **Desviación o ráfaga cubital:** subluxación de los dedos hacia el lado cubital y volar de la mano (fig. 31.1).

En la muñeca se afectan tanto la articulación radiocubital inferior como la radiocarpiana e intercarpiana, con inflamación especialmente en el lado dorsal de la apófisis estiloides y sinovitis de los tendones extensores. En fases avanzadas se rompe el ligamento triangular del carpo con desplazamiento dorsal de la apófisis estiloides cubital, que es reductible mediante la presión (signo de la tecla). Asimismo, el carpo tiende a subluxarse en posición volar y radial, lo que acentúa la desviación cubital de los dedos.

### Hombros

Habitualmente se afectan en las fases avanzadas de la enfermedad. Los síntomas consisten en dolor y limitación en todos los movimientos articulares. No suele apreciarse inflamación, al ser una articulación profunda. La progresión de la sinovitis conduce a erosiones y destrucción articular en la glenohumeral y en la acromioclavicular. También pueden afectarse la bursa subacromiodeltoidea y los tendones del manguito de los rotadores y de la porción larga del bíceps, lo que puede facilitar su ruptura.

### Codos

Se afectan con frecuencia y su primera manifestación es la limitación de la extensión. Posteriormente puede verse limitada también la flexión, lo que supone una dificultad importante para las actividades de la vida diaria. Es común la inflamación bilateral de la bolsa serosa olecraniana y la presencia de nódulos subcutáneos en la región. En fases avanzadas pueden aparecer neuropatías compresivas en el nervio cubital y en la rama interósea del nervio mediano.

### Pies y tobillos

El antepié se interesa con mucha frecuencia. Las articulaciones metatarsofalángicas (MTF) están dolorosas a la presión, aunque es menos frecuente observarlas tumefactas. Cuando la enfermedad progresa, las MTF se subluxan y desplazan la bolsa grasa que tienen por debajo y que las protege durante la marcha, con lo que se forman callosidades y úlceras que pueden sobreinfectarse. Los dedos se desvían “en garra” (dedos en martillo). El antepié se ensancha y el arco transversal del pie desaparece, con lo que se desarrolla un pie plano valgo. El primer dedo se desvía en valgo y el quinto dedo en varo, lo que conforma un “antepié triangular”.

La inflamación de la articulación tibioastragalina es más frecuente en las formas graves y avanzadas y se manifiesta en

la zona perimaleolar. Se puede producir una compresión del nervio tibial posterior a su paso por el canal del tarso, lo que origina un síndrome del tarso. La inflamación de las articulaciones subastragalinas puede motivar una desviación del pie en valgo. En el tendón de Aquiles es posible la aparición de nódulos reumatoides por el roce de la zona.

### Rodillas

La inflamación de estas articulaciones se detecta mediante el aumento de calor local en la cara anterior de la rótula y la presencia de derrame mediante el signo del choque rotuliano. Es relativamente fácil extraer líquido sinovial en esta localización, el cual puede tener un importante valor en el diagnóstico. En las fases avanzadas, la rodilla queda inestable y puede deformarse en flexión, varo o valgo. El líquido sinovial a tensión puede originar en la parte posterior de la articulación un quiste poplíteo o de Baker, que puede comprimir la vena poplítea y dificultar el retorno venoso o, también, puede romperse y diseminar su contenido en tejido intersticial de la pierna, simulando una trombosis venosa.

### Caderas

Su afectación es frecuente en las fases avanzadas de la AR. El dolor articular se refiere a la región inguinal y con frecuencia se irradia hacia el muslo y la rodilla o hacia la nalga. Al tratarse de una articulación profunda no es posible objetivar inflamación, pero se puede detectar una limitación articular en los movimientos, así como un acortamiento del miembro y dificultades a la marcha. Progresivamente, la cabeza femoral migra medialmente y las radiografías muestran una protrusión acetabular, que con frecuencia conduce a la necesidad de una prótesis articular.

### Columna vertebral

La afectación se limita normalmente al área superior del raquis cervical, especialmente a la articulación atlóideoaxoidea. En dicha articulación, la sinovitis puede erosionar el ligamento transversal que fija la odontoides al arco anterior del atlas. Ello condiciona con frecuencia una subluxación anterior, en la que la apófisis odontoides del axis protruye en el canal raquídeo, y en las radiografías la distancia entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides es  $> 3$  mm; no obstante, no es habitual la compresión de las estructuras neurológicas. Menos frecuente es una subluxación vertical, en la que el axis puede protruir a través del foramen magnum occipital produciendo invaginación basilar, insuficiencia vascular vertebrobasilar y, en ocasiones, muerte repentina.

## MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES Y COMORBILIDAD

Se denominan manifestaciones extraarticulares a las complicaciones que pueden estar directamente relacionadas con la afectación sistémica de la AR, como los nódulos, el síndrome de Felty o la pleuritis. Por otro lado, las comorbilidades son las

que no tendrían una relación directa, aunque pudieran estar en relación con el trastorno inflamatorio, como episodios cardiovasculares, infecciones, cáncer, osteoporosis o depresión. Unas y otras tienen una extraordinaria influencia con respecto al pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, así como con otros desenlaces, como mortalidad, hospitalización y discapacidad laboral.

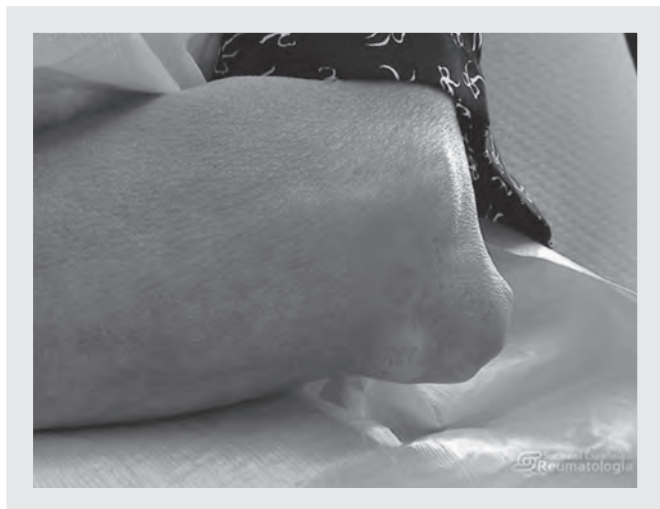
### Pulmón

- *Pleuritis*. Puede ser uni o bilateral y en las autopsias la frecuencia puede alcanzar el 50%. El derrame pleural es un trasudado con recuento celular bajo (predominantemente linfocitos), valores de complemento y glucosa bajos, aumento de la LDH y de la adenosina-desaminasa y presencia de factor reumatoide (FR). Puede mejorar espontáneamente o precisar tratamiento.
- *Nódulos parenquimatosos o necrobióticos*. Suelen ser asintomáticos y se detectan en pacientes seropositivos con nódulos en otras localizaciones. Pueden cavitarse y sobreinfectarse, así como causar derrame pleural o fístulas bronquiales. Se precisa hacer diagnóstico diferencial con tumores, metástasis, tuberculosis y hongos. A veces, los nódulos pueden incrementarse y diseminarse (nodulosis reumatoide) durante el tratamiento con metotrexato.
- *Enfermedad pulmonar intersticial*. Su frecuencia varía según el método diagnóstico, pero puede alcanzar hasta un 19% si se emplean técnicas de imagen de alta definición. Cursa con disnea, tos seca y estertores crepitantes, aunque muchos casos son asintomáticos. Desde el punto de vista anatomopatológico, la neumonía intersticial usual y la no específica son las formas más habituales. Las imágenes pueden mostrar desde moderados cambios fibróticos hasta un severo “pulmón apanalado”. El uso de metotrexato y terapias antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) se han implicado en su aparición.

Se han descrito también bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, síndrome de Caplan (nódulos pulmonares con sílice en pacientes con AR y neumoconiosis) e hipertensión pulmonar aislada, con mucha menor frecuencia.

### Piel

- *Nódulos subcutáneos*. Se detectan hasta en un 35% de los casos de AR, habitualmente seropositivos. Se observan en zonas de roce, como el olécranon (fig. 31.2), los tendones de la mano, el tendón de Aquiles, etc., pero también pueden aparecer en vísceras como la pleura, el pulmón, el pericardio, los anillos valvulares y el miocardio. Son indolores, firmes y móviles o adheridos a planos profundos. Pueden desaparecer espontáneamente o con el tratamiento. La terapia con metotrexato, leflunomida o etanercept puede desencadenar la aparición de nódulos generalizados, lo que se conoce como “nodulosis reumatoide”.
- *Úlceras cutáneas*. Las úlceras crónicas aparecen en miembros inferiores, suelen ser de causa multifactorial (estasis



**FIGURA 31-2** ■ Nódulo reumatoide en codo. Fondo de Imagen SER, autor: Dr. A. Naranjo.

venoso, insuficiencia arterial, infiltración neutrofílica o vasculitis) y pueden requerir terapia inmunosupresora para su curación.

- **Atrofia cutánea.** La piel se torna fina, similar a “papel de fumar”, con frecuente rotura de capilares cutáneos y formación de hemorragias y equimosis. La causa más frecuente es el uso crónico de medicación esteroide.

### Corazón

- **Pericarditis.** Clínicamente se manifiesta en menos del 10% de los casos de AR, aunque hasta un 30% puede tener evidencia ecocardiográfica y un 50% se puede detectar en la autopsia. Excepcionalmente puede evolucionar a pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco.
- **Enfermedad cardiovascular.** Diversos estudios han mostrado un incremento de la arteriosclerosis en esta enfermedad, que se puede objetivar en ecografías carotídeas y angiografías coronarias, y que se cree relacionada con el nivel de inflamación sistémica. Las manifestaciones más habituales son: infarto de miocardio y cardiopatía isquémica, fallo cardíaco congestivo, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, eventos todos ellos incrementados en la AR en diversas series. Su importancia radica en que motiva un incremento de la mortalidad, que llega a ser un 50% superior a la de la población general. Incluso teniendo en cuenta los factores de riesgo clásicos —tabaco, obesidad, diabetes, etc.— hay un exceso de riesgo de morbilidad y mortalidad asociada exclusivamente a la AR, lo que hace que esta enfermedad se considere como un factor de riesgo independiente para padecer enfermedad cardiovascular. Los tratamientos también pueden tener un efecto sobre esta comorbilidad; los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de COX2, junto con los este-

roides, parecen incrementar el riesgo, mientras que el metotrexate y las terapias anti-TNF lo reducen.

### Sistema nervioso

- **Síndrome del túnel carpiano.** Es causado por la compresión del nervio mediano en el túnel del carpo, debido a artritis de la muñeca y tenosinovitis de los tendones flexores.
- **Subluxación atlóido-axoidea.** Producida por la inestabilidad de la articulación C1-C2 en la columna cervical, puede conducir a una mielopatía con cuadriparesia espástica, signo de Babinsky, trastornos sensitivos en extremidades y pérdida brusca de conciencia.
- **Mononeuritis múltiple.** Se objetiva con frecuencia en el seno de una vasculitis reumatoide.

### Órganos hematopoyéticos

- **Síndrome de Felty.** Consiste en la asociación de AR con neutropenia y esplenomegalia, aunque con frecuencia los pacientes tienen también fiebre, úlceras cutáneas, infecciones de repetición, vasculitis, neuropatía y trombocitopenia. Se presenta en artritis seropositivas, nodulares y de larga evolución. Su etiopatogenia no es bien conocida actualmente.
- **Leucemia de linfocitos grandes granulares.** Llamado también “seudo-síndrome de Felty” al cursar con neutropenia, esplenomegalia e incremento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas, asociado a la presencia en sangre periférica y médula ósea de una expansión clonal de linfocitos atípicos con fenotipo de linfocito T citotóxico, o menos frecuentemente de célula NK.

### Ojos

- **Síndrome de Sjögren.** Cursa con queratoconjuntivitis seca y síntomas de fotofobia y sensación de cuerpo extraño en ojos.
- **Escleritis.** Produce dolor ocular intenso, fotofobia y lagrimeo. Puede evolucionar hacia una “escleromalacia perforante”.
- **Cataratas.** Existe un discreto aumento de la frecuencia en la AR, en relación con la toma de esteroides a dosis bajas de forma crónica.

### Riñón

Es rara la aparición de una glomerulonefritis focal mesangio-proliferativa o vasculitis renal, motivadas directamente por la AR. Más frecuente es la toxicidad renal por fármacos, como las sales de oro, la d-penicilamina, los AINE o la ciclosporina.

### Gastrointestinal

Los AINE se asocian con la presencia de úlcera gastroduodenal, hemorragias digestivas y perforación, mientras que su frecuencia se reduce con el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y agentes profilácticos, como el omeprazol. El empleo de esteroides a dosis bajas no parece ser ulcerogénico.

### Vasculitis

La vasculitis reumatoide, histológicamente similar a una panarteritis nodosa, cursa con úlceras cutáneas, mononeuritis múltiple, gangrena digital o infarto intestinal o en otros órganos. Aparece más frecuentemente en pacientes varones, con enfermedad avanzada, nódulos y FR elevado. La vasculitis digital produce pequeños infartos hemorrágicos periungueales y en los pulpejos de los dedos. La vasculitis leucocitoclástica es la causa más frecuente de la presencia de púrpura palpable en miembros inferiores.

### Músculo

La debilidad muscular que aquejan los pacientes se debe con más frecuencia a la incapacidad funcional de la artritis y a una atrofia por falta de uso que a una verdadera miositis. Los glucocorticoides, los antimaláricos y las estatinas son causas iatrogénicas que deben excluirse ante la presencia de una miopatía.

### Hueso

La AR se asocia con disminución generalizada de la masa ósea y con la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Esta osteoporosis se debe, en parte, a la inflamación (liberación de citocinas que estimulan los osteoclastos) y también a la inmovilidad y el uso de esteroides.

### Cáncer

La incidencia de cáncer está discretamente aumentada en la AR (riesgo relativo [RR]: 1,08). No obstante, algunos tipos de malignidad son claramente más comunes que en la población general. Los linfomas, tanto Hodgkin como no hodgkinianos, están incrementados (RR: 1,8-2,0) y se relacionan con la intensidad de la actividad de la enfermedad. La incidencia de cáncer de pulmón también está elevada, posiblemente por el hábito de fumar, que puede causar tanto AR como malignidad pulmonar. La mayor frecuencia que se ha detectado en el cáncer de piel no-melanoma se ha puesto en relación con el uso de terapias anti-TNF.

### Infección

Las infecciones bacterianas son también más comunes en la AR y se relacionan con la propia actividad de la enfermedad, así como con el uso de corticoides y terapias biológicas. De entre ellas merece la pena destacar la artritis séptica por *Staphylococcus aureus*, de alta mortalidad. La tuberculosis y otras infecciones oportunistas aumentan en los pacientes que reciben corticoides y terapia anti-TNF. El uso de inmunosupresores incrementa la aparición de herpes zóster en los pacientes con AR.

### Amiloidosis

Durante las fases activas de la enfermedad se eleva la proteína amiloide-A sérica, lo que, a veces, conduce finalmente al desarrollo de una amiloidosis secundaria por depósito extracelular de material proteico insoluble. La amiloidosis puede virtualmente afectar a cualquier órgano de la economía, incluidos riñón, corazón, pulmón, hígado, bazo y piel. Actualmente es

una complicación rara de la enfermedad, pero con mal pronóstico y alta tasa de mortalidad.

## HALLAZGOS DE LABORATORIO

- **Anemia.** La mayor parte de los pacientes tiene una anemia normocrómica o hipocrómica y normocítica. Generalmente es leve, con cifras de hemoglobina no inferiores a 10 g/dl y debida a una incapacidad de incorporar el hierro de los depósitos a los glóbulos rojos. El hierro puede estar bajo en sangre mientras que la ferritina se puede elevar como reflejo de la respuesta de fase aguda.
- **Reactantes de fase aguda.** En las fases activas de la enfermedad se suelen elevar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), si bien ello no es específico de la AR.
- **Factor reumatoide.** Es un anticuerpo IgM dirigido frente a la fracción Fc de la IgG. Se detecta mediante nefelometría, pero no es específico de la AR, ya que puede aparecer en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas. No obstante tiene una gran importancia en esta enfermedad, puesto que sirve para clasificarla en seronegativa (si no tiene FR en el suero) o seropositiva (cuando sí lo posee). Las AR seropositivas tienen peor pronóstico, con afectación articular más severa y mayor número de complicaciones extraarticulares. El FR puede aparecer antes que los síntomas clínicos de la enfermedad, pero hasta un 5% de la población general normal lo tiene positivo, y esta cifra aumenta con la edad.
- **Anticuerpos antipeptido citrulinado.** La citrulinación es un proceso fisiológico mediante el cual los residuos de arginina de una proteína son deaminados mediante la enzima peptidil arginin deiminasa. Los anticuerpos antifactor perinuclear y antikeratina, descritos previamente en la AR, comparten una especificidad común para la filagrina citrulinada. Actualmente se emplean para su detección péptidos citrulinados sintéticos. Los anticuerpos antiproteínas citrulinadas se hallan en un 60-70% de los pacientes con AR, pero raramente en otras enfermedades autoinmunes (especificidad del 95%). Pueden estar presentes en el suero incluso varios años antes de que se desarrolle la artritis, su presencia predice el paso de artritis indeterminada hacia AR y se asocian con AR más grave y erosiva.
- **Líquido sinovial.** El estudio del líquido sinovial revela un exudado inflamatorio con recuento leucocitario de entre 2.000 y 50.000 células/μl, predominantemente polimorfonucleares. Es útil para el diagnóstico diferencial con artropatías no inflamatorias, artritis séptica y artritis microcristalinas.

## ESTUDIOS DE IMAGEN

### Radiografía simple

Los primeros datos radiológicos en las articulaciones inflamadas son el *aumento de partes blandas*, que se debe al edema





**FIGURA 31-3** ■ Erosiones en manos. Grave destrucción articular en metacarpofalángicas y carpos. Fondo de Imagen SER, autor: Dr. M.A. Belmonte.



**FIGURA 31-4** ■ Quiste de Baker. Resonancia magnética. Fondo de Imagen SER, autor: Dr. J. Rodríguez.

periarticular y al acúmulo de líquido sinovial, y la *osteopenia juxtaarticular*, que se aprecia principalmente en las pequeñas articulaciones que contienen tejido óseo trabecular y que en la mano se manifiesta como una “osteoporosis en banda” en las articulaciones MCF e IFP. Con el mantenimiento de la inflamación aparecen el *estrechamiento uniforme del espacio articular*, que refleja la pérdida del cartílago articular, y las *erosiones*, que se observan en los márgenes óseos donde termina el cartílago articular y se inserta la cápsula sinovial (zona donde predomina el *pannus* sinovial). Las erosiones se aprecian como una ruptura de la línea cortical externa, especialmente en el borde radial de las cabezas de los metacarpianos y las falanges y el borde interno de las cabezas de los metatarsianos, articulaciones IFP y muñecas. Aunque no son patognomónicas, son la manifestación radiográfica más característica de la AR (fig. 31.3). Un equivalente de las erosiones son las *geodas intraóseas*, imágenes líticas en las que no se aprecia ruptura de

la cortical y que también pueden verse en la AR. Finalmente, en las fases muy avanzadas puede observarse *anquilosis*, especialmente en las zonas de carpo y tarso.

### Ecografía

Esta técnica tiene indudables ventajas como bajo coste, accesibilidad, ausencia de radiaciones ionizantes y facilidad de realizarla. El Doppler proporciona información hemodinámica relevante para el tejido examinado. No obstante, no puede penetrar en el hueso y esta estructura no se puede evaluar. La sensibilidad de la ecografía es superior a la de la radiografía simple para detectar erosiones. Puede valorar el grado de sinovitis de las articulaciones, así como visualizar el derrame y mejorar los resultados, tanto en la aspiración de líquido sinovial como en las infiltraciones terapéuticas.

### Resonancia magnética

Se ha demostrado superior a la radiografía simple para detectar erosiones en la AR precoz, si bien este aspecto no es tan claro cuando se trata de una enfermedad evolucionada. También es muy sensible para visualizar la sinovitis, las tendinopatías y las rupturas tendinosas, así como el edema óseo, que se considera predictor de una futura erosión. También puede evaluar complicaciones de la AR, como necrosis avascular, fracturas de estrés, quistes sinoviales periarticulares (fig. 31.4) o compresión de la médula espinal en la subluxación atlodoaxoidea.

Otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada, la gammagrafía y la tomografía por emisión de positrones, tienen menos interés en esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque se trata de un diagnóstico clínico, basado en los síntomas y signos y los hallazgos en las pruebas complementarias, los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 (capítulo 30; tabla 30.1) se han empleado frecuentemente como criterios diagnósticos. Un paciente era clasificado como AR si al menos cumplía 4 de los 7 criterios, durante al menos 6 semanas. No obstante, su valor práctico era limitado. Los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas no estaban disponibles en ese momento. Los nódulos y las erosiones aparecen con frecuencia en enfermedades avanzadas, lo que limita su valor como elementos diagnósticos en las enfermedades recientes. Por otro lado, estos criterios no requerían exclusiones, con lo que pacientes que inicialmente los cumplían, finalmente eran diagnosticados de lupus eritematoso, artritis psoriásica o síndrome de Sjögren. Los nuevos criterios de la European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR de 2010 pueden solucionar algunos de estos problemas (capítulo 30; tabla 30.2).

Con respecto al diagnóstico diferencial, en las personas de mayor edad, la artrosis de manos, la polimialgia reumática y

la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico son los diagnósticos diferenciales más frecuentes. En los más jóvenes lo serían las artritis reactivas, artritis por virus (parvovirus B19) y otras enfermedades reumáticas inflamatorias como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y las colagenosis (lupus eritematoso, esclerodermia, polimiositis, etc.). Otras entidades menos frecuentes que pueden plantear diagnóstico diferencial son la reticulohistiocitosis multicéntrica, la hemocromatosis y la sarcoidosis.

## CURSO EVOLUTIVO. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

En el 70% de los casos la AR sigue un curso progresivo, con fluctuaciones en la gravedad. En el resto puede tener un curso intermitente, en el que los brotes de artritis van seguidos de remisiones de duración variable, incluso de más de 12 meses. Este curso fluctuante, en parte debido a la propia enfermedad y en parte a los tratamientos, hace necesario efectuar con frecuencia medidas del proceso que nos revelen el estado de la enfermedad en un momento determinado (actividad) y también medidas de desenlace que recojan las consecuencias de esta a lo largo del tiempo (daño articular, discapacidad, consecuencias psicológicas, etc.).

### Valoración de la actividad

- *Recuento articular.* Se cuenta el número de articulaciones, tanto dolorosas como tumefactas. Hay varios modelos de recuento, el más frecuentemente empleado actualmente está basado en 28 articulaciones que se consideran representativas de la totalidad articular.
- *Escala visual analógica del dolor.* El paciente valora la intensidad del dolor en una escala que puntúa entre 0 (ausencia de dolor) y 100 mm (dolor máximo).
- *Escala visual analógica de evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del paciente.* Al igual que la anterior, se valora entre 0 (ausencia de actividad) y 100 (actividad máxima).
- *Rigidez matutina.* Se valora su duración en minutos.
- *Reactantes de fase aguda.* VSG y PCR.

Estas variables pueden combinarse en diversos índices compuestos, entre los que destaca el DAS (Disease Activity Score), derivado estadísticamente del recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas, la VSG y la valoración global del paciente, y que ha sido modificado para ser usado con 28 articulaciones (DAS28). Se considera remisión cuando el índice es < 2,6, actividad baja entre 2,6 y 3,2, actividad moderada entre 3,2 y 5,1 y actividad elevada cuando es > 5,1. El SDAI (Simplified Disease Activity Index) es la suma del recuento de 28 articulaciones dolorosas y tumefactas, de la valoración global del paciente y el médico, y del valor de la PCR en mg/dl. Los puntos de corte para remisión, actividad baja, moderada y alta son 3,3, 11 y 26, respectivamente. El CDAI (Clinical Disease Activity Index) es una variación del anterior que se

puede emplear cuando no se dispone de la PCR. Sus puntos de corte son 2,8, 10 y 22.

### Valoración de la discapacidad funcional

Habitualmente se mide en cuestionarios autoaplicables por el paciente, de los cuales el más empleado es el HAQ (Health Assessment Questionnaire) —20 preguntas agrupadas en 8 actividades de la vida diaria—, que da una puntuación final de entre 0 (sin discapacidad) y 3 (máxima discapacidad).

### Valoración del daño radiológico

Lo más habitual es emplear diversos índices radiológicos, como el índice de Larsen y el de Sharp con sus modificaciones (Van der Heijde, Genant).

## DESENLACES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Mortalidad

A pesar de que en los registros la AR no figura habitualmente como causa de la muerte, desde el pasado siglo se conoce que estos pacientes tienen un aumento de la mortalidad y que, a pesar de las recientes mejorías terapéuticas, continúan con una esperanza de vida disminuida. Se ha establecido un acortamiento de la esperanza de vida de entre 5 y 10 años. La mayor parte de los pacientes fallece de alguna de las comorbilidades habituales de la AR, especialmente enfermedad cardiovascular (40%), infecciones (15-20%), patología respiratoria y algunos tipos de neoplasias, como linfoma no hodgkiniano y cáncer de pulmón. Son predictores de mortalidad la gravedad de la enfermedad, el grado de actividad y discapacidad, así como otros factores independientes (edad, nivel educativo, sexo varón, comorbilidad y uso de corticoides).

### Discapacidad

En España, la AR es la causa del 0,7% de las incapacidades permanentes totales, del 1,7% de las absolutas y del 5% de las grandes incapacidades. La discapacidad es de causa multifactorial y se asocia tanto con el dolor, las deformidades y otras características de la enfermedad, como con el estado psicológico, el apoyo social, el nivel educacional y la morbilidad coexistente. La incapacidad laboral comienza a producirse ya durante las etapas iniciales de la artritis y sigue incrementándose posteriormente; a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad, aproximadamente el 50% de los pacientes con AR deja de trabajar y los que continúan activos merman su capacidad productiva. A los 20 años de la enfermedad, prácticamente el 80% de los pacientes están jubilados.

### Coste económico

El gasto más importante se produce en los primeros momentos de la enfermedad, en relación con los costes médicos y farmacológicos, y en las fases más avanzadas debido a las complicaciones, episodios quirúrgicos, como prótesis, y las pensiones por discapacidad. En la AR, los costes directos (cui-

dado médico, fármacos, ingresos hospitalarios, etc.) son los más importantes y pueden suponer hasta un 70-80% del total; los costes indirectos se deben a las pérdidas de productividad (bajas laborales, reducción de jornadas, jubilación anticipada por enfermedad) y la percepción de pensiones de incapacidad laboral o social.

### Calidad de vida

Los pacientes con AR experimentan un importante deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, con disminución de las puntuaciones en todas las escalas de los cuestionarios genéricos (SF-3, etc.) destinados a la medición de aspectos, tanto físicos como psicológicos. En las subescalas de dolor y función física, una muestra de pacientes españoles mostró una pérdida de hasta un 40% de su calidad de vida frente a la población general española. Las mujeres con AR tienen peor calidad de vida que los varones con la misma enfermedad.

Este deterioro se correlaciona con la actividad y el daño funcional de la enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Van Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. En: Bijlsma JWJ, editor. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. London, BMJ Publishing Group Ltd., 2012; 206-31.
- Harris ED. Manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide. En: *Kelley Tratado de Reumatología*. Versión en español de la 7.ª edición inglesa. Madrid, Elsevier, 2006; 1053-88.
- Mc Queen FM, Ostergaard M. Established Rheumatoid Arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 841-56.
- Michaudn K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 885-906.
- Navarro Sarabia F, Ballina García FJ, Hernández Cruz R, Hernández Mejía R, Ruiz Montesinos MD, Fernández López JA et al. Costes calidad de vida-artritis reumatoide. Estudio económico y de la calidad de vida de los pacientes con Artritis Reumatoide en España. Resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 184-9.

# TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

A. Balsa Criado

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### FACTORES PRONÓSTICOS DE ENFERMEDAD GRAVE

#### PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Recomendaciones generales  
Diagnóstico precoz

### Tratamiento precoz

Definición de un objetivo terapéutico  
Medida frecuente de la actividad inflamatoria  
Uso de medidas validadas de actividad  
Tratamiento farmacológico  
Identificación y tratamiento de las comorbilidades

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por una poliartritis, con tendencia a la cronicidad y evolución hacia la deformación y destrucción articular. El proceso patológico primario consiste en una inflamación y proliferación de la membrana sinovial (descrito en detalle en el capítulo 29 de este manual), que se caracteriza clínicamente por dolor articular e inflamación y que progresa naturalmente a la destrucción y la discapacidad.

La reducción de la inflamación sinovial constituye el objetivo principal del tratamiento y todas las estrategias que consiguieran la reducción de la sinovitis se asocian con la mejoría del dolor, el daño estructural y la capacidad funcional, mientras que las que no la reducen, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los analgésicos, tienen poca capacidad de modificar el desenlace final de la enfermedad.

La descripción de los fármacos que se usan en el tratamiento de la AR se ha comentado en detalle anteriormente. El objetivo de este capítulo es describir la estrategia general del tratamiento basándose en las características de la enfermedad, los objetivos terapéuticos y las posibilidades farmacológicas.

El tratamiento global de la AR es complejo y, dependiendo de las características de la enfermedad y el grado de evolución, va a requerir un tratamiento multidisciplinar en el que colaboran fisioterapeutas, expertos en dolor, médicos de atención primaria, neumólogos, cirujanos ortopédcas y otras especiali-

dades si se requieren, pero debe ser el reumatólogo el encargado de la dirección y coordinación del tratamiento. Tanto EULAR (European League Against Rheumatism) como ACR (American College of Rheumatology) han publicado y actualizado guías de tratamiento de la AR basadas en revisiones sistemáticas de la bibliografía, que se centran principalmente en la terapia farmacológica y en las estrategias terapéuticas. Estas guías, aunque ligeramente diferentes entre sí, comparten los principios fundamentales y se recomienda su revisión para completar conocimientos que por motivos de extensión no pueden ser tratados en este capítulo.

## FACTORES PRONÓSTICOS DE ENFERMEDAD GRAVE

En la actualidad, no hay ninguna característica que sea suficientemente sensible para identificar a los pacientes que van a presentar una evolución más desfavorable. Algunos factores presentes en fases iniciales se han asociado con una peor evolución; sin embargo, los que han demostrado una mayor capacidad de predicción son la presencia de autoanticuerpos, factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA), sobre todo a títulos altos, el tabaquismo activo, la enfermedad muy activa, la presencia de reactantes de fase aguda elevados, la aparición precoz de erosiones o el grado de discapacidad inicial. Otros factores —como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, el número de articulaciones inflama-

das o los polimorfismos genéticos— tienen una utilidad limitada debido a que están asociados a factores anteriormente descritos o no tienen la capacidad de añadir poder predictivo adicional. Algunos de estos factores, incluyendo el tratamiento inicial, se han agrupado en índices que pueden proporcionar al clínico una predicción global de la evolución de la enfermedad; sin embargo, estos índices no se han ensayado en otras cohortes independientes y no existen ensayos clínicos de tratamiento en los que se tengan en cuenta, por lo que podrían no ser extrapolables a otros pacientes de la práctica clínica.

La ausencia de factores de riesgo no garantiza un curso favorable, por lo que el tratamiento debe seguir las mismas reglas y estrategias que los pacientes con factores de riesgo conocidos.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es una enfermedad clínicamente muy heterogénea y que presenta importantes diferencias no solo entre pacientes, sino también en un mismo paciente en diferentes fases de la evolución, por lo que proponer una única estrategia que pueda ser aplicable a todos los pacientes y en todas las fases de la enfermedad resulta imposible. Un aspecto importante es la disociación que hay entre los resultados del tratamiento a largo plazo y la experiencia derivada de ensayos clínicos con un diseño clásico, que suele concluir en la existencia de efectos beneficiosos del tratamiento. Esta discrepancia se explica debido a que los criterios de inclusión en los ensayos clínicos suelen ser restrictivos; la duración de la enfermedad corta; la evolución aceptable; el seguimiento muy corto y, sobre todo, por la ausencia de un objetivo terapéutico predefinido, lo que difiere de la práctica clínica habitual.

En la AR no hay un único tratamiento que sea eficaz a largo plazo y hasta un 20-30% de los pacientes tratados con placebo experimentan una mejoría en los síntomas, por lo que todo nuevo tratamiento que se instaure debe ser adecuadamente comparado. Todos los tratamientos que se han empleado tienen una supervivencia limitada (en el mejor de los casos el 50% de los pacientes continúa con el tratamiento a los 5 años), lo que implica una gran variabilidad.

Históricamente, la estrategia piramidal fue la base del tratamiento de la AR. Esta estrategia consistía en un tratamiento inicial con AINE (asociados o no a esteroides), seguidos de la introducción de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), que se iban sustituyendo en caso de respuesta insuficiente o toxicidad. Esta estrategia se basaba en la teoría de que el tratamiento con FAME era generalmente poco eficaz, tenía efectos secundarios potencialmente graves y que con el tiempo perdían su eficacia. En la mayoría de los pacientes, la estrategia piramidal se asociaba a una evolución desfavorable, con progresión del daño estructural y discapacidad, por lo que ha sido desechada.

En la actualidad, el tratamiento de la AR se basa en los principios que se relacionan a continuación.

### Recomendaciones generales

El primer aspecto del tratamiento de la AR es que tanto el paciente como el reumatólogo deben compartir las decisiones terapéuticas. El paciente debe conocer los beneficios y riesgos del tratamiento y las ventajas de lograr el objetivo deseado frente a la evolución natural de la enfermedad insuficientemente tratada.

El tabaquismo activo es uno de los factores de mal pronóstico y debe ser desaconsejado, ya que se asocia con títulos más altos de autoanticuerpos, enfermedad más activa y resistencia al tratamiento, tanto clásico como biológico. Aunque la dieta no ha demostrado tener ningún efecto a largo plazo, la obesidad es un factor que se asocia con mayor discapacidad y resistencia farmacológica, probablemente por la producción de citocinas inflamatorias por el tejido graso, la alteración de la capacidad funcional y la predisposición a comorbilidades y es recomendable que los pacientes eviten el sobrepeso.

La fisioterapia y el uso de ortesis siguen siendo fundamentales en el tratamiento integral del paciente (revisado en detalle en el capítulo 27).

### Diagnóstico precoz

El inicio precoz del tratamiento con FAME constituye uno de los pilares fundamentales, lo que implícitamente asume la necesidad del diagnóstico precoz. Los criterios de clasificación de la AR de 1987 no permitían diagnosticar a algunos pacientes con enfermedad de corta duración. El principal propósito de esos criterios, más que diagnosticar o identificar a pacientes con enfermedad de corta duración, era distinguir la AR de otras formas de artritis. Esos criterios fueron propuestos antes de que la presencia de los ACPA fuera reconocida, y solo se incluye el FR como marcador serológico. La inclusión como criterio de los cambios radiológicos típicos (como las erosiones o la osteoporosis periarticular) se basa en el deseo de evitar el sobrediagnóstico, pero es claramente contraria al principio de evitar la aparición de las lesiones estructurales.

En 2010, ACR y EULAR propusieron nuevos criterios de clasificación para ser aplicados en pacientes de corta evolución, con inflamación clínica de  $\geq 1$  articulación y en los que se había descartado otra enfermedad (fig. 32.1 y cuadro 32.1). Como la presencia de erosiones óseas indica que el daño estructural ya ha aparecido, su presencia clasifica directamente la enfermedad como AR. Los nuevos criterios dan más peso a las variables serológicas —como los reactantes de fase aguda y los autoanticuerpos— y omiten la afectación simétrica, la duración de la rigidez matutina y la presencia de nódulos reumatoideos, ya que no presentaban suficiente valor predictivo en las fases iniciales. Otro de los beneficios de estos criterios es la posibilidad de clasificar a pacientes con síntomas de menos de 6 semanas si además tienen otras características de AR.

El objetivo de los nuevos criterios de clasificación (capaces de reconocer la enfermedad en fases iniciales) es poder iniciar el tratamiento lo antes posible. Sin embargo, el propósito final de estos nuevos criterios todavía no se ha probado, ya que hay que aplicarlos prospectivamente a cohortes de pacientes con artritis de reciente comienzo y demostrar que el tratamien-

to precoz reduce la actividad, previene el daño estructural y mantiene la función física, en comparación con los pacientes tratados según los criterios de clasificación antiguos.

### Tratamiento precoz

El retraso del tratamiento se ha asociado con progresión del daño estructural, por lo que es importante el tratamiento precoz dentro de lo que se conoce como “ventana terapéutica”. Aunque no se ha definido totalmente (ni en sus características, ni en su duración), esta fase de la enfermedad parece representar una fase muy precoz en la que la intervención terapéutica es capaz de modificar el desenlace de la enfermedad, probablemente debido a que el volumen de sinovitis presente es relativamente escaso y los procesos patológicos todavía no están totalmente desarrollados.

En una revisión sistemática de la bibliografía se ha observado que, en pacientes con AR de reciente comienzo tratados con FAME clásicos, la duración de los síntomas se asocia con progresión del daño estructural y hay una asociación entre el tiempo de evolución y la posibilidad de lograr una remisión de la enfermedad sin tratamiento. A pesar de que no está bien definida la duración de este período debido a la heterogeneidad de la definición de la duración de los síntomas, estos resultados apoyan la existencia de una verdadera “ventana terapéutica”.

### Definición de un objetivo terapéutico

Si la sinovitis es la causa de todos los desenlaces de la AR es lógico proponer que la eliminación de la inflamación tiene que ser el principal objetivo del tratamiento. La remisión —aunque conceptualmente no está bien definida— es una situación en la que la enfermedad no tiene síntomas clínicos, ni presenta progresión del daño estructural o la discapacidad. Hay evidencia de que los pacientes en remisión tienen menos progresión del daño estructural y discapacidad que aquellos que todavía conservan una pequeña actividad inflamatoria, por lo que cuanto antes se alcanza la remisión, mejor es el desenlace.

La remisión es el objetivo terapéutico ideal, y es más fácil de lograr en la AR de reciente comienzo. En la enfermedad evolucionada, la actividad baja puede ser un objetivo aceptable debido a la cantidad de sinovitis, el daño estructural presente y la discapacidad previa y a que es más difícil de clasificar la remisión por medio de índices por la presencia de dolor secundario a secuelas y porque los reactantes de fase aguda pueden estar influidos por comorbilidades.

En 2011, ACR y EULAR propusieron unos nuevos criterios preliminares de remisión (cuadro 32.2) que, aunque inicialmente fueron propuestos para ser aplicados en ensayos clínicos, han demostrado ser útiles también en la práctica clínica. Estos criterios son más estrictos y precisos y, por tanto, más difíciles de conseguir. Una ventaja es que pueden ser aplicados tanto en forma de tabla (booleanos), como con un índice compuesto en el que se puede incluir o no la proteína C reactiva.

La existencia de un objetivo terapéutico prefijado invalida el concepto de mejoría que se utiliza en los ensayos clínicos con un diseño clásico. La mejoría basada en el porcentaje de

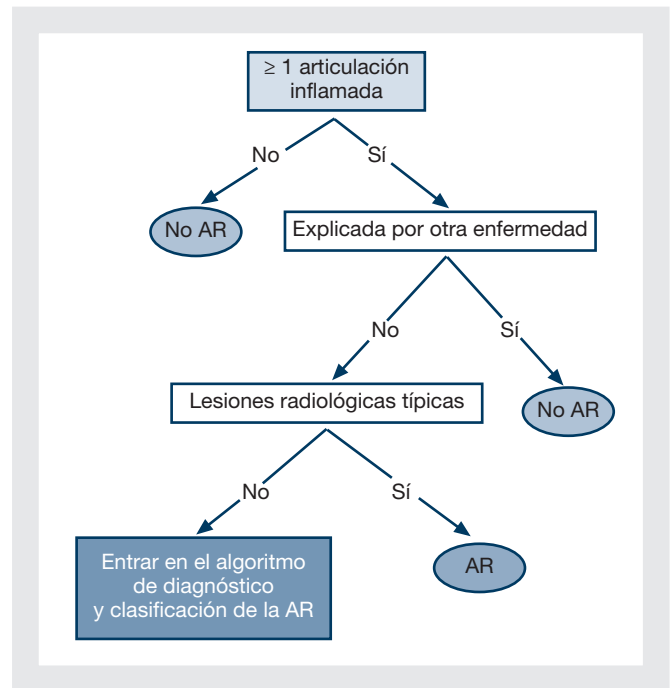


FIGURA 32-1 ■ Valoración de la idoneidad para aplicar el algoritmo de diagnóstico y clasificación de la artritis reumatoide (AR) en un paciente.

CUADRO 32-1

#### Algoritmo y puntuación para diagnosticar o clasificar la artritis reumatoide (punto de corte: $\geq 6/10$ )

##### Articulaciones (0-5)

- 1 articulación grande 0
- 2-10 articulaciones grandes 1
- 1-3 articulaciones pequeñas (grandes articulaciones no contadas) 2
- 4-10 articulaciones pequeñas (grandes articulaciones no contadas) 3
- > 10 articulaciones (al menos 1 pequeña) 5

##### Serología (0-3)

- ACPA y FR ambos negativos 0
- ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos) 2
- ACPA o FR ambos positivos (títulos altos) 3

##### Duración de los síntomas (0-1)

- < 6 semanas 0
- $\geq 6$  semanas 1

##### Reactantes de fase aguda (0-1)

- PCR y VSG normales 0
- PCR o VSG elevados 1

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

cambio (ACR20, ACR50 o ACR70) es útil en ensayos clínicos en los que se dispone de la información basal; pero no en la práctica clínica, en la que esa referencia no está bien definida y lo importante es conseguir un objetivo final. Además, el estado que alcanza el paciente debido al tratamiento (remisión o baja actividad) es más importante que la mejoría porcentual (ACR20, ACR50 o ACR70) respecto a la situación basal.

**CUADRO 32-2****Criterios de remisión del American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism de 2011****Definición boleana**

En algún momento, el paciente debe cumplir con todos los siguientes:

- Número articulaciones dolorosas  $\leq 1$ \*
- Número articulaciones inflamadas  $\leq 1$ \*
- PCR  $\leq 1$  mg/dl
- Valoración global del paciente  $\leq 1$  (escala de 0-10)

**Definición basada en un índice**

En algún momento, el paciente tiene un SDAI  $\leq 3$

\*Para la valoración de las articulaciones dolorosas e inflamadas, el uso de un índice de 28 articulaciones, puede no detectar articulaciones con inflamación activa en los pies y los tobillos, y es preferible incluirlos para evaluar la remisión.

PCR: proteína C reactiva; SDAI: Simplified Disease Activity Index.

**CUADRO 32-3****Conjunto mínimo de variables recomendadas por el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism para valoración de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide****Valoradas**

- Número de articulaciones dolorosas
- Número de articulaciones inflamadas
- Valoración de la actividad por el médico

**Valoradas por el paciente**

- Valoración del dolor
- Valoración de la actividad por el paciente
- Medida de la capacidad funcional

**Objetivas**

- VSG
- PCR
- Radiología

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Medida frecuente de la actividad inflamatoria**

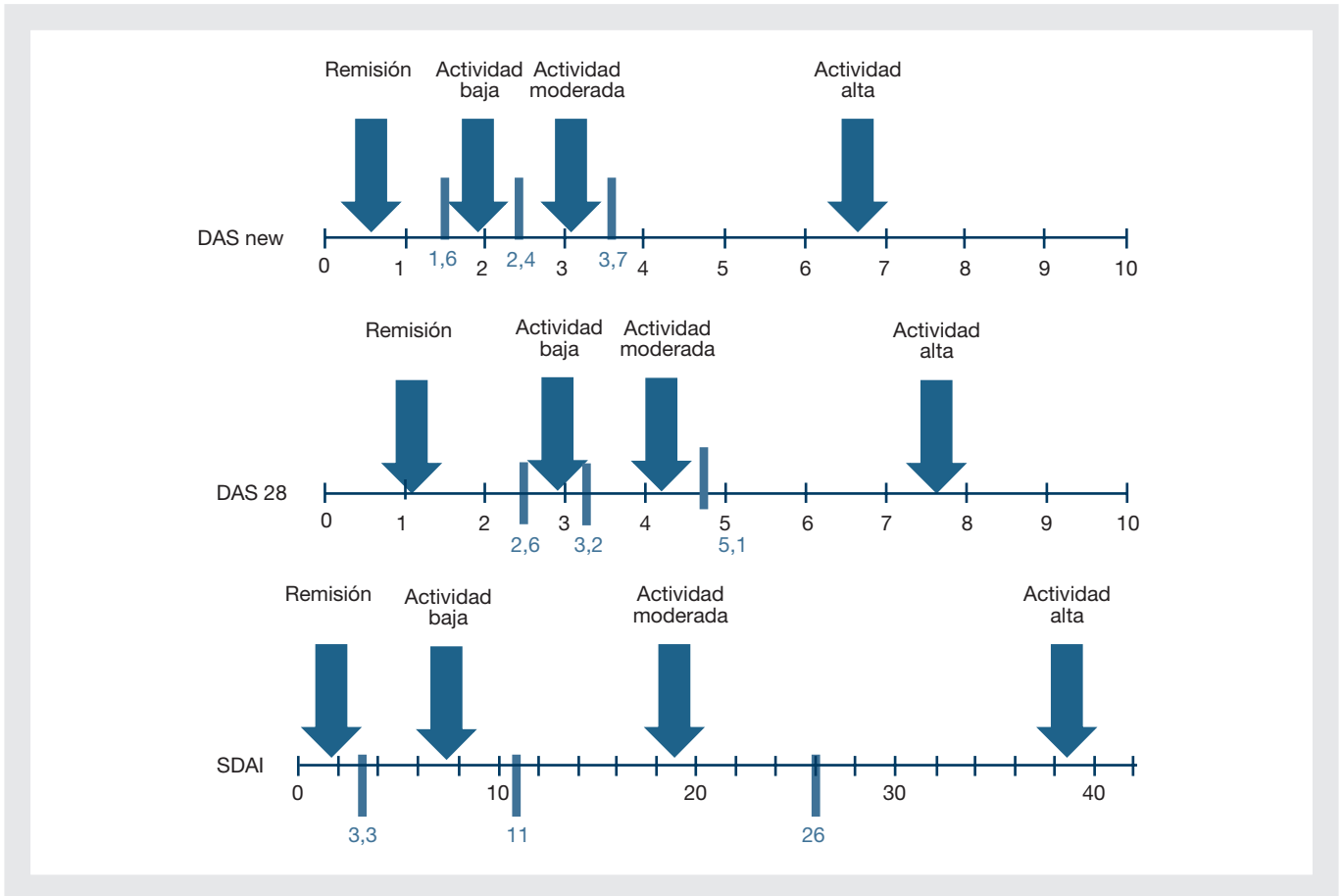
La consecución del objetivo terapéutico prefijado implica la modificación activa del tratamiento cuando el objetivo no se consigue. La modificación puede ser un cambio del tratamiento, una intensificación de este o una infiltración intraarticular. El objetivo terapéutico debe ser alcanzado, al menos parcialmente, a los 3 meses y, como máximo, a los 6 meses. Si a los 3 meses no hay ninguna respuesta, debe ser sustituido, ya que la actividad a los 3 y 6 meses permite predecir la respuesta a medio y largo plazo. Durante este período, los pacientes deben ser valorados con regularidad (entre 1 y 3 meses) para intensificar o modificar el tratamiento si no se alcanza el objetivo.

En otras áreas de la medicina (como la hipertensión, la diabetes o la hipercolesterolemia) la valoración frecuente de los procesos patológicos hasta la consecución del objetivo terapéutico deseado (conocida como “control frecuente” o *tight control*) ha conseguido una reducción de los desenlaces; sin embargo, en estas enfermedades los objetivos son más precisos y fácilmente medibles. A diferencia de los ensayos clínicos con un diseño clásico en los que se compara la eficacia de un

tratamiento frente a un placebo o dos tratamientos entre sí, los ensayos clínicos estratégicos que comparan un tratamiento basado en el control estrecho frente a la práctica clínica habitual (como el TICORA) o distintas estrategias farmacológicas (como el BeSt) han demostrado que, a medio plazo, es mucho más eficaz la estrategia del “tratamiento hasta el objetivo” (*treat to target* o T2T) que el uso de un fármaco o combinación de fármacos. La aplicación de esa estrategia en la clínica también ha demostrado su eficacia, por lo que es más importante tratar a los pacientes siguiendo estas recomendaciones mientras que el uso de fármacos o la combinación de estos es prácticamente igual de eficaz. La dificultad de esta estrategia es la necesidad de realizar valoraciones frecuentes de la actividad cuando la enfermedad está activa (cada 1 o 2 meses) porque en muchas ocasiones no es factible. Sin embargo, una vez que el paciente ha conseguido el objetivo terapéutico, se puede efectuar cada 6-12 meses. La medición de la actividad se debe realizar por medio de índices validados.

**Uso de medidas validadas de actividad**

Una de las dificultades del tratamiento de la AR consiste en valorar la actividad inflamatoria. Todas las variables utilizadas para medir dicha actividad reflejan el proceso patológico subyacente y van a modificarse espontáneamente o por el tratamiento; por el contrario, las medidas de desenlace son consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida y van a ser irreversibles (p. ej., el daño estructural). Cualquier medida utilizada para evaluar algún aspecto o dominio de la enfermedad debe cumplir con los requisitos de validez, precisión, reproducibilidad, sensibilidad al cambio y ser factible de medir, lo que se conoce como el filtro OMERACT (Outcome Measures for Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials). Son múltiples las medidas que se han utilizado para determinar el grado de inflamación, algunas de ellas con poca precisión y sensibilidad. EULAR y ACR han definido el grupo de variables mínimas indispensables para la medida de la actividad inflamatoria (cuadro 32.3). Estas medidas fueron diseñadas para su uso en los ensayos clínicos, en los que la mejoría porcentual (ACR20, ACR50 o ACR70) es el objetivo principal del estudio. Sin embargo, puesto que no permiten clasificar la actividad de los pacientes en rangos fácilmente comprensibles, no son útiles en la práctica clínica. El uso de índices compuestos, que incluye de manera obligada índices articulares, constituye la forma más adecuada de valorar la actividad inflamatoria global y la respuesta al tratamiento en la práctica clínica. La AR es una enfermedad heterogénea y los índices compuestos son capaces de capturar, al menos en gran parte, esta heterogeneidad. Las recomendaciones de ACR y EULAR sobre el uso de índices compuestos incluyen el DAS (Disease Activity Score) con índices articulares extensos y reducido a 28 articulaciones (DAS28), el SDAI (Simplified Disease Activity Index) y su variante más fácil de aplicar en la práctica clínica que excluye la proteína C reactiva, el CDAI (Clinical Disease Activity Index). Mediante estos índices no solo se puede clasificar la actividad clínica en diferentes estadios (remisión, baja actividad, actividad moderada o alta actividad) (fig. 32.2), sino que



**FIGURA 32-2** ■ Clasificación de la actividad de la enfermedad según diferentes índices. DAS: Disease Activity Score; SDAI: Simplified Disease Activity Index.

también se puede clasificar la mejoría. Los criterios de mejoría propuestos por EULAR utilizan el DAS y la clasifican como ausente, respuesta moderada o buena respuesta.

### Tratamiento farmacológico

Las características, mecanismos de acción, contraindicaciones, efectos secundarios y métodos de monitorización de los fármacos usados en el tratamiento de la AR se han tratado anteriormente. En este capítulo se resumen los aspectos prácticos del tratamiento.

#### Estrategias generales del tratamiento farmacológico

Son tres las estrategias generales del tratamiento farmacológico. La monoterapia secuencial, que consiste en la suspensión de un FAME y su sustitución por otro (p. ej., metotrexato [MTX] por leflunomida [LEF]), así hasta que se utilizan todos los FAME disponibles. Esta estrategia es poco utilizada debido a que ha demostrado ser menos eficaz.

La estrategia de añadir FAME o de escalada (*step up*) es en la actualidad la más utilizada. En esta estrategia se añade un segundo FAME (clásico o biológico) cuando la respuesta ha sido insuficiente. En la mayoría de los estudios el MTX es utilizado como primer fármaco. La ventaja es que permite aumentar el

tratamiento hasta controlar los síntomas sin exponer al paciente a más dosis de las necesarias. Sin embargo, su inconveniente es que necesita más tiempo para controlar la enfermedad y durante este período pueden aparecer secuelas irreversibles.

La última estrategia —a semejanza de lo que se utiliza en el tratamiento de algunos tumores— es el tratamiento combinado inicial o tratamiento de inducción, que consiste en la utilización de FAME en combinación y consigue un control de la actividad más rápido, pero con el peligro potencial de aumentar la toxicidad. Un aspecto fundamental es la reducción progresiva de los FAME cuando se consigue el objetivo terapéutico deseado para mantener al paciente con la dosis mínima requerida (*step down*).

Cualquier estrategia terapéutica utilizada puede ser válida siempre que se sigan las recomendaciones del T2T, valoraciones frecuentes de la actividad con índices validados y cambio activo del tratamiento si no se consigue el objetivo.

#### Tratamiento con el primer fármaco modificador de la enfermedad

Prácticamente, siempre se recomienda iniciar el tratamiento con un FAME clásico. Puesto que muchos pacientes responden adecuadamente y en estudios con la estrategia de trata-



miento hasta el objetivo (como el BeSt o el TEAR), no hubo diferencias a medio plazo entre comenzar con MTX o un tratamiento biológico en combinación con MTX. Solo los anti-TNF (factor de necrosis tumoral) en combinación con MTX tienen indicación como inicio del tratamiento de la AR, pero esta estrategia —aunque ha demostrado algunos beneficios clínicos en la progresión del daño estructural y en la posibilidad de suspender el tratamiento biológico— no ha demostrado ser coste-efectiva.

Recientemente, el inicio con terapia combinada ha demostrado ser algo más eficaz que la monoterapia; pero, debido a los riesgos de una toxicidad mayor y problemas de cumplimiento, solo se recomienda en casos de enfermedad grave. La monoterapia inicial es una opción válida con la estrategia del T2T.

Aunque el MTX se empezó a utilizar en 1950, no fue hasta la década de los ochenta cuando se demostró su eficacia clínica en estudios controlados y aleatorizados. El MTX es la base fundamental del tratamiento debido a su eficacia, tolerancia, seguridad, supervivencia y a su capacidad de aumentar la eficacia de otros FAME cuando se utilizan en combinación. La pauta de escalada rápida, empezando por 7,5 o 10 mg a la semana y aumentando hasta alcanzar los 20 o 25 mg en 4-8 semanas ha demostrado ser tan eficaz como los anti-TNF en monoterapia en el control de los síntomas y la discapacidad, pero no en la progresión del daño estructural. Las dosis altas son más eficaces que las bajas y hay que llegar a ellas si no se alcanza el objetivo y si no hay problemas de tolerancia. Los efectos secundarios mejoran con la administración de ácido fólico (5 mg/semana) y se mejora el riesgo cardiovascular debido al déficit de homocisteína. En la insuficiencia renal, en presencia de comorbilidades hepáticas o pulmonares y en personas mayores, se recomienda usar dosis bajas o medias (7,5-10 mg/semana), aumentando la dosis lentamente en caso de respuesta insuficiente.

Su efecto aparece entre las 8 y las 12 semanas y una vez suspendido desaparece en el mismo tiempo, por lo que el tratamiento debe mantenerse al menos 3 meses si no hay problemas de tolerancia. Si la respuesta al tratamiento oral es insuficiente, la utilización de las mismas dosis o mayores por vía parenteral es más eficaz, aunque pueden ser ligeramente más tóxicas. Un ensayo sueco ha descrito que un 30% de los pacientes tratados con MTX en monoterapia con escalada rápida consiguen el objetivo terapéutico y que los factores asociados con respuesta insuficiente fueron el sexo femenino, el tabaquismo activo, la duración de la enfermedad y la discapacidad elevada.

El MTX es el único FAME clásico que ha demostrado que retrasa la progresión de la artritis indiferenciada a AR, pero solo en los pacientes positivos para ACPA y su suspensión (después de 1 año de tratamiento) aceleró la evolución, lo que sugiere que el tratamiento debe ser a largo plazo. No hay evidencia de que la utilización de otros FAME clásicos o de dosis altas de esteroides pueda tener el mismo efecto.

En caso de contraindicación o intolerancia al MTX se puede utilizar leflunomida (LEF), salazopirina (SSZ), sales de oro (SO) o antipalúdicos, principalmente hidroxiclороquina

(HCQ). Los tres primeros no parecen ser menos eficaces que el MTX cuando se han comparado en ensayos clínicos con una estrategia clásica. El uso de LEF a dosis de 20 mg/día es tan eficaz como la SSZ y el MTX y su efecto aparece a las 4 semanas. El tratamiento combinado con MTX + LEF puede mejorar los reactantes de fase aguda, el dolor y el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, aunque también eleva la toxicidad (sobre todo hepática), por lo que no se recomiendan dosis > 10 mg/día. La SSZ se usa hasta dosis de 2-3 g/día comenzando lentamente para mejorar la tolerancia. El uso de las SO está muy debatido y en la mayoría de los países prácticamente se ha abandonado debido a que tarda mucho tiempo en hacer efecto y a su potencial toxicidad grave, reservándose junto con la ciclosporina o la HCQ, solo en casos de hepatopatía (en la que tanto MTX, como LEF son difíciles de usar o están contraindicados) o en formas de artritis muy resistente. Estos FAME se pueden usar en monoterapia, pero sobre todo se utilizan junto con el MTX en pacientes con respuesta insuficiente. La HCQ en monoterapia es claramente menos eficaz que el resto de los FAME —principalmente en la prevención de la progresión del daño estructural— y se utiliza en combinación en la triple terapia junto con MTX y SSZ. Según las guías de EULAR y ACR, y debido a su menor toxicidad, en pacientes con enfermedad leve (sin factores pronósticos de gravedad), una enfermedad poco definida como el reumatismo palindrómico, o en síndromes de superposición se puede utilizar la HCQ en monoterapia, pero no hay ensayos clínicos que demuestren que es igual de eficaz que el MTX u otros FAME y, sobre todo, que impida la evolución hacia una enfermedad crónica a largo plazo.

A diferencia del MTX y la LEF, la SSZ y la HCQ se pueden usar en el embarazo sin un aumento del riesgo de malformaciones.

### Glucocorticoides

Existen varios tipos de glucocorticoides (GC) y formas de administración que se pueden utilizar según las necesidades de duración y potencia. Lo más frecuente es utilizarlos a dosis bajas en combinación con los FAME cuando los síntomas no se han controlado totalmente o al inicio del tratamiento, hasta que hacen efecto, a dosis generalmente mayores (15-20 mg/día) y reduciendo a 5 mg/día en unos 3 meses. Se aceptan como dosis bajas 7,5 mg/día o menos de prednisona. En 2 ensayos clínicos, un protocolo de inducción con dosis altas (60 mg/día de prednisona) con una reducción rápida hasta los 7,5 mg/día en unas semanas (COBRA) consiguió mayores frecuencias de remisión y reducción de la progresión del daño estructural.

Las dosis bajas de GC producen rápidamente una mejoría del dolor, la rigidez y la astenia y menos signos inflamatorios locales. Los pacientes experimentan un empeoramiento significativo cuando se suspende el tratamiento, que no se relaciona con una inhibición de las suprarrenales, ya que a esas dosis tan bajas su función no se altera. La recaída de los síntomas hace muy difícil la retirada definitiva del tratamiento y algunos pacientes suelen notar incluso descensos de 1 mg/día de

prednisona. Los GC son claramente eficaces a corto-medio plazo; sin embargo, este beneficio no se ha encontrado a largo plazo y los efectos secundarios pueden ser importantes. En la actualidad no existe evidencia sobre el tiempo y la dosis óptima y se recomienda mantener a los pacientes con las mínimas dosis eficaces y el menor tiempo posible. La eficacia de los GC en monoterapia es limitada en el tiempo, por lo que esta pauta no se recomienda ni siquiera en pacientes ancianos si el diagnóstico es de AR.

Los GC no solo tienen efecto antiinflamatorio, sino que también son modificadores de la enfermedad ya que, a diferencia de los AINE, retrasan la progresión del daño estructural. El tratamiento combinado de GC y FAME es más eficaz que los FAME en monoterapia. Algunos autores sugieren que cuando los ensayos clínicos no demuestran mayor eficacia de la combinación de FAME frente a monoterapia se debe al uso de GC en ambos brazos.

El tratamiento con dosis altas, tanto por vía oral como sistémica en forma de pulsos, se utiliza en fases de gran actividad inflamatoria o para tratar manifestaciones extraarticulares graves (como la vasculitis o la neumonitis intersticial) o en presencia de toxicidad grave debida al tratamiento farmacológico (como la anemia aplásica o la dermatitis exfoliativa). Las dosis de 1 g diario de metilprednisolona que se usan en las vasculitis son excesivas en la AR. La dosis de 250 mg durante 3 días produce una respuesta clínica similar que no depende de la ruta de administración.

El tratamiento intraarticular con GC de acción lenta se utiliza cuando la actividad se limita a unas pocas articulaciones o hay síntomas inflamatorios o limitación importante en alguna de ellas. La eficacia del tratamiento está ampliamente demostrada con muy pocos efectos secundarios si se siguen unas normas de uso correctas y no existe daño en el cartílago articular que pueda significar un deterioro articular a medio o corto plazo, cuando las inyecciones se distancian 3 o 4 meses en la misma articulación. La seguridad de dosis repetidas a intervalos más cortos no se ha demostrado, aunque tampoco se ha demostrado claramente su perjuicio. El hexacetónido de triamcinolona es el preparado menos soluble en agua y con mayor duración del efecto; su uso produce mejores resultados que otros esteroides más solubles.

### **Tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en combinación**

Aunque la actualización de las guías de tratamiento EULAR 2013 acepta el tratamiento combinado como una opción en pacientes sin tratamiento previo con FAME, su uso está más extendido en pacientes con respuesta insuficiente al primer FAME después de 12-16 semanas de tratamiento, sobre todo quienes no presentan factores de riesgo elevados. La monoterapia secuencial ha demostrado menos eficacia en el estudio BeSt, por lo que actualmente está limitada a pacientes con mala tolerancia o comorbilidades importantes.

El tratamiento con MTX + LEF, MTX + SSZ, MTX + HCQ, MTX + ciclosporina o la triple terapia (MTX + SSZ + HCQ o una variante sustituyendo SSZ por LEF) han demostrado ser

más eficaces en pacientes con respuesta insuficiente a MTX y la elección de la combinación se debe basar en factores personales como el cumplimiento, la toxicidad, las comorbilidades y el precio. No todos los ensayos clínicos clásicos que demostraban la eficacia del tratamiento combinado seguían una estrategia de tratamiento hasta el objetivo; seguir esta estrategia es más importante que la elección de una combinación sobre otra.

En pacientes con factores de riesgo importantes es aceptable la combinación de un FAME clásico y uno biológico. En 2 ensayos clínicos (uno sueco y otro americano) en pacientes con respuesta insuficiente a MTX se comparó la combinación de MTX + anti-TNF con la triple terapia y se obtuvieron resultados diferentes, por lo que la evidencia no es concluyente y el coste del tratamiento biológico es muy superior.

En ensayos clínicos se ha demostrado que la respuesta clínica a los 3 meses es un factor independiente que predice la respuesta a 1 año y la progresión del daño estructural, por lo que no se debe descuidar la valoración a los 3 meses y la modificación del tratamiento si no hay una respuesta adecuada.

### **Primer fármaco biológico modificador de la enfermedad**

Todos los inhibidores del TNF, incluyendo el biosimilar del infliximab, que ha sido aceptado por la EMA (European Medicines Agency), el abatacept y el tocilizumab están aprobados como primer biológico en caso de respuesta insuficiente a FAME clásicos, mientras que solo los anti-TNF lo están en pacientes sin tratamiento previo con FAME. Ni anakinra ni rituximab están recomendados como biológicos de primera elección.

Todos los biológicos tienen una eficacia similar en comparaciones indirectas y su eficacia depende más de las características de la enfermedad (sin tratamiento previo con FAME, respuesta insuficiente a MTX o resistente al primer biológico) que del tipo de biológico que se utiliza. Debido a la escasez de estudios comparativos entre ellos, no hay evidencia para recomendar un biológico determinado, por lo que la elección se debe basar en factores individuales como: modo de administración, estructura y farmacocinética, tratamiento concomitante, cumplimiento, comorbilidades, contraindicaciones, experiencia personal y preferencias del paciente.

Adalimumab, certolizumab y etanercept están aprobados para su uso en monoterapia; mientras que infliximab, golimumab, abatacept y rituximab solo están aprobados en combinación con MTX. El tratamiento con anti-TNF en combinación con MTX ha demostrado ser más eficaz que en monoterapia, por lo que se recomienda el tratamiento combinado. En casos de intolerancia o contraindicación a MTX todos los biológicos se pueden usar en combinación con otros FAME clásicos, aunque no haya evidencia ni recomendación en la ficha técnica. Los registros de tratamiento biológico han demostrado que el tratamiento combinado de anti-TNF con LEF u otros FAME clásicos es eficaz y aumenta la supervivencia del tratamiento.

Actualmente ya hay datos de registros del abatacept y tocilizumab que no muestran diferencias apreciables en supervivencia y toxicidad con los de los anti-TNF, por lo que la elección

como primer FAME biológico ha cambiado. También se ha llevado a cabo un ensayo clínico con un diseño de no inferioridad que no muestra diferencias en eficacia y progresión del daño estructural entre el abatacept y el adalimumab cuando se utilizan en combinación con MTX. Tocilizumab se puede usar en monoterapia o junto con MTX. En monoterapia ha demostrado ser superior a MTX y adalimumab. En 2 estudios en pacientes con respuesta insuficiente a MTX, la eficacia de tocilizumab en monoterapia o en combinación con MTX era similar, aunque numéricamente mayor en la combinación, por lo que puede ser una opción válida en pacientes polimedicados o con mala tolerancia a los FAME clásicos. En la AR de reciente comienzo, el tratamiento combinado de tocilizumab y MTX era superior a la monoterapia de ambos.

### **Segundo fármaco biológico modificador de la enfermedad**

Si el primer biológico no consigue una respuesta adecuada o hay que suspenderlo por sus efectos secundarios, se puede utilizar un segundo anti-TNF; si el primer biológico era un anti-TNF, abatacept, rituximab o tocilizumab. La respuesta terapéutica se debe valorar a los 3 meses y en caso de mejoría parcial se recomienda esperar hasta los 6 meses, ya que en algunos pacientes —sobre todo con enfermedad basal más activa— la respuesta es más lenta. Si a los 3 meses el cambio en el DAS28 es  $< 0,6$ , se recomienda el cambio de biológico porque la respuesta posterior es muy improbable.

El fallo en el tratamiento con un primer anti-TNF se puede clasificar en 3 grupos: el fallo primario, en el que el biológico nunca consigue una respuesta adecuada a pesar de presentar concentraciones adecuadas de fármaco y es de suponer que en estos casos la enfermedad no está mediada por el TNF; el fallo secundario, en el que la mejoría inicial se va perdiendo con el tiempo y, en muchos casos, el desarrollo de anticuerpos antifármaco biológico (inmunogenicidad) es una de las razones responsables y, finalmente, el fallo por efectos secundarios. Otro motivo de cambio de biológico —mucho más discutido y que no se puede considerar un fallo— es cuando la respuesta, a pesar de ser significativa, no es tan buena como sería deseable y no se consigue el objetivo terapéutico. En estos casos, el cambio de biológico es dudoso y se puede intentar la intensificación del tratamiento con FAME clásicos, el uso de GC sistémicos o las infiltraciones en articulaciones con inflamación residual. El aumento de dosis de un anti-TNF (recogido en la ficha técnica de infliximab y adalimumab) tiene unos resultados discutibles y su evidencia en la literatura médica es dudosa desde el punto de vista clínico y aumenta mucho los costes, por lo que no resulta coste-efectivo.

No hay estudios que comparen los fármacos entre sí en esta situación, por lo que no se puede recomendar una elección basada en la evidencia; sin embargo, hay algunos datos indirectos que pueden ayudar en la elección. Según el registro británico, si el primer anti-TNF falla por falta de eficacia o por efectos secundarios, el segundo anti-TNF tiene más posibilidades de fallar por el mismo motivo y habrá que tenerlo en cuenta. En publicaciones basadas en el desarrollo de inmunogenicidad de los anti-TNF se sugiere que si el primer biológico

anti-TNF falla por el desarrollo de anticuerpos (lo que equivaldría a un fracaso secundario), el segundo biológico que se debe usar es otro anti-TNF; mientras que si la respuesta al primer anti-TNF es insuficiente, a pesar de tener valores de fármaco adecuados, se debe cambiar de diana terapéutica. Según estos principios, se han propuesto algoritmos de tratamiento que tienen que demostrar su validez en estudios aleatorizados comparados con la práctica clínica habitual en la que las decisiones se basan exclusivamente en la opinión del médico o en el cambio de diana terapéutica en todos los pacientes.

A pesar de no constar en la ficha técnica, el uso de rituximab está recomendado (incluso como primer biológico en pacientes con antecedentes de neoplasias), aunque la evidencia solo está demostrada en las neoplasias hematológicas, los síndromes de superposición como los lupus inducidos por anti-TNF, la tuberculosis relacionada con los anti-TNF y la presencia de enfermedad desmielinizante. Solo ha demostrado eficacia en pacientes con enfermedad seropositiva (tanto FR como ACPA). Tocilizumab y abatacept se pueden usar como segundo biológico en cualquier situación sin que existan recomendaciones específicas. Ambos se han desarrollado primero como administración intravenosa y ya está disponible la aplicación subcutánea para el abatacept en nuestro país y el tocilizumab en Estados Unidos.

Si el segundo anti-TNF falla, el uso de un tercer anti-TNF no está recomendado y se debe cambiar de diana terapéutica.

### **Enfermedad refractaria**

En los casos de enfermedad resistente a todos los tratamientos anteriores se recomienda, en primer lugar, eliminar en lo posible factores exógenos de mala respuesta como el tabaquismo activo o la obesidad.

El uso combinado de 2 biológicos está contraindicado. En los escasos ensayos clínicos realizados y en algunos casos observacionales no se ha demostrado un aumento de la eficacia y sí de la toxicidad. El uso de FAME clásicos poco recomendados (como la ciclosporina, la azatioprina, el micofenolato o incluso las SO) se puede intentar en estas circunstancias, mientras que la ciclofosfamida solo se debe utilizar en situaciones muy especiales como la vasculitis reumatoide. La D-penicilamina y el auranofin están en desuso.

En la Unión Europea, el tofacitinib (un inhibidor de las cinasas de la familia Janus) no está disponible. Aunque en ensayos de fase II y III la eficacia clínica de la monoterapia y el tratamiento combinado está probada, su efecto en la progresión radiológica a dosis de 5 mg/día es más discutible. Sin embargo, hay dudas sobre los efectos secundarios y, en particular, sobre el riesgo de infecciones, en especial herpes zóster e infecciones oportunistas como la tuberculosis.

### **Remisión**

Hay poca evidencia acerca de la actitud que hay que seguir una vez conseguido el objetivo terapéutico deseado. La posibilidad de reducir el riesgo de efectos secundarios y el coste recomiendan la reducción del tratamiento, pero no hay consenso ni evidencia sobre el tiempo (una vez logrado el objeti-

vo) antes de comenzar la reducción, aunque las descripciones de la bibliografía lo sitúan entre 6 y 12 meses. Se recomienda primero reducir el tratamiento con GC hasta su eliminación total, que se puede hacer durante las fases de inducción y en los primeros meses de mejoría. Una vez eliminados los GC, lo siguiente es la reducción del tratamiento biológico y se puede hacer aumentando los intervalos de administración o reduciendo las dosis. Las descripciones en la literatura médica sugieren que es más fácil reducir y retirar el tratamiento biológico anti-TNF en los casos de enfermedad más precoz y cuando este se ha usado de manera precoz. En el estudio BeSt un 23% de los pacientes fue capaz de suspender el anti-TNF, aunque posteriormente algunos pacientes tuvieron que reiniciar el tratamiento debido a recaídas. Los factores que predicían la necesidad de reinicio del tratamiento anti-TNF fueron: el tabaquismo activo, la presencia del “HLA DR con el epítipo compartido”, la duración del tratamiento biológico > 18 meses y, sobre todo, la combinación de ellos. Si una vez suspendido el tratamiento biológico la remisión continúa, se recomienda la reducción gradual del tratamiento con FAME clásicos. Dado que la remisión sin tratamiento es poco frecuente, la suspensión del tratamiento con FAME debe ser cuidadosamente indicada y vigilada por la posibilidad de recaídas. La respuesta al reintroducir el tratamiento suele ser buena.

### Identificación y tratamiento de las comorbilidades

La coexistencia de comorbilidades es frecuente en la AR; está relacionada con la propia enfermedad, la actividad inflamatoria o con el tratamiento y tiene como consecuencia un aumento de la discapacidad y de la morbimortalidad. Estas enfermedades condicionan la elección de la terapia farmacológica, por lo que su identificación y su tratamiento se consideran muy importantes.

Las comorbilidades cardiovasculares son frecuentes y la identificación y tratamiento de los factores de riesgo cardio-

vascular es tan importante como la reducción de la actividad inflamatoria. El uso de estatinas para reducir la hipercolesterolemia también puede reducir la actividad inflamatoria y los AINE y algunos FAME como la LEF pueden agravar la hipertensión o hacerla más resistente al tratamiento. Las comorbilidades pulmonares se relacionan generalmente con la AR, y la mortalidad por esta causa es importante. La prevención de la osteoporosis, debida a la actividad inflamatoria, la inmovilidad y el uso de corticoides, se debe hacer en todos los pacientes con factores de riesgo. La lista de comorbilidades asociadas a la AR es amplia y su identificación debe ser personalizada, requiriendo en ocasiones el tratamiento multidisciplinar.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1010-4.
- Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3204-15.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 625-39.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-7.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492-509.
- Van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1596-8.



## Sección 6

# Espondiloartritis

EDITOR - SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 33** CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y METROLOGÍA
- 34** ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
- 35** ARTRITIS PSORIÁSICA
- 36** ARTRITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTRAS ARTRITIS ENTEROPÁTICAS
- 37** ARTRITIS REACTIVA
- 38** ESPONDILOARTRITIS AXIAL. ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA E INDIFERENCIADA. SÍNDROME SAPHO



# CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y METROLOGÍA

J.C. TORRE ALONSO

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

### EPIDEMIOLOGÍA

### PATOGENIA

Genética

Infección

Inflamación

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones osteomusculares

Enfermedad ocular

Enfermedad intestinal

Enfermedad cutánea

### LABORATORIO

Reactantes de fase aguda

HLA-B27

Infección

### TÉCNICAS DE IMAGEN

Radiografía

Resonancia magnética

### CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Criterios de Amor

Criterios del European Spondyloarthritis Study Group

Criterios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

### EVALUACIÓN Y METROLOGÍA

Historia clínica

Exploración física

Estudios de laboratorio

Técnicas de imagen

### DOMINIOS E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Actividad inflamatoria

Función física

Evaluación del daño estructural

### MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA

Cuestionarios genéricos

Cuestionarios específicos

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

En el año 1963, un grupo de reumatólogos reunidos en Roma, con motivo del congreso europeo y basados en su experiencia clínica, conceptuaron la espondilitis anquilosante (EA) como una entidad diferente de la artritis reumatoide. Pocos años después, Moll y Wright acuñan el término de espondiloartritis seronegativas enfatizando en 2 hechos fundamentales: la fuerte asociación de estas entidades con la EA y la negatividad del factor reumatoide. Las características de la artritis periférica, la sacroileítis radiológica, la psoriasis, la inflamación intestinal aguda o crónica, la uveítis y la uretritis eran características clínicas de las diferentes entidades, a lo que se añadía una marcada agregación familiar. Posteriormente se objetivó una fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 (*human leukocyte antigen B27*), lo que dio lugar

definitivamente al concepto unificado de espondiloartritis (EspA), tal y como se le considera en la actualidad. Un grupo de enfermedades semejantes, con diferentes manifestaciones clínicas, interrelacionadas entre sí y compartiendo unas bases genéticas (cuadro 33.1). A pesar de ello, la monitorización y el tratamiento están más relacionados con la presentación clínica que con el diagnóstico preciso de la enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia estimada se sitúa aproximadamente entre el 0,4 y el 1,9% dependiendo esta notable diferencia de muchos factores, fundamentalmente el grupo étnico. La EA es la enfermedad más frecuente del grupo y su prevalencia va asociada a la del gen *HLA-B27*. Las EspA son más comunes en varones, salvo la artritis psoriásica (APs), que es igual de frecuente en ambos sexos.



**CUADRO 33-1****Clasificación de las espondiloartritis (EspA)**

- Espondilitis anquilosante
- Artritis psoriásica
- Artritis reactiva
- Artritis relacionadas con la enfermedad intestinal inflamatoria
- EspA juvenil
- EspA indiferenciada

**PATOGENIA**

Aunque la etiología es desconocida se sabe que la interrelación de factores genéticos y ambientales es decisiva para el desarrollo de la enfermedad.

**Genética**

La alta asociación de la EA y el gen *HLA-B27* se conoce desde el año 1973 y, sin embargo, aún no se ha aclarado su papel funcional en la patogenia de la enfermedad. Este antígeno de histocompatibilidad está presente hasta en el 90% de los pacientes con EA y en menor frecuencia en el resto de las EspA. Recientes estudios han demostrado la existencia de otros genes, tanto del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como genes no CMH, que pueden ser importantes en la patogenia de estas enfermedades. A este último grupo pertenecen 2 nuevos loci genéticos: el receptor de IL-23R, que participa en la vía Th-17 y se encuentra asociado a EA, APs, psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria (EII), y el otro es el ERAP1, que es una aminopeptidasa, enzima clave en el procesamiento de los péptidos en el citoplasma y su relación con la presentación de estos por el HLA-B27.

**Infección**

Varios agentes infecciosos incluyendo *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Sighella* y *Clamydia* están implicados en la patogenia de la artritis reactiva (ARE). Se encontró ADN y lipopolisacáridos de estos organismos en células y líquido sinovial de los pacientes con ARE. A pesar de todo, no hay ninguna evidencia convincente de que algún microorganismo como *Klebsiella* sea el causante de la EA.

**Inflamación**

La entesitis es el marcador de las EspA y el tejido diana del proceso inflamatorio. Las lesiones se caracterizan por tumefacción de tejidos blandos y la infiltración de médula ósea por células inflamatorias. La peculiaridad más llamativa de las EspA es la neoformación ósea que conduce a la anquilosis característica de estas enfermedades. Hay 2 procesos de neoformación ósea: el membranoso y el endocondral. En las entesitis parece que el modelo endocondral es más importante y en él juegan un papel fundamental 2 vías: las proteínas morfogénicas (BMP) y la familia de proteínas Wnt. Esta última vía puede ser modulada por la prostaglandina E2. La neoformación ósea, una de las líneas de investigación actual en las

EspA, puede estar también regulada por la esclerostina, noggin y Dickkopf-1. Dos posibles genes pueden participar en estos procesos: *EDIL3* y *HALPN1*.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El espectro clínico de las EspA es variado incluyendo manifestaciones osteomusculares, cutáneas, oculares, intestinales y genitourinarias.

**Manifestaciones osteomusculares****Dolor lumbar inflamatorio**

El dolor lumbar inflamatorio (DLI) es el síntoma más común de inicio en las manifestaciones axiales de la enfermedad. Se caracteriza por un comienzo insidioso antes de los 40 años, nocturno, que mejora con el ejercicio y no con el reposo. Se acompaña de marcada rigidez matutina. En otras ocasiones, la manifestación axial más llamativa es el síndrome sacroilíaco alternante.

**Artritis periférica**

Habitualmente de grandes articulaciones, sobre todo de extremidades inferiores, asimétrica y de inicio subagudo salvo en la APs, que puede presentar cualquier patrón articular.

**Dactilitis**

Conocida también como dedo en salchicha es, aunque no exclusiva, característica de las EspA. Se ocasiona por tumefacción de la vaina flexora de los dedos de las manos o de los pies, que se puede acompañar o no de sinovitis de las correspondientes articulaciones del dedo, entesitis y tumefacción de tejidos blandos.

**Entesitis**

La inflamación en torno a la entesis o lugar de unión de ligamentos, tendones, cápsula o fascia al hueso es característica de este grupo de enfermedades. La aquilea y de la fascia plantar son las más representativas, aunque se objetiva también en las uniones costocondrales, crestas ilíacas, trocánter, etc.

**Enfermedad ocular**

Se manifiesta como conjuntivitis típicamente transitoria pero, en ocasiones y asociada al HLA-B27, se presenta una uveítis anterior aguda unilateral y recidivante.

**Enfermedad intestinal**

Más de la mitad de los pacientes presenta lesiones en mucosa intestinal, bien de forma aguda o, lo más habitual, como lesiones crónicas normalmente silentes. Se constata una estrecha relación entre la artritis periférica y la enfermedad intestinal.

**Enfermedad cutánea**

La psoriasis es una manifestación característica de las EspA y en especial de la APs. Puede asociarse a cualquier tipo de psoriasis, pero especialmente a la onicopatía.

En raras ocasiones pueden aparecer manifestaciones cardíacas (insuficiencia aórtica, trastornos de la conducción, etc.), pulmonares (fibrosis pulmonar, cavitaciones, etc.), amiloidosis, etc.

## LABORATORIO

### Reactantes de fase aguda

Aunque no específicos y con una sensibilidad limitada se recomienda su uso, ya que están incluidos en los criterios de clasificación.

### HLA-B27

Hasta el 95% de los pacientes con EA lo tienen positivo. Su frecuencia es menor en el resto de las EspA. No obstante, no debemos olvidar que está presente en un 8-10% de la población general caucásica, lo que implica que por sí solo no es diagnóstico. Su negatividad, en cambio, junto a la ausencia de sacroileítis, hace muy dudoso el diagnóstico de EspA axial.

### Infección

Pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana presentan con más frecuencia psoriasis y artritis periférica. Las infecciones digestivas y genitourinaria, característicamente, anteceden a las ARE, por lo que debemos tener presente la realización de los correspondientes estudios en caso de sospecha.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

### Radiografía

Algunas características son concluyentes para el diagnóstico.

#### *Radiografía de pelvis*

Es la técnica de primera elección. La sacroileítis (grado II o más bilateral o grado III o más unilateral) es el hallazgo definitivo para el diagnóstico de EA (criterios de New York modificados). No obstante, los cambios estructurales son tardíos y a veces el diagnóstico es imposible en fases precoces de la enfermedad. Menos del 5% de los pacientes con sindesmofitos tiene sacroilíacas normales. La radiografía de pelvis permite también valorar las articulaciones coxofemorales que marcan el pronóstico funcional en las EspA. En la actualidad, el valor más importante de la radiografía es la detección y seguimiento de la neoformación ósea característica de la EA: los sindesmofitos (puentes óseos que unen vértebras contiguas). La tomografía computarizada es más sensible que la radiografía para detectar lesiones estructurales, pero la alta exposición a la radiación y la imposibilidad de descubrir lesiones inflamatorias la colocan en desventaja frente a la resonancia magnética (RM).

#### *Radiografía de articulaciones periféricas*

Los hallazgos no son patognomónicos, excepto las típicas imágenes lápiz-copa o mutilantes presentes en la APs. Se

pueden objetivar, no obstante, erosiones proliferativas y/o neoformación ósea en las articulaciones periféricas y/o en las entesis.

### Resonancia magnética

En las fases precoces de la enfermedad, cuando los estudios convencionales de sacroilíacas son normales, y tenemos alto grado de sospecha clínica, está indicada la utilización de RM. La imagen característica es la presencia de edema óseo, que traduce la existencia de lesiones inflamatorias activas, en STIR y T2 con supresión de grasa, en articulaciones sacroilíacas. En la actualidad se están haciendo esfuerzos para mejorar la sensibilidad y especificidad de la definición de la RM positiva de sacroilíacas y se objetivó que si se incluye erosiones y anquilosis la sensibilidad alcanzaba el 81% y la especificidad el 88%. En la actualidad, la RM de columna total no se considera criterio diagnóstico de EspA por el grupo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society).

Otras técnicas de imagen, como la gammagrafía, son demasiado inespecíficas para ser utilizadas en el estudio de las EspA. La ecografía, en cambio, puede tener un futuro halagüeño, ya que es capaz de objetivar la presencia de entesitis y lesiones óseas.

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación se han desarrollado para ser utilizados en estudios epidemiológicos y de investigación clínica y, por tanto, no son criterios diagnósticos. Algunas de las EspA tienen criterios diagnósticos definidos. Se han desarrollado 3 diferentes criterios de clasificación, con el fin de evitar las limitaciones del criterio obligado de la sacroileítis radiográfica de los criterios de New York para la EA.

### Criterios de Amor

Un grupo de reumatólogos franceses, en el año 1990, publicó unos criterios de clasificación basados en la suma de puntuaciones de 12 diferentes parámetros donde se recogían las características más notables de las EspA (clínica, antecedentes, genética, etc.) y algo destacable, la respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cada uno de estos parámetros, si estaba presente, tenía un valor de 1 a 3 puntos. Si la suma total alcanzaba la cifra de 6 se consideraba que el paciente tenía una EspA (cuadro 33.2). La sensibilidad de estos criterios fue del 90% y la especificidad del 86,6%.

### Criterios del European Spondyloarthritis Study Group

Independiente del anterior grupo francés, 11 reumatólogos de 7 países europeos desarrollaron unos criterios de clasificación que han sido validados en otras poblaciones y se utilizaron con profusión por su sencillez. En la cohorte de pacientes con todo tipo de EspA del estudio del European Spondyloarthritis Study Group (ESSG), la sensibilidad fue del 86% y la especificidad del 87%. El ESSG propone unos criterios jerárquicos con 2 parámetros como puerta de entrada. Uno de ellos es

## CUADRO 33-2

## Criterios de Amor para la clasificación de las espondiloartritis

<b>Signos clínicos, historia clínica</b>	
■ Dolor lumbar/dorsal nocturno, rigidez matutina lumbar/dorsal o ambos	1
■ Oligoartritis asimétrica	2
■ Dolor difuso, no bien precisado, en regiones glúteas; dolor difuso en región glútea derecha o izquierda, alterno	1 o 2
■ Dactilitis	2
■ Talalgia u otra entesopatía	2
■ Iritis	2
■ Antecedente de uretritis no gonocócica o cervicitis 1 mes antes del inicio de la artritis 1	
■ Antecedente de diarrea 1 mes antes del inicio de la artritis	1
■ Presencia o antecedente de psoriasis, balanitis, enteropatía crónica o todas ellas	2
<b>Signos radiológicos</b>	
■ Sacroileítis (bilateral grado 2 o más, unilateral grado 3 o más)	3
<b>Predisposición genética</b>	
■ HLA-B27 positivo, antecedentes familiares de EA, síndrome de Reiter, psoriasis, uveítis o enteropatía	2
<b>Respuesta al tratamiento</b>	
■ Mejoría franca de los síntomas en 48 h con el empleo de AINE, recaída rápida (48 h) de las molestias con su interrupción, o ambos factores	2

Se diagnostica espondiloartritis si la suma de los puntos de los 12 criterios es  $\geq 6$  puntos.  
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EA: espondilitis anquilosante.

## CUADRO 33-3

## Criterios para la clasificación de las espondiloartritis del European Spondyloarthritis Study Group

Dolor lumbar inflamatorio o sinovitis asimétrica o de miembros inferiores, y 1 o más de los siguientes:

- Historia familiar positiva
- Psoriasis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Uretritis/cervicitis/diarreas agudas en el mes anterior al inicio de la artritis
- Dolor alternante en las regiones glúteas
- Entesopatía
- Sacroileítis

la presencia de sinovitis asimétrica predominantemente de miembros inferiores y el otro es el DLI. Un paciente es clasificado como EspA si cumple, al menos, 1 de los dos criterios de puerta de entrada y 1 criterio adicional (cuadro 33.3). Este sistema divide a las EspA en 2 grupos con cierta superposición: uno con predominante manifestación axial y el otro periférica. Una vez que el paciente cumple criterios de ESSG lo podemos clasificar, en función de los rasgos clínicos, en diferentes subtipos como EA, EspA asociada a psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o ARe. En contraste a los criterios de Amor, no incluyen ni la respuesta a los AINE ni se valora la presencia de HLA-B27. Una de las aportaciones más destacadas de los criterios ESSG es que podemos clasificar a un paciente como EspA sin tener el diagnóstico definitivo de ninguna de las entidades del grupo constituyendo el subtipo de EspA indiferenciada, que podrá ser predominantemente periférica o axial.

### Criterios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

El desarrollo de los criterios de Amor y del ESSG se realizó antes de la utilización de la RM como técnica complementaria de imagen en el estudio de EspA. Los criterios de Amor cuanti-

fican la presencia de sacroileítis grado II o más bilateral o grado III o más unilateral con un valor de 3 puntos sobre los 6 posibles para la clasificación. Siguiendo las pautas del ESSG, los pacientes clasificados como EspA pueden no tener sacroileítis radiográfica, ya que esta no es criterio de puerta de entrada.

Hoy día sabemos que la lesión estructural de las articulaciones sacroilíacas se manifiesta tardíamente en los estudios radiográficos y pueden pasar varios años desde el inicio de la enfermedad hasta su demostración por estudios convencionales. La finalidad de los nuevos criterios ASAS de clasificación era incluir a los pacientes con enfermedad precoz sin daño radiográfico. Ahondan, pues, en el concepto de EspA axial y reconocen un espectro de enfermedad que varía desde la enfermedad plenamente establecida —EA— hasta las formas iniciales no radiográficas. Estos pacientes se clasifican como EspA axial por tener sacroileítis por imagen (radiografía o RM) y al menos 1 de los rasgos clínicos característicos o la presencia de HLA-B27 y 2 rasgos clínicos (cuadro 33.4). Esto implica que no es necesaria la presencia de sacroileítis por radiografía o RM para considerar a un paciente con EspA axial. La importancia de reconocer este último subgrupo y el de pacientes con sacroileítis por RM, que no tienen diferencias clínicas llamativas respecto al grupo clásico de EA salvo la

**CUADRO 33-4****Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EspA) axiales del grupo Ankylosing Spondylitis Assessment Study****A. Criterios obligados**

- Dolor lumbar > 3 meses de duración
- Edad de inicio < 45 años

**B. Criterio necesario: sacroileítis por imagen o HLA-B27****C. Criterios clínicos**

- Lumbalgia inflamatoria
- Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
- Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
- Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
- Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 h de la administración de dosis máximas de un AINE)
- Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, ARe, EII)
- Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)
- Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
- EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa confirmada por un digestólogo)
- Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
- EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
- HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
- Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar y tras exclusión de otras causas por elevación de PCR)

Se clasifica como EspA axial si cumple los criterios obligados y tiene sacroileítis y 1 criterio clínico de EspA o bien HLA-B27 y 2 criterios clínicos.

Sacroileítis (radiológica, RM): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroileítis).

Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (> 3 meses) si se cumplen al menos 4 de:

- Edad de inicio < 40 años.
- Inicio insidioso.
- Mejoría con el ejercicio.
- No mejoría con el reposo.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARe: artritis reactiva; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**CUADRO 33-5****Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EspA) periféricas del grupo Ankylosing Spondylitis Assessment Study**

**Criterio obligado: edad de inicio de los síntomas < 45 años**

**Criterio necesario: artritis o entesitis o dactilitis acompañado de:**

**≥ 1 de los siguientes**

- Infección previa
- Sacroileítis (radiografía simple o RM)
- Uveítis
- Psoriasis
- EII
- HLA-B27

**O bien ≥ 2 de los siguientes**

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dolor lumbar inflamatorio
- Historia familiar de EspA

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; RM: resonancia magnética.

edad más joven y la alta frecuencia del sexo femenino, radica en poder hacer un diagnóstico precoz de EspA axial. Estos criterios ASAS tienen una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 84,4%. La modificación de los criterios de Amor

y ESSG con la inclusión de la RM mejora sustancialmente la sensibilidad de ambos.

Recientemente, ASAS publicó los criterios de clasificación de las EspA periféricas (cuadro 33.5). Los pacientes así clasi-

ficados, menores de 45 años, se caracterizan por tener artritis o entesitis o dactilitis y no tener DLI. Estos pacientes deben, además, tener 1 característica (uveítis, psoriasis, Crohn/colitis ulcerosa, infección, HLA-B27, sacroileítis en imagen) o 2 (artritis, dactilitis, entesitis, DLI, historia familiar de EspA) de este grupo de enfermedades. La sensibilidad de estos criterios fue del 77,8% y la especificidad del 82,2%.

Sin dudar de la importancia de los criterios ASAS, aún quedan por clarificar algunos puntos de interés. Uno de ellos es la conocida superposición de síntomas y así, es posible que un paciente inicialmente se clasifique como EspA axial y posteriormente se manifieste como una EspA periférica o viceversa. Por otra parte, estos criterios, al igual que los criterios ESSG, tienen puerta de entrada, inicio antes de los 45 años, y bien es sabido que algunos pacientes, especialmente los diagnosticados de APs, pueden iniciar sus manifestaciones a edades más tardías.

## EVALUACIÓN Y METROLOGÍA

La evaluación de los pacientes con EspA se debe realizar con la historia clínica, exploración, pruebas de laboratorio, técnicas de imagen y una serie de herramientas estandarizadas y validadas que valoren objetivamente una serie de dominios como actividad inflamatoria, función, daño estructural, respuesta y toxicidad del tratamiento, que son fundamentales tanto en el diagnóstico y el seguimiento como en la toma de decisiones terapéuticas.

### Historia clínica

La primera evaluación del paciente con EspA, como cualquier proceso clínico, debe incluir una historia detallada con referencia a los antecedentes familiares (de capital importancia por la agregación familiar), los hábitos tóxicos (tabaco), la manifestación inicial y la edad de inicio, las manifestaciones extraarticulares, etc. Es de especial importancia la anamnesis dirigida a las características del dolor espinal incluyendo el síndrome sacroilíaco, la sinovitis periférica y la entesitis.

### Exploración física

#### *Esqueleto axial*

Se deberá realizar una exploración completa de la columna cervical, torácica y lumbar con especial énfasis en la movilidad raquídea. La movilidad de la columna lumbar se explorará con el test de Schöber, la flexión lumbar lateral y la distancia dedo suelo; la columna torácica con la expansión torácica (diferencia entre inspiración/espирación); la movilidad cervicotorácica con la distancia trago-pared y la distancia occipucio-pared, y la movilidad cervical con las rotaciones.

#### *Articulaciones periféricas*

Las EspA, en especial la APs, se caracterizan por la presencia de dolor y tumefacción debidos a la inflamación sinovial. La exploración debe incluir, al menos, 44 articulaciones. En caso de APs se recomienda la exploración de 68 articulaciones

incluyendo las distales. La afectación de caderas es capital en el pronóstico de las EspA. La distancia intermaleolar —con el paciente en decúbito y las extremidades extendidas, se le pide que separe las piernas todo lo posible midiendo la distancia entre ambos maléolos mediales— refleja, junto con las rotaciones, el grado de afectación de caderas.

#### *Entesitis*

Las entesis son un rasgo distintivo de las EspA y para su exploración clínica nos debemos basar en la palpación. Hay diferentes índices que varían en el número de entesis a explorar (desde 66 en el índice de Mander a 6 en el índice de Leeds) hasta los que recogen la intensidad del dolor. No existe un consenso definitivo de qué índice utilizar. La ecografía puede ser un instrumento importante en el estudio de las entesis. A pesar de todo, debe realizarse una valoración de las entesis en todo paciente con EspA.

#### *Dactilitis*

Se caracteriza por la tumefacción global de un dedo y está ocasionada por la sinovitis, tenosinovitis, entesitis y edema de partes blandas. El seguimiento se basa en la presencia/ausencia de tumefacción y, en ocasiones, la severidad del dolor y la tumefacción, que se recoge en una puntuación de 0 a 3. También se recoge su carácter agudo/crónico. Recientemente se ha publicado un nuevo índice cuantitativo que no está validado (Leeds).

Se sugiere que en los recuentos articulares la dactilitis debería puntuar como una sola articulación.

#### *Piel*

Para evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento de la psoriasis hay instrumentos de medida que nos permiten comparar la extensión e intensidad de las lesiones. El Psoriasis Area and Severity Index (PASI) es el sistema de medición de la gravedad de psoriasis más utilizado. Se obtiene una puntuación única entre 0 (no psoriasis) y 72 (psoriasis muy grave), que se calcula a partir de la superficie corporal afectada y de la gravedad de la psoriasis. Consta de 4 ítems: superficie afectada, severidad del eritema, induración y descamación evaluados en 4 áreas corporales, cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. No se suele emplear en práctica clínica, pero sí en ensayos clínicos, donde nos encontramos con índices como PASI 50, PASI 75 o PASI 100, que definen el porcentaje de pacientes que alcanzan una disminución del 50, 75 o 100% del PASI inicial. Otras mediciones utilizadas son el área de superficie corporal afectada y la “lesión diana”.

El NAPSÍ (Nail Psoriasis Severity Index) es el instrumento más utilizado en ensayos clínicos para el seguimiento de lesiones ungueales. Divide la uña en 4 cuadrantes y en cada uno valora de 0 a 1, tanto lesiones en matriz ungueal como en lecho ungueal (0 a 8, puntuación total de la uña).

### Estudios de laboratorio

Además de estudios básicos, como hemograma y bioquímica, se deberá realizar cuantificación de reactantes de fase aguda

(velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]). Sus valores se corresponden con la intensidad del proceso inflamatorio, aunque en las EspA esto no es cierto en todas las ocasiones.

Se deberá incluir la determinación de HLA-B27, considerada actualmente como puerta de entrada de los nuevos criterios ASAS.

## Técnicas de imagen

### Radiografía

El examen radiológico básico debe incluir radiografías simples de pelvis, columna vertebral en sus 3 segmentos y articulaciones periféricas afectadas (en función del tipo de EspA), con el objetivo de evidenciar y cuantificar el daño estructural. La radiología simple, a pesar de no ser el método ideal para el diagnóstico precoz de la sacroileítis, sigue siendo el primer estudio a realizar de forma rutinaria para valorar dichas articulaciones. En práctica clínica se utiliza la escala basada en los criterios de New York para establecer el grado de daño estructural. En la columna podemos encontrar varios tipos de lesiones, desde la inicial imagen de cuadratura vertebral —erosión secundaria a la entesitis— hasta la neoformación de sindesmofitos o la anquilosis de interapofisarias. Los métodos de cuantificación recomendados son el Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) y el Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). Por las características diferenciales de la espondilitis psoriásica se generó un nuevo instrumento de valoración del daño axial denominado PARSI, que surge de la combinación del BASRI y del mSASSS, que precisa de más estudios para su utilización generalizada.

Las articulaciones periféricas también se deben evaluar. En la EA, la afectación de caderas es muy importante y las lesiones, desde el pinzamiento hasta la anquilosis, se pueden evaluar por el método BASRI. En el caso de la APs, con especial incidencia de sinovitis periférica y las características diferenciales con la artritis reumatoide, se recomienda utilizar el índice modificado de Sharp-Van der Heijde —más utilizado— o el de Steinbrocker, también modificado para la APs.

### Resonancia magnética

Su utilización ha supuesto el avance más importante para el diagnóstico precoz de las EspA axiales. Los nuevos criterios ASAS incluyen la sacroileítis por RM como criterio de puerta de entrada al mismo nivel que la sacroileítis radiográfica. Se utiliza, además, para objetivar lesiones espinales —no es criterio de clasificación— y valoración de respuesta al tratamiento. Disponemos de varios sistemas de clasificación que cuantifican el daño objetivado en la RM.

### Ecografía

Técnica de elección en el estudio de las entesis, ya que permite detectar alteraciones tanto precoces como daño crónico. Se dispone de un índice ecográfico validado para las entesis en

las EspA, el índice MASEI (Madrid Sonographic Enthesitis Index).

## DOMINIOS E INSTRUMENTOS DE MEDIDA (tabla 33.1)

### Actividad inflamatoria

- Dolor espinal global y nocturno. Normalmente se realiza con una escala horizontal con descriptores numéricos e indicadores en los extremos: ningún dolor (0), máximo dolor (10). También se puede realizar con escala visual analógica.
- BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Index) (fig. 33.1). Escala horizontal con descriptores numéricos, fácil de utilizar y que se refiere a 6 preguntas relacionadas con la enfermedad: cansancio/fatiga, afectación axial, afectación periférica, entesopatía y rigidez matutina (2 preguntas). Utiliza escala de 0 a 10 y consideramos que la enfermedad está activa cuando supera la puntuación 4.
- Valoración de la enfermedad por parte del médico.
- Recuento articular y entesis.
- Índices compuestos. Recientemente el grupo ASAS propuso un índice compuesto para evaluar la actividad de la enfermedad: el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), que ha sido extensamente validado y que tiene 2 variantes, una con PCR y otra con VSG. Además, ASAS propone 3 índices compuestos para monitorizar la actividad de la enfermedad en ensayos clínicos: ASAS 20, criterios de remisión ASAS y criterios de mejoría ASAS 5/6. El grupo de estudio de APs (GRAPPA), a su vez, ha propuesto también unos índices compuestos, la mayoría pendientes de nuevos estudios.

### Función física

#### Formas axiales

- BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Functional Index) (fig. 33.2). También utiliza una escala horizontal con descriptores numéricos de 0 a 10, en la que el paciente valora la dificultad para realizar diferentes actividades. Alternativamente se puede utilizar el índice funcional de Dougados.
- BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Metrology Index). Combina diferentes medidas metrológicas, tanto espinales (distancia trago/pared, flexión lumbar lateral, test de Schöber modificado, rotaciones cervicales) como de caderas (distancia intermaleolar).

#### Formas periféricas

El Health Assessment Questionnaire (HAQ) se ha usado en la APs y, aunque no está exento de limitaciones, muestra suficiente capacidad discriminante. Se creó una versión del HAQ con 2 dominios: uno espinal para utilizarlo en pacientes con EspA (HAQ-S) y otra con un dominio cutáneo

TABLA 33-1

## Dominios e instrumentos de evaluación

Área	Dominio	Medida/instrumento		
Actividad	Dolor espinal (general y nocturno)	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)		
	Valoración global del paciente	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)		
	Valoración global del médico	BASDAI		
	Fatiga	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)		
	Recuento articular	Recuento de 44, 78/76 o 68/66 o 28 articulaciones		
	Entesitis	Índice validado (MASES, San Francisco, Berlín, etc.)		
	Dactilitis	Presente/ausente y aguda/crónica		
	Reactantes de fase aguda	VSG, PCR		
Función	Rigidez espinal	Escala horizontal con descriptores numéricos (1-10)		
	Movilidad espinal	Expansión torácica. Con una cinta métrica, a nivel del 4.º espacio intercostal en varones y justamente por debajo del pecho en mujeres, se mide 2 veces la diferencia entre los perímetros torácicos durante una inspiración y espiración máximas, anotándose la mejor. Valor normal > 5 cm		
		Test de Schöber. Señalar un punto sobre la apófisis espinosa de L5, se marca un segundo punto 10 cm por encima y otro 5 cm por debajo. Luego, el paciente se flexiona al máximo. La distancia entre el punto superior y el más inferior es el Schöber. Se anotará la diferencia en centímetros respecto al inicio (lo que exceda de 15 cm). Se repite y se anota la mejor. Valor normal > 4 cm		
		Distancia occipucio-pared. Poner talones y espalda contra la pared, medir la distancia horizontal (centímetros) desde el occipucio a la pared durante el máximo esfuerzo por tocar la pared con la cabeza, sin levantar la barbilla, y repetir, recogiendo la mejor de las 2 mediciones. Valor normal 0 cm		
		Rotación cervical. Con un goniómetro que se coloca centralmente sobre la cabeza del paciente (posición supina). Se le pide que gire la cabeza el máximo posible hacia la derecha y luego hacia la izquierda, y se repite, anotándose el mejor giro (en grados) para cada lado. La media de ambos da el resultado final. Valor normal 70º		
		Flexión lateral de la columna. El paciente tan cerca de la pared como sea posible a nivel de los hombros debe inclinarse lateralmente sin doblar las rodillas ni levantar los talones, manteniendo los hombros en el mismo plano. Se mide la distancia entre la punta del dedo corazón y el suelo (centímetros), se repite y anota la mejor, tanto para la izquierda como para la derecha. La media de ambos da el resultado final. Valor normal > 10 cm		
		Función general	BASFI	
			HAQ	
		Daño estructural	Radiografía	Escala basada en los criterios de New York (sacroilíacas), mSASSS (columna) o BASRI (columna y cadera)
		Calidad de vida	Calidad de vida	Índice de Sharp y Van Der Heijde modificado para APs SF 12/36- EuroQol, ASQol, PsAQol, VITACORA

APs: artritis psoriásica; ASQol: Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASRI: Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

para la APs (HAQ-SK). No aportan ninguna ventaja, por lo que se sigue empleando el HAQ.

## Evaluación del daño estructural

### Sacroilíacas

Basada en los criterios de New York sigue una puntuación de 0 a 4 según la evolución del daño estructural e incluye: borramiento de los márgenes articulares, esclerosis, erosiones, estrechamiento y ensanchamiento del espacio articular y anquilosis. A mayor grado mayor daño estructural radiológico.

### Columna

El mSASSS valora la columna cervical desde la porción inferior de C2 hasta la parte superior de T1 y la columna lumbar desde la parte inferior de T12 al platillo superior de S1.

Se asigna una puntuación de acuerdo a la siguiente escala: 0 (normal), 1 (erosión, cuadratura vertebral o esclerosis), 2 (sindesmofito) y 3 (fusión completa con sindesmofitos entre 2 cuerpos vertebrales).

El BASRI valora la columna lumbar (en proyección antero-posterior [AP] y lateral), cervical (solo en proyección lateral), así como las caderas y sacroilíacas (en proyección AP de la pelvis). El intervalo de puntuación del BASRI total es de 2 a 16 puntos, siendo 2 la puntuación mínima necesaria observada en las articulaciones sacroilíacas para clasificar al paciente como EA.

### Articulaciones periféricas

El índice de Sharp-van der Heijde modificado para la APs valora erosiones, estrechamiento del espacio articular, subluxación, anquilosis, osteólisis y fenómeno del lápiz-copa. Está validado y ha sido utilizado en ensayos clínicos.

**Versión Española del BASDAI**

Por favor, marque el número que mejor describa su situación en la **ÚLTIMA SEMANA**:

- 1) **¿Cuánta fatiga o cansancio ha tenido usted?**  
 Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**
- 2) **¿Cuánto dolor ha tenido usted en cuello, espalda o caderas debido a la espondilitis anquilosante?**  
 Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**
- 3) **¿Cuánto dolor o inflamación ha tenido usted en las otras articulaciones (sin contar cuello, espalda y caderas)?**  
 Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**
- 4) **¿Cuánto malestar ha tenido usted en las partes de su cuerpo que le duelen al tocarlas o presionarlas?**  
 Ninguno  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísimo**
- 5) **¿Cuánta rigidez matutina ha tenido usted al despertarse?**  
 Ninguna  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 **Muchísima**
- 6) **¿Cuánto tiempo le dura la rigidez matutina desde que se levanta?**  
 0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  
 0 h                      0,5 h                      1 h                      1,5 h                      ≥ 2 h

**Puntuación:**

**FIGURA 33-1** ■ BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Index). Ariza-Ariza et al. Rev Esp Reumatol 2004; 31: 372-8. Diseño: E. Batlle - HGU - Alicante.

## MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida es una variable muy importante a evaluar en estos pacientes que se puede medir con instrumentos genéricos o específicos.

### Cuestionarios genéricos

El SF36/12 y el EuroQol validados y con versión en español son los más utilizados. El DLQI (Dermatology Life Quality

Index) es el más empleado en ensayos clínicos para medir la calidad de vida en afectaciones dermatológicas.

### Cuestionarios específicos

El PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) fue el primer instrumento específico para valorar la calidad de vida en pacientes con APs. No hay versión en español. Recientemente se ha publicado un nuevo cuestionario, realizado y validado por reumatólogos españoles, para medir calidad de vida en



### Versión Española del BASFI

A continuación se le indican una serie de actividades. Por favor, marque el número que mejor describa su situación EN LA ÚLTIMA SEMANA.

- 1) Ponerse los calcetines o medias sin ayuda.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 2) Recoger un bolígrafo del suelo sin ayuda, inclinándose hacia adelante (doblando la cintura).

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 3) Coger de una estantería un objeto situado por encima de su cabeza, sin ayuda.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 4) Levantarse de una silla sin apoyar las manos ni utilizar ninguna otra ayuda.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 5) Estar acostado sobre la espalda y levantarse del suelo sin ayuda.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 6) Estar a pie firme sin apoyarse en nada durante 10 minutos y no tener molestias.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 7) Subir 12 o 15 escalones sin agarrarse al pasamanos ni usar bastón o muletas (poniendo un pie en cada escalón).

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 8) Mirarse un hombro girando solo el cuello (sin girar el cuerpo).

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 9) Realizar actividades que supongan un esfuerzo físico como ejercicios de rehabilitación, trabajos de jardinería o deportes.

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

- 10) Realizar actividades que requieran dedicación plena durante todo el día (en casa o en el trabajo).

Fácil  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 Imposible

**FIGURA 33-2** ■ BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Functional Index). Ariza-Ariza et al. *Arthritis Rheum* (Arthritis Care Res) 2003; 49: 483-7. Diseño: E. Batlle - HGU - Alicante.

APs (VITACORA). Para valorar la calidad de vida en EA se utiliza la versión validada en español de ASQOL.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Amor B, Dougados M, Mijiyagua M. Critères de classification des spondyloarthropathies. *Rev Rheum Mal Ost* 1990; 57: 85-9.  
Dougados M, Van Der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondyloarthropathy Study Group. Preliminary cri-

teria for the classification of Spondyloarthropaty. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.

- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 25-31.

- Rudwaleit M, Van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83.

## ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

E. COLLANTES ESTÉVEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

Aspectos genéticos (antígeno leucocitario humano B27 y otros)

Aspectos celulares

Citocinas

Agentes infecciosos bacterianos desencadenantes

Papel del intestino

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Formas de inicio

Cuadro clínico

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio

Pruebas de radiología

Resonancia magnética

## DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## TRATAMIENTO

Recomendaciones terapéuticas

## PRONÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica del esqueleto axial (columna y sacroilíacas) de las entesis y frecuentemente de grandes articulaciones periféricas. Es el prototipo y la mejor conocida del grupo de las espondiloartritis. Se caracteriza por lumbalgia inflamatoria crónica y sacroileítis radiográfica. También suele presentar manifestaciones extraarticulares, especialmente uveítis anterior aguda, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal.

## EPIDEMIOLOGÍA

La EA es más frecuente en varones que en mujeres, con una proporción estimada de 2-3:1. La prevalencia oscila entre el 0,1 y el 1,4% dependiendo directamente de la frecuencia del antígeno leucocitario humano (HLA) B27 (HLA-B27) que varía notablemente en poblaciones con diferentes orígenes étnicos. En España, su frecuencia se sitúa entre el 6 y el 9%. El 84% de los pacientes con EA son B27 positivos y la edad de comienzo se sitúa alrededor de los 30 años.

## ETIOPATOGENIA

La fisiopatología de la EA mantiene todavía muchos aspectos desconocidos o no totalmente explicados. Su asociación con HLA-B27 se estableció claramente al principio de la década de los setenta y es uno de los mejores ejemplos de enfermedad ligada a factores genéticos. La EA es una enfermedad poligénica.

**Aspectos genéticos (antígeno leucocitario humano B27 y otros)**

Que el HLA-B27 es importante para el desarrollo de la enfermedad queda fuera de toda duda, cerca del 90% de los pacientes con EA son B27 positivos. Aunque estrictamente se pueda decir que no es suficiente, en virtud de la existencia de espondilitis B27 negativas (aproximadamente el 10%), ni siquiera necesaria, puesto que la mayoría de individuos B27 positivos nunca llegan a desarrollar enfermedad (< 5%); sin embargo, ello no debe oscurecer la importancia de este antígeno, que se ha demostrado como el mayor factor de susceptibilidad genética en la EA. Las ratas transgénicas para este antígeno desarrollan espontáneamente una enfermedad inflamatoria

crónica que clínica e histopatológicamente se asemeja a la espondiloartritis humana, lo que proporciona evidencia del papel central que juega la molécula HLA-B27 por ella misma. Junto a HLA-B27 (que contribuye entre el 20 y el 50% para el total del riesgo), otros genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como B60 y DRB1 0101 participan del incremento del riesgo para el desarrollo de la EA. Fuera del CMH, otros genes tienen un importante papel no solo en la predisposición a la enfermedad, sino también en su forma de expresión clínica: edad de comienzo, actividad y gravedad. *ERAPI* (aminopeptidasa 1 de retículo endoplasmático) es un gen que contribuye en el 26% al riesgo de desarrollo de EA, alguno de sus polimorfismos está involucrado directamente en la “preparación peptídica”; aseguran que la longitud final de los péptidos sean adecuados para ser presentados a las moléculas HLA, lo que puede explicar su interacción con HLA-B27. También el receptor de la interleucina (IL) 23 es un gen que ha demostrado tener un papel relevante en la fisiopatología de la EA explicando sus fuertes relaciones con la enfermedad de Crohn y la psoriasis y, sobre todo, su claro efecto sobre las entesis (tejido diana en la EA), donde se han descrito células que reconocen específicamente esta molécula.

### Aspectos celulares

El linfocito T es un elemento primordial. Si la enfermedad es una consecuencia de la función fisiológica de HLA-B27 en la presentación del antígeno, la patogenia debería estar mediada por linfocitos T citotóxicos (LTC) que reconocen péptidos bacterianos o propios presentados por HLA-B27, favorecido por el papel de *ERAPI*. El modelo del péptido artritogénico (una hipótesis actualmente en revisión) adjudica un papel central al LTC CD8+ que reacciona con el HLA-B27 específico que porta el antígeno extraño.

### Citocinas

Hay una serie de citocinas que están claramente involucradas en la patogenia de la expresión clínica de la EA, tanto en su actividad inflamatoria (factor de necrosis tumoral-alfa [TNF-alfa], IL-6) como en su gravedad o daño estructural (IL-23 e IL-17).

### Agentes infecciosos bacterianos desencadenantes

Durante mucho tiempo se ha invocado el papel desencadenante de determinadas infecciones (generalmente gramnegativas). Los estudios en animales transgénicos demostraron la necesidad de una intervención exógena (del medio ambiente) para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, hasta este momento solo se han podido constatar relaciones indirectas entre infección y enfermedad, aunque la idea de que son estas infecciones las que proveen del antígeno/péptido adecuado para el comienzo de la respuesta inflamatoria sigue siendo muy atractiva.

### Papel del intestino

La clara asociación entre EA y las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (enfermedad de Crohn y colitis ulcero-

sa) ha sugerido la implicación de la mucosa intestinal en el desarrollo de la EA. Efectivamente, diferentes estudios han demostrado en estos pacientes la presencia de inflamación intestinal microscópica que podría incrementar la exposición a las bacterias intestinales y ser fuente de péptidos exógenos favorecedores de la enfermedad.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las estructuras más característicamente alteradas en la EA son las articulaciones sacroilíacas, la unidad discovertebral y las entesis. La inflamación de la médula ósea subcondral en las articulaciones sacroilíacas y en tejidos adyacentes a ciertas entesis (sitios anatómicos de unión entre hueso y tendones) es la característica histopatológica en la EA, siendo esta inflamación especialmente rica en macrófagos, osteoclastos y células T CD8+. Igualmente, se ha determinado una especial predilección de la inflamación por los tejidos fibrocartilaginosos ricos en agreganos y colágeno tipo II.

Las lesiones en la EA tienen asiento singularmente en las entesis ricas en fibrocartilago y expuestas a altas presiones mecánicas o compresivas. El proceso inflamatorio erosiona el fibrocartilago, el cartilago hialino y el hueso provocando osteítis con posterior osificación endocondral y anquilosis fibrosa, que conduce, en estadios avanzados de la enfermedad, a la anquilosis raquídea en algunos pacientes, lo que da lugar a las imágenes radiológicas más características y típicas de la EA: puentes óseos (sindesmofitos) entre vertebra adyacentes de la columna vertebral que en estadios avanzados dan lugar a la clásica columna en caña de bambú.

En las articulaciones sacroilíacas las lesiones más precoces se caracterizan por hipertrofia sinovial, infiltración de la subsinovia por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. El proceso continúa con extensión del *pannus* sobre la superficie del cartilago, erosiones óseas en el margen del cartilago con presencia de células mononucleares e inflamación subcondral de la médula ósea, dando lugar a erosiones en el hueso subcondral que justifican las imágenes radiográficas de esclerosis ósea yuxtaarticular (márgenes de la articulación). El tejido inflamatorio va poco a poco reemplazándose por tejido granulomatoso sobre el que se produce el fenómeno de fibrosis y osificación. La degradación activa del cartilago calcificado por los condroclastos y la síntesis de hueso subcondral por los osteoblastos eventualmente conduce al reemplazo completo del cartilago articular por hueso trabecular maduro y anquilosis completa que radiográficamente dan la apariencia de fusión completa de las sacroilíacas.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Formas de inicio

La forma más frecuente de inicio de la EA es la lumbalgia inflamatoria (56-72%) con rigidez matutina que, por término medio, se establece entre los 24 y los 26 años. Menos frecuente a partir de 45 años, en estos pacientes suele acontecer una

mayor afectación sistémica y peor respuesta a antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Otras formas de comienzo (uveítis, entesitis o artritis periféricas) se han documentado bien. Aproximadamente un 15% de los pacientes debutan antes de los 16 años, y suelen comenzar preferentemente con monoartritis u oligoartritis. En España, la edad media de comienzo se sitúa alrededor de los 26 años.

### Cuadro clínico

En todos los pacientes se pueden identificar los síndromes que se exponen a continuación, con presencia en mayor o menor medida de cada uno de ellos:

#### *Síndrome pélvico o axial (afectación de sacroilíacas)*

El dolor se localiza en el tercio superior de la nalga, irradiándose por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, emulando un cuadro pseudociatálgico. Con frecuencia este dolor es alternante, unas veces a la derecha y otras a la izquierda. El dolor es inflamatorio, aumentando en las primeras horas de la madrugada (o segunda parte de la noche), atenuándose con los movimientos cotidianos, siendo muy sensible a la acción de los AINE y mucho menos a los analgésicos. En la exploración clínica se puede evidenciar incremento del dolor a la presión directa de las articulaciones sacroilíacas y también mediante las maniobras de apertura y cierre forzado de estas articulaciones con el paciente en decúbito supino. Radiográficamente, se detecta la presencia de sacroileítis pasado un cierto tiempo; variable según la gravedad del proceso, pero siempre con bastante retraso respecto del comienzo de la enfermedad.

#### *Síndrome raquídeo*

Es un síndrome muy unido al pélvico y se identifica por dolor lumbar, dorsolumbar o cervical (muy raramente torácico) que evoluciona por brotes (característicamente nocturnos y matinales) que se atenúan después de un tiempo variable de rigidez. El examen clínico puede detectar la permanencia o constancia de este envaramiento que, en los primeros estadios de la enfermedad, es reversible tras unas horas de rigidez matinal, pero que poco a poco se va transformando en limitación permanente de la movilidad raquídea en los tres planos (flexoextensión, lateralización y rotación); posteriormente, aparecerá la deformación segmentaria del raquis. Para medir su importancia y para controlar la evolución del proceso raquídeo hay una serie de parámetros que es preciso explorar, anotar y comparar en cada revisión del paciente, y que no deben faltar en su historia clínica: *a)* talla; *b)* distancia occipucio-pared; *c)* medida de la expansión torácica (diferencia del perímetro torácico entre la inspiración y espiración máximas); *d)* índice de Schöber (medida de la apertura de apófisis espinosas, en flexión forzada), y *e)* distancia dedo-suelo, en flexión ventral forzada con las rodillas extendidas; la comparación de estas medidas en diferentes tiempos evolutivos en un mismo paciente es la forma más fácil de seguimiento de los pacientes con EA (es muy recomendable que siempre lleve a cabo el control el mismo explorador).

#### *Síndrome articular periférico*

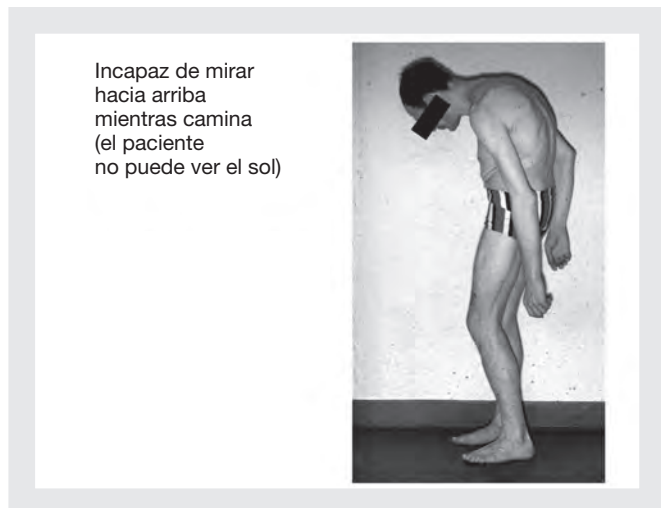
Es un síndrome menos frecuente que la afectación axial caracterizado por artritis periféricas, sobre todo de miembros inferiores (cadera, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas), generalmente asimétricas y en número inferior a 3 articulaciones por brote (oligoartritis). Es la forma de inicio de la mayoría de las espondiloartritis juveniles y del 30% de las formas adultas. Característicamente, estas artritis curan sin secuelas, excepto las metatarsofalángicas, donde pueden dejar erosiones y pinzamientos de interlíneas articulares. En ocasiones, estas primeras manifestaciones son anteriores al desarrollo de la enfermedad espondilítica propiamente definida y se recogen entre los antecedentes patológicos del paciente. La artritis de cadera (coxitis) es la más frecuente y grave de las afectaciones articulares periféricas en la EA, de tal forma que su sola afectación es índice de gravedad en la enfermedad. Suele ser de aparición tardía, aunque en determinados pacientes no es infrecuente que sea la primera y única manifestación. Radiológicamente puede ser silente durante mucho tiempo, en el que se debe tratar con especial interés, puesto que la destrucción articular es inexorable si no se pone la articulación en descarga y se trata debidamente. Hasta el 30% de los pacientes con EA presentan afectación de la cadera con necesidad de recambio protésico a lo largo de la evolución de la enfermedad. La dactilitis o dedo en salchicha (afectación inflamatoria poco dolorosa de un solo dedo de la mano o el pie) es una manifestación frecuente en pacientes con EA con forma periférica predominante.

#### *Síndrome entesítico*

Se debe a inflamación de las inserciones tendinosas: talalgia crónica, dolor perirrotuliano, epicondilitis, a veces, como única expresión clínica de la enfermedad. Radiológicamente suelen ser silentes o aparecer con el paso del tiempo como erosiones y, más tarde, osificaciones. El dolor que acompaña a estas entesitis es muy persistente (> 3 meses) y característicamente resistente a la acción de AINE administrados por vía sistémica, teniendo que recurrir con frecuencia a la infiltración local de corticoides y/u otras medidas físicas como descarga, ortesis, etc.

#### *Síndrome extraarticular*

En la EA se asocian con diferente frecuencia algunas manifestaciones fuera del aparato locomotor. Entre ellas cabe destacar, por su importancia, la iridociclitis o uveítis anterior aguda (a veces recidivante), que está presente en el 25% de los pacientes; suele ser unilateral y, con el tratamiento adecuado, se cura en 2 semanas sin secuelas. Enfermedad inflamatoria intestinal, en ocasiones franca como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (10-20% de pacientes con EA las asocian), lesiones dérmicas muy características, como psoriasis, pustulosis palmoplantar, balanitis circinada o eritema nodoso. Menos frecuentes, pero de importancia, son los trastornos de la conducción cardíaca (bloqueos) en diversos grados (1%) y la insuficiencia aórtica por inflamación de la raíz de la aorta (2%). Otras alteraciones todavía menos frecuentes son la fibrosis lobar apical bullosa (excepcional) y la alteración ventilatoria pulmonar que induce la restricción de la movilidad de la caja



**FIGURA 34-1** ■ Estadio final de espondilitis anquilosante con cifosis grave de la columna cervical y torácica. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) slide collection. Con autorización.

torácica. Neurológicamente, puede presentarse una subluxación atloaxoidea o un síndrome de cola de caballo (por aracnoiditis compresiva) y amiloidosis. Especial atención merece la aparición de fracturas vertebrales del raquis hiperrígido, en ocasiones difíciles de reconocer, por lo que se han de sospechar siempre que en un paciente, en fase de remisión, aparezca súbitamente un dolor raquídeo localizado importante, poco sensible al tratamiento habitual.

### Historia natural

El curso de la EA es muy variado, sin patrones de progresión predictivos. Evolucionan por brotes, más o menos frecuentes, hasta que se instaura el cuadro crónico caracterizado por la sintomatología musculoesquelética y extraarticular. El dolor (lumbalgia inflamatoria) y la rigidez persisten durante décadas con períodos de remisión. En la mayoría de pacientes, la enfermedad es moderada o limitada a las sacroilíacas o la columna lumbar. En otros pacientes, la enfermedad es grave y persistente dando lugar a limitación funcional importante asociada a anquilosis espinal completa y cifosis permanente (fig. 34.1). La afectación axial suele ser más grave en varones, aunque en conjunto —axial y periférica— no hay diferencias de sexos al comienzo de la enfermedad, si bien es cierto que la enfermedad es menos grave, con menor daño estructural en las mujeres.

Mediante la aplicación de los adecuados criterios de diagnóstico/clasificación de espondiloartritis, en la mayoría de pacientes puede identificarse precozmente como “espondiloartritis axial (o periférica) no radiográfica”; así, se identifican pacientes que —pasados unos años (6 a 8)— podrán ser diagnosticados de EA o de “espondiloartritis axial radiográfica”, como se tiende a denominar en el futuro. El punto crítico de esta nomenclatura se basa en la evidencia o no de sacroileítis radiográfica.

### Evolución

En la EA reviste especial importancia la diversidad de expresiones clínicas mostradas por estos pacientes y los diferen-

tes grados de agresividad observados en pacientes diagnosticados del mismo proceso. Se ha documentado que la afectación precoz de cadera, el mantenimiento de elevadas cifras de velocidad de sedimentación, la pobre eficacia de los AINE, la aparición de dactilitis, la limitación precoz de la movilidad lumbar, la presencia de oligoartritis y la edad de comienzo < 16 años son elementos de peor pronóstico en la EA concluyendo que, en ausencia de ellos durante los 2 primeros años, el pronóstico es bueno. Por otro lado, se sabe que en la forma evolutiva (gravedad) de la EA intervienen 2 tipos de elementos: externos (o medioambientales) e internos. Respecto de estos últimos, se ha demostrado que influyen en algunos aspectos clínicos evolutivos en la EA. Así, se ha demostrado que el tipo de actividad laboral, la calidad de la vivienda y la disponibilidad de infraestructura sanitaria influyen en el peor pronóstico de la enfermedad, medida principalmente por la afectación de las caderas con necesidad de prótesis.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### Pruebas de laboratorio

Para el diagnóstico de EA no se han identificado marcadores analíticos sanguíneos, salvo la presencia o no del antígeno HLA-B27.

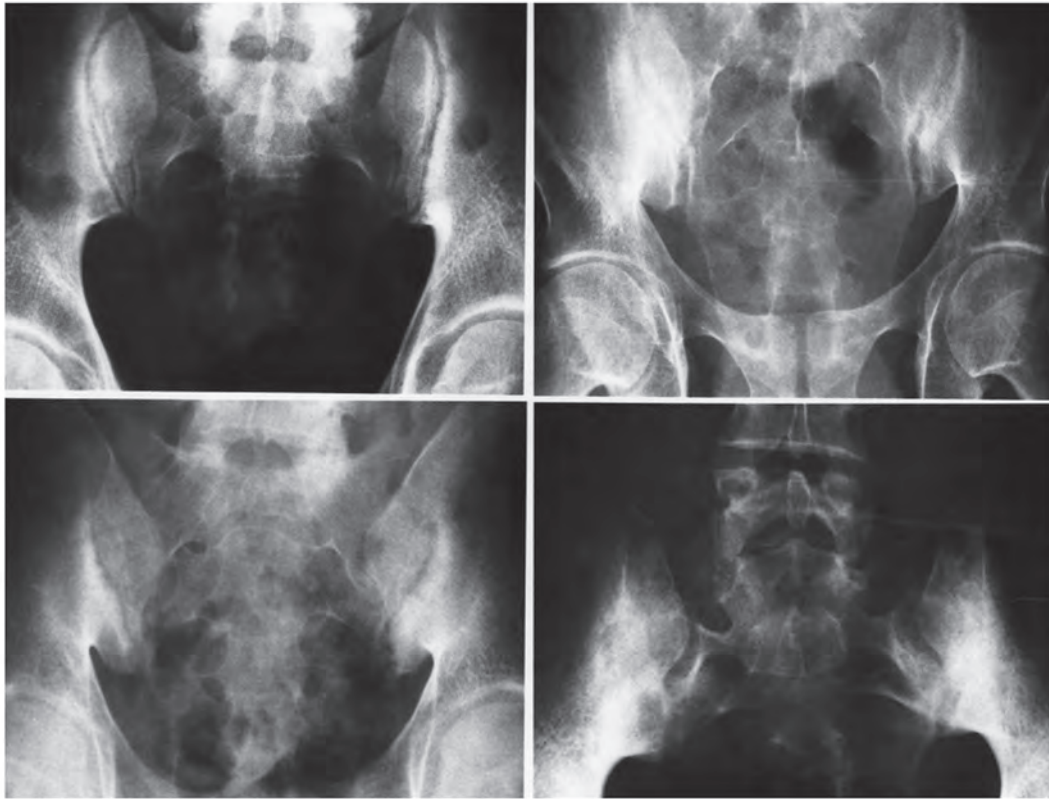
Para el seguimiento de pacientes son de especial interés la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Ambos son reactantes de fase aguda que correlacionan bastante bien con las situaciones de actividad inflamatoria. Característicamente, presenta negatividad para el factor reumatoide.

El análisis del líquido sinovial no es específico, sino genérico, del proceso inflamatorio, con incremento del número de células, sobre todo polimorfonucleares.

### Pruebas de radiología

#### Sacroilíacas

La más característica es la afectación de las articulaciones sacroilíacas o sacroileítis, que suele ser bilateral y simétrica. Clásicamente, se han definido 3 estadios de afectación sacroilíaca (unilateral o bilateral). En la práctica, se utiliza la graduación de la sacroileítis acorde a los criterios de Nueva York según la afectación radiológica: *a)* pseudoensanchamiento; *b)* erosión de márgenes con esclerosis subcondral, y *c)* fusión. Estas alteraciones han sido utilizadas para definir 5 grados (0 a 4) evolutivos de sacroileítis (normal, sospechosa, mínima, moderada y anquilosis) (fig. 34.2). En ocasiones también se observa afectación de la sínfisis púbica. Radiográficamente, también son características las imágenes sindesmofíticas en las ramas isquiopúbicas como resultado de entesopatías calcificantes de los abductores. Así, los hallazgos radiológicos son: pseudoensanchamiento, esclerosis, formación de puentes óseos y, en las fases más evolucionadas, fusión completa o anquilosis.

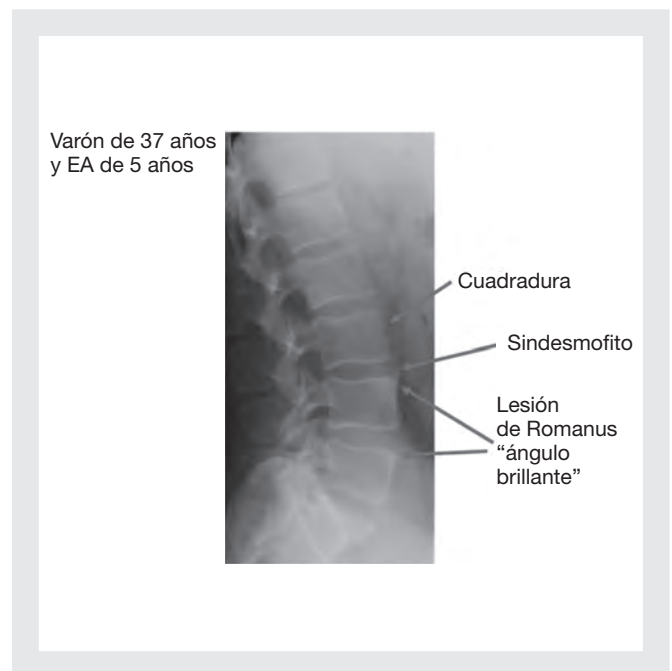


**FIGURA 34-2** ■ Imágenes de radiografía convencional mostrando diferentes grados de sacroileítis. De izquierda a derecha, sacroileítis bilateral grado I (esclerosis marginal bilateral) y grado II (erosiones en los bordes articulares). Fila inferior: grado III (puentes óseos) y IV (fusión completa).

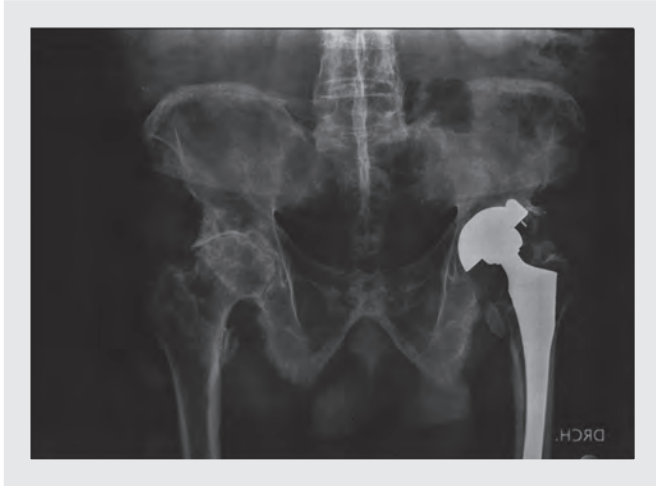
### Raquis

Radiográficamente, a nivel raquídeo es característica la aparición de sindesmofitos, que son osificaciones de las fibras externas del anillo fibroso que forman puentes óseos intervertebrales situados en el comienzo de la unión dorsolumbar (fig. 34.3), aunque se pueden extender a todo el raquis ofreciendo el aspecto de columna en “caña de bambú”. Puede haber un raquis rígido sin sindesmofitos por la presencia de anquilosis de las articulaciones interapofisarias posteriores. En las exposiciones laterales se pueden observar erosiones rodeadas de esclerosis de los rebordes vertebrales anteriores: el signo de Romanus, que es una alteración de los rebordes superior e inferior que condicionan un perfil rectilíneo de la vértebra y un aspecto de cuadratura (fig. 34.3). En la columna vertebral, la imagen radiológica en “caña de bambú” y cuando se osifica también el ligamento interespinoso, la imagen en “raíl de tren”. El disco intervertebral también puede afectarse dando lugar a una “espondilodiscitis aséptica o lesión de Anderson”, que se manifiesta como esclerosis y erosiones en la porción central del margen superior o inferior de los platillos vertebrales, con reacción esclerosa adyacente.

Otras alteraciones, como las fracturas vertebrales, son frecuentes y se puede esperar que aparezcan en al menos un 25% de los pacientes con EA a lo largo de su vida. Sin embargo, la



**FIGURA 34-3** ■ Cambios radiográficos típicos en columna de un paciente con espondilitis anquilosante (EA). ASAS slide collection. Con autorización.



**FIGURA 34-4** ■ Radiografía anteroposterior de columna lumbar, de sacroilíacas y de caderas de un paciente con una forma muy evolucionada de espondilitis anquilosante. Prótesis en cadera derecha. Coxitis en izquierda. Sacroileítis grado IV bilateral y columna en “caña de bambú”.



**FIGURA 34-5** ■ Imagen de resonancia magnética de sacroilíacas con edema óseo subcondral bilateral. ASAS slide collection. Con autorización.

subluxación atloaxoidea es poco frecuente, aunque grave. La osteoporosis es característica de estos pacientes.

### Cadera

Poco a poco van reconociéndose el pinzamiento de la interlínea articular concéntrica, osteofitos marginales, geodas subcondrales y esclerosis (fig. 34.4). En la afectación periférica, aunque menos frecuente en la EA pura, es importante destacar la afectación de las caderas, que suele presentarse hasta en un 40% a lo largo del tiempo y que se manifiesta como una disminución concéntrica del espacio articular con migración axial de la cabeza femoral y osteofitos del acetábulo, el cual puede llegar a envolver la cabeza alrededor del cuello femoral. También pueden afectarse los hombros y es también caracte-

rística la tarsitis, que se ve más frecuentemente en las formas de inicio juvenil.

### Afectación de la entesis

La afectación de la entesis se manifiesta como erosiones, esclerosis reactiva con posterior calcificación y proliferación ósea, sobre todo en la región posterosuperior del calcáneo a nivel de la inserción aquilea, aunque también en cresta ilíaca, isquion, rama pubiana y trocánter.

### Resonancia magnética

Recientemente se ha demostrado la utilidad de la resonancia magnética (RM) para detectar inflamación en la médula ósea de columna y en sacroilíacas de forma precisa y precoz. Se han definido criterios de RM positiva tanto para hallazgos agudos como cambios crónicos. La RM es sensible para detectar edema de médula ósea (EMO) y erosiones no visibles en la radiología simple. El EMO se manifiesta como reflejo de la presencia de infiltrado inflamatorio articular tanto en sacroilíacas (fig. 34.5) como en columna. En las articulaciones sacroilíacas podemos observar capsulitis, sinovitis, entesitis y osteítis. La RM tiene buena especificidad (88-95%) como herramienta diagnóstica, pero tiene una sensibilidad limitada para la detección de inflamación de bajo grado (32-50%). Además, la RM tiene también su papel en la monitorización de la enfermedad, fundamentalmente para valorar la respuesta al tratamiento biológico. Hay datos que sugieren la evolución de las imágenes obtenidas por RM como positivas (edema óseo) hacia imágenes de esclerosis ósea y osteoproliferación.

Además, la aplicación de técnicas de RM ha evidenciado que la ausencia de cambios radiológicos al inicio de la enfermedad no implica que no haya cambios inflamatorios en sacroilíacas y/o columna. El hecho de tener o no sacroileítis radiológica no determina el impacto de la enfermedad en los primeros estadios, es decir, el hecho de no tener manifestaciones radiológicas no implica menor gravedad de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico positivo de la EA se basa en la aplicación de los criterios de Nueva York modificados (tabla 34.1). Es difícil establecer el diagnóstico de EA antes de que ocurran daños irreversibles, y suelen pasar varios años entre el inicio de los signos o síntomas y el diagnóstico definitivo. Además, la limitación de la movilidad de la columna lumbar o de la expansión torácica está directamente relacionada con la duración de la enfermedad y generalmente no está presente al principio de la enfermedad, por lo que estos criterios no serían adecuados para establecer un diagnóstico precoz; sin embargo, el reconocimiento de estos pacientes en sus fases iniciales es fundamental para establecer un tratamiento adecuado.

Por tanto, los criterios modificados de Nueva York son útiles para la identificación segura de pacientes con EA, pero

TABLA 34-1

**Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de la espondilitis anquilosante (EA) (1984)****Criterios clínicos**

- 1.- Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses de duración, que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo
- 2.- Limitación de movimientos de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
- 3.- Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo\*

**Criterio radiológico**

Sacroileítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral grado 3-4

Se considera una EA definida si el criterio radiológico se asocia como mínimo a uno de los criterios clínicos

Se considera una EA probable cuando existen los tres criterios clínicos sin el criterio radiológico o el criterio radiológico sin ningún criterio clínico

\* < 2,5 cm.

no son adecuados para la detección precoz de la enfermedad. Para la identificación de las formas precoces se deben utilizar los criterios anteriormente mencionados de clasificación de espondiloartritis. Una parte de los pacientes así identificados evolucionará a EA pasados unos años.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lumbalgia que se presenta en los pacientes con EA es, en la mayoría de los casos, de carácter inflamatorio y debe diferenciarse de otras lumbalgias crónicas tan frecuentes en la población general debidas a múltiples causas, generalmente de origen mecánico; sobre todo patología discal (hernias o prolapso). La lumbalgia inflamatoria se caracteriza por aparecer en individuos < 40 años, ser de inicio insidioso, predominantemente nocturno (especialmente en la segunda parte de la noche), que obliga al paciente a levantarse para aliviarse con la deambulación y que empeora con el reposo, y por ser exquisitamente sensible a la acción de los AINE y mucho menos a los analgésicos.

La sacroileítis radiológica bilateral es muy específica de la EA, pero en ausencia de otras características clínicas, analíticas o radiológicas sugestivas de espondiloartritis se debe considerar con mucha precaución, especialmente en individuos HLA-B27 negativos.

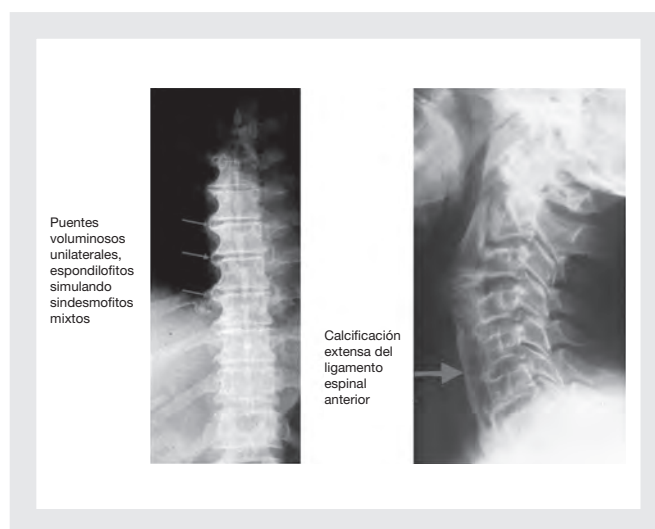
En individuos HLA-B27 positivos hay que prestar especial atención a los rasgos clínicos específicos: raquialgia inflamatoria, respuesta a AINE y sobre todo a los datos radiográficos objetivos, ya que pueden confundirse fácilmente con otros procesos, especialmente con fibromialgia.

De especial importancia es la valoración de los sindesmofitos (típicos de EA) de los osteofitos (propios de la espondiloartrosis, en especial de la espondiloartropatía hiperostósante o enfermedad de Forestier Rotés-Querol) (fig. 34.6)

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con EA debe abordarse sobre la base de las siguientes premisas:

- La EA es una enfermedad potencialmente grave con diversas manifestaciones que usualmente requieren un tratamiento multidisciplinario coordinado por el reumatólogo.



**FIGURA 34-6** ■ Radiografías típicas de hiperostosis esquelética idiopática difusa o enfermedad de Forestier-Rotés Querol. ASAS slide collection. Con autorización.

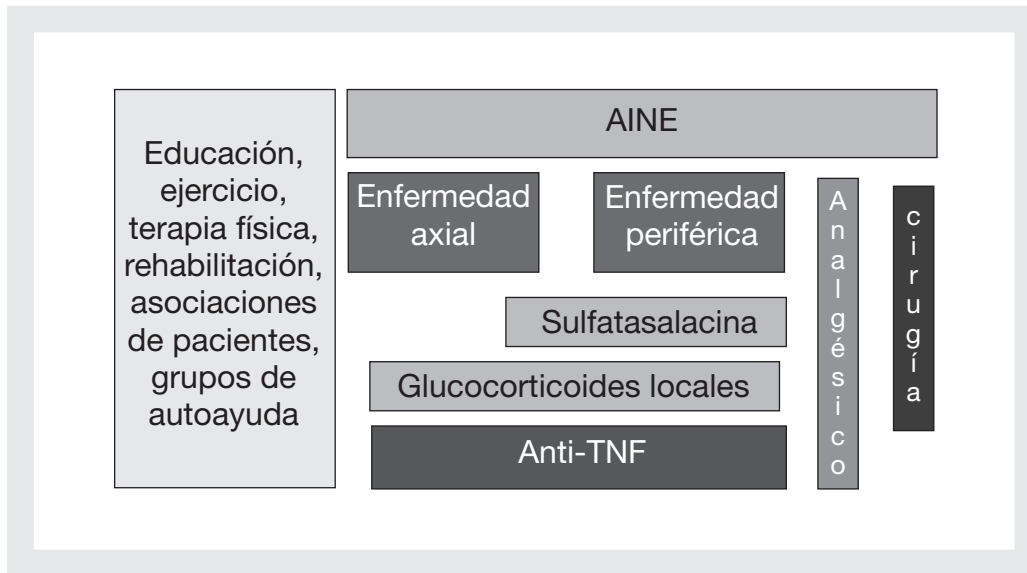
- El objetivo principal del tratamiento de la EA es el de mejorar, a largo plazo, la calidad de vida relacionada con la salud, a través del control de los síntomas y de la inflamación, de la prevención del daño estructural progresivo y la preservación/normalización de la función y la participación social de los pacientes con EA.
- El tratamiento óptimo de los pacientes con EA requiere una combinación de medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

## Recomendaciones terapéuticas

En la estrategia de tratamiento de los pacientes con EA se debe considerar: la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la afección predominantemente axial o periférica, la presencia de manifestaciones extraarticulares y el grado de actividad inflamatoria. El primer paso es establecer el diagnóstico e individualizar la prescripción de acuerdo con las características clínicas del paciente, sus deseos, expectativas, estado general y pronóstico.

Recientemente, con el propósito de proveer al clínico de una serie de medidas terapéuticas basadas en evidencias, el





**FIGURA 34-7** ■ Diagrama ilustrativo de las recomendaciones ASAS/EULAR (Assessment of Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism) para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. TNF: factor de necrosis tumoral. ASAS slide collection. Con autorización.

grupo ASAS/EULAR (Assessment of Spondyloarthritis International Society/European League Against Rheumatism) ha definido un conjunto de recomendaciones para el tratamiento de la EA. En la figura 34.7 se muestra esquemáticamente el conjunto de dichas recomendaciones.

#### Medidas no farmacológicas

**Terapia física.** El ejercicio físico es la medida no farmacológica más importante, y su principal objetivo es prevenir o retrasar la restricción de la movilidad espinal y mejorar el dolor y la rigidez. La mayoría de las recomendaciones incluyen la educación y el ejercicio como parte del manejo global del paciente con EA. La fisioterapia se puede acompañar de otras técnicas como la balneoterapia y la electroterapia.

**Educación sanitaria.** Además, las intervenciones dirigidas a mejorar la educación han demostrado promover la capacidad funcional de los pacientes. En este aspecto, son de especial interés y ayuda a pacientes y médicos las asociaciones de pacientes y grupos de autoayuda.

#### Medidas farmacológicas

**Antiinflamatorios no esteroideos.** Los AINE son la piedra angular de las intervenciones farmacológicas para la EA, reduciendo rápidamente el dolor y la rigidez en 48-72 h. Además de su efecto sintomático, los AINE también han demostrado reducir los reactantes de fase aguda y, en comparación con el tratamiento a demanda, su administración de forma continua puede retrasar la progresión radiológica de la columna. Algo más del 60% de los pacientes con EA solo precisarán AINE a lo largo de su vida para controlar su sintomatología y daño estructural. El principal problema que presentan es su toxicidad cardiovascular y gastrointestinal. En este sentido, los AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tienen un

mejor perfil de seguridad. Los AINE y sus dosis más comúnmente utilizadas son: diclofenaco (100-200 mg/día), indometacina (75-150 mg/día), naproxeno (500-1.000 mg/día), ibuprofeno (1.600-1.800 mg/día) y meloxicam (7,5-15 mg/día) y, entre los inhibidores de la COX-2, celecoxib (200-400 mg/día) y etoricoxib (90 mg/día).

**Fármacos modificadores de la enfermedad.** A diferencia de otras enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, los fármacos modificadores de la enfermedad convencionales como sulfasalazina, metotrexato y leflunomida no han demostrado eficacia en los síntomas axiales ni en la entesitis pero sí pueden representar su papel en la artritis periférica y en manifestaciones extraarticulares como la psoriasis, la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

**Terapia anti-factor de necrosis tumoral-alfa.** El avance más importante en el campo de la EA es el bloqueo del TNF-alfa en pacientes con enfermedad activa y refractaria, con tasas de respuesta de hasta el 70%. Es altamente eficaz en las diferentes manifestaciones de la enfermedad, así como ha demostrado mejoría en la fatiga, en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. Los estudios a más largo plazo sugieren que la eficacia se mantiene en el tiempo, con un perfil de seguridad muy aceptable. En la actualidad hay 5 fármacos anti-TNF-alfa aprobados para su uso en EA, 4 son anticuerpos monoclonales (infliximab intravenoso a dosis de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y después mantenimiento cada 6-8 semanas; adalimumab subcutáneo, 40 mg/cada 2 semanas; golimumab, 50 mg/4 semanas; certolizumab pegol, 200 mg/2 semanas o 400 mg/4 semanas, y un antagonista del receptor del TNF-alfa, etanercept subcutáneo a dosis de 50 mg/semana o 25 mg/2 veces a la semana). Todos ellos parecen ser igual de potentes para el tratamiento de los síntomas axiales, periféricos y extraarticulares, excepto etanercept, que no ha mostrado eficacia en

la enfermedad inflamatoria intestinal y ha mostrado menor eficacia en la uveítis. Además, el tratamiento precoz produce tasas más altas de remisión que cuando se inicia en pacientes con enfermedad más evolucionada.

- Indicaciones de terapia biológica: se ha recomendado que el uso de estos fármacos debe establecerse en las siguientes condiciones: *a*) pacientes con diagnóstico de EA según criterios de Nueva York, y *b*) pacientes en que haya fallado el tratamiento estándar y que presenten enfermedad activa durante más de 4 semanas. Se considera que ha fallado el tratamiento estándar en aquellos pacientes que se mantengan activos a pesar de un ensayo terapéutico con, al menos, 2 AINE durante 4 semanas en total a la máxima dosis recomendada o tolerada, salvo contraindicación. Un paciente se considera con enfermedad activa si presenta un BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) > 4.
- Criterios de respuesta: la respuesta terapéutica a los anti-TNF-alfa debería evaluarse tras  $\geq 12$  semanas de tratamiento y se establecen como criterios de respuesta una mejoría medida por un BASDAI  $\geq 50\%$  respecto a la basal, o disminución de los reactantes de fase aguda en formas axiales. En las formas periféricas se añade una disminución del recuento articular. Más recientemente se ha propuesto el uso del ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), un nuevo índice de medida de actividad más objetivo, basado en BASDAI pero que incluye parámetros como PCR o VSG.

## PRONÓSTICO

Los pacientes con EA tienen un amplio espectro pronóstico, desde formas silentes que solo cursan con dolor por brotes de

corta duración sin daño estructural aparente a lo largo de su vida, hasta las formas anquilosantes más graves. Actualmente no hay criterios consolidados de mal pronóstico de la enfermedad, salvo los anteriormente mencionados (v. epígrafe evolución). La búsqueda de factores predictivos es un tema actual de investigación, habiéndose identificado un primer bloque de factores genéticos que aparentemente condicionan una peor evolución de la enfermedad, junto con la sospecha de la influencia que el medioambiente (infecciones, condiciones sociosanitarias, etc.) aporte a esta base genética.

En general, en términos de daño estructural, la evolución de la enfermedad en las mujeres es menos grave y no son infrecuentes los casos de remisión espontánea tras varios años de actividad de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896-904.
- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011; 377: 2127-37.
- Espoguia Group. Espoguia 2009. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2010. Disponible en: [http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espoudilitis\\_anquilosante\\_6/evaluacion.php](http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espoudilitis_anquilosante_6/evaluacion.php)
- Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2011; 7: 113-23.
- Miranda García MD, Font Ugalde P, Muñoz Gomariz E, Collantes Estévez E et al. Registro Nacional de Pacientes con Espondiloartritis (REGISPONSER). Análisis descriptivo de los 2.367 pacientes españoles incluidos. *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl 4: 848-55.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.



## ARTRITIS PSORIÁSICA

R. QUEIRO SILVA



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

Factores genéticos hereditarios

Factores inmunológicos

Factores ambientales

El marco de la autoinmunidad y la autoinflamación en artritis psoriásica

## HISTOPATOLOGÍA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Artritis periférica

Artritis axial

Entesitis

Afectación ósea

Manifestaciones extraarticulares

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

DIAGNÓSTICO, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

## TRATAMIENTO

Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Fármacos biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa

Terapias biológicas no antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa

Moléculas orales pequeñas

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción fehaciente de la asociación entre psoriasis y artritis se debe al barón y médico francés Jean Louis Alibert en 1818. No obstante, no sería hasta 1964 cuando la Asociación Americana de Reumatología (actual American College of Rheumatology [ACR]) desligó por primera vez la artritis psoriásica (APs) de la artritis reumatoide (AR), pues hasta entonces —para la mayoría de investigadores y clínicos— la APs no era más que una AR con psoriasis. En 1973, Moll y Wright brindan la primera definición moderna de la APs como artritis seronegativa para el factor reumatoide (FR) asociada a psoriasis cutánea y/o ungueal. Estos mismos autores son los primeros en recoger el amplio abanico fenotípico de la enfermedad, distinguiendo 5 subtipos principales: oligoartritis, poliartritis, afectación de las articulaciones interfalángicas distales (IFD), espondilitis (EA) y formas mutilantes.

En la actualidad la APs se incluye bajo el paraguas conceptual de un grupo mayor de enfermedades reumáticas, que comparten rasgos genéticos, clínicos, radiológicos y patogéni-

cos, que es lo que se conoce como espondiloartritis. No obstante, la APs presenta peculiaridades que no son típicas del resto de entidades agrupadas como espondiloartritis, como son el tropismo por las articulaciones IFD, el carácter osteolítico —que en sus formas extremas lleva a la llamada artritis mutilante— y la afectación ósea extensa que se observa en el llamado síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis).

## EPIDEMIOLOGÍA

Una revisión sistemática de trabajos epidemiológicos sobre APs publicados entre 1987 y 2006 arrojó una tasa de incidencia media de 6 casos por 100.000 habitantes (rango: 0,1-23) y una prevalencia media de 180 casos por 100.000 habitantes. Clásicamente, se reconoce que entre un 7 y un 42% de los casos de psoriasis van a desarrollar APs; no obstante, los estudios de incidencia de APs en población psoriásica son escasos. A este respecto, 2 estudios retrospectivos sobre incidencia acumulada de APs en sujetos con psoriasis arrojaron valores un tanto

TABLA 35-1

## Genes del complejo mayor de histocompatibilidad y rasgos fenotípicos de la enfermedad psoriásica

Gen	Rasgo
<i>HLA-C*06</i>	Psoriasis tipo I, latencia psoriasis-artritis prolongada, historia familiar
<i>HLA-B*27</i>	Artritis, dactilitis, afectación axial, latencia psoriasis-artritis corta, uveítis
<i>HLA-B*39</i>	Artritis
<i>HLA-B*08</i>	Artritis
<i>HLA-DR13</i>	Uveítis
<i>HLA-DR17</i>	Entesitis
<i>HLA-B*40</i>	Asociación negativa con artritis
<i>HLA-B*44</i>	Asociación negativa con artritis
<i>HLA-DR*07</i>	Artritis oligoartricular
Polimorfismos del <i>TNF-alfa</i>	Artritis
<i>HLA-C*07</i>	APs en mujeres
<i>TNF-308A</i>	APs en mujeres
<i>MICA*016</i>	Afección cutánea
<i>MICA*00801</i>	Artritis

APs: artritis psoriásica; HLA: antígeno leucocitario humano; TNF: factor de necrosis tumoral.

dispares. Así, un estudio alemán dio cifras de incidencias acumuladas de APs del 20,5% tras 30 años de seguimiento de una cohorte psoriásica, mientras que otro estudio de Rochester (Minnesota) arrojó valores algo menores (3,1%) tras 10 años desde el diagnóstico de psoriasis. En el único estudio epidemiológico de carácter prospectivo sobre incidencia de APs en población psoriásica realizado hasta la fecha se encontró una tasa de incidencia anual de 1,87 casos de APs por cada 100 sujetos con psoriasis. En sentido general, se puede afirmar que entre el 25-30% de los pacientes con psoriasis tienen o tendrán alguna variante de APs.

En general, los casos de APs se dan con similar frecuencia en varones y mujeres; sin embargo, cuando estas estimaciones se vinculan al tipo de APs, se aprecia una mayor frecuencia de formas axiales en varones y de formas poliarticulares en mujeres. La mayor parte de casos de APs se diagnostican entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

## ETIOPATOGENIA

Tanto la psoriasis como la APs son enfermedades complejas de base inmunológica, en las que se dan interacciones de distinto tipo entre elementos genéticos y hereditarios, inmunológicos y ambientales.

### Factores genéticos hereditarios

Tanto la psoriasis como la APs son enfermedades heterogéneas desde el punto de vista de su etiología genética. Así, los estudios de ligamiento genético han revelado distintos *loci* de enfermedad designados como determinantes genéticos de la psoriasis (PSORS1 hasta PSORS13), de los cuales del 30 al 50% de la carga genética reside en PSORS1. En la actualidad, la mayor parte de estudios sobre la etiología genética de la psoriasis y la APs se basan en el análisis de la distri-

bución de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) a lo largo del genoma, lo que se conoce como tecnología GWAS (Genome-Wide Association Study). La mayoría de los genes descubiertos mediante GWAS se pueden incorporar en un modelo patogénico integrado que comprende distintas redes de señalización que afectan a la función barrera de la piel (*LCE3, DEFB4, GJB2*), la respuesta inmune innata que implica al sistema de señales del factor nuclear- $\kappa$ B (*TNFAIP3, TNIP1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, CARD14*) y la respuesta inmune adaptativa implicando a linfocitos T CD8 y las señales de la vía interleucina (IL) IL-23/IL-17 (*HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2, ERAP1*). Con todo, la mayor parte de la carga genética en ambos procesos reside en el complejo mayor de histocompatibilidad. De este modo, *HLA-C\*06* estaría presente en los haplotipos extendidos ligados al riesgo de psoriasis cutánea, mientras que genes centroméricos a *HLA-C* se ligarían al riesgo artritogénico. Además, algunos genes HLA pueden ser predictores del desarrollo de APs en sujetos con psoriasis, mientras que, por otro lado, algunos de ellos también permitirían explicar en parte la variada expresión fenotípica de la entidad (tabla 35.1).

### Factores inmunológicos

Numerosas evidencias sugieren que tanto la respuesta inmunitaria citotóxica como la respuesta linfocitaria Th1 y Th17 pueden participar en el desencadenamiento y/o la perpetuación de la APs. Existen diversas evidencias sobre el posible papel de los linfocitos T CD8 citotóxicos en la patogenia de la enfermedad. En primer lugar, las asociaciones genéticas más importantes en estas enfermedades están en alelos HLA de clase I (*HLA-C\*06, HLA-B\*27, HLA\*B39*), cuya función es presentar péptidos citoplasmáticos a los linfocitos T CD8. Es importante destacar que *HLA-C\*06* se asocia a un inicio precoz de psoriasis y *HLA-B\*27* a un inicio precoz de APs. Además, el fluido sinovial y las entesis de estos enfermos están infiltrados por linfocitos T CD8 activados que parecen haberse expandido en respuesta a un antígeno. Los linfocitos T CD8 son, además, las células predominantes en las entesis de estos pacientes. También el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad. En las enfermedades inflamatorias, la activación crónica de macrófagos por linfocitos Th1 autorreactivos causa secreción crónica de TNF-alfa y la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Existen numerosas evidencias de que algo similar puede ocurrir en la APs. Existe una significativa asociación del gen que codifica el TNF-alfa, o de genes implicados en la respuesta a esta citocina, con la susceptibilidad a la APs. Además hay un aumento del número de linfocitos Th1, de macrófagos activados que sintetizan TNF-alfa y de diversas citocinas inflamatorias en piel, sinovia y fluido sinovial de estos pacientes. No obstante, quizás la demostración más convincente de la importancia de esta vía es que el bloqueo terapéutico del TNF-alfa puede ser un tratamiento altamente eficaz en esta enfermedad que, además, puede disminuir algunos de los signos histopatológicos característicos de esta —como la excesiva vascularización, la hiperplasia sinovial, la

infiltración mononuclear y la activación de los osteoclastos—reduciendo la destrucción ósea. Por último, hay evidencias recientes que sugieren que los linfocitos Th17 y las citocinas producidas por estos linfocitos (IL-17, IL-21 e IL-22) también pueden causar inflamación y daño tisular en APs y otras enfermedades de base inmunológica. Las células Th17 están incrementadas en las articulaciones y en sangre periférica de estos pacientes. Igualmente, se ha apreciado un aumento de neutrófilos activados y de citocinas Th17, como IL-17 e IL-22, en piel y sinovia de sujetos con APs. A pesar de todas estas evidencias, todavía no se conocen cuáles son las bases moleculares y celulares que participan en esta respuesta.

### Factores ambientales

Desde hace décadas se sabe que ciertos factores ambientales van ligados a la aparición o exacerbación de psoriasis y/o APs. La psoriasis en gota suele ir precedida por infecciones faringoamigdalares estreptocócicas y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha asociado a exacerbaciones graves de psoriasis y APs, resaltando así el papel de los linfocitos T CD8 en la patogenia. Aunque en la bibliografía se describen muchos inductores de APs, las evidencias más sólidas y recientes apuntan a 3 elementos clave en el determinismo de la enfermedad: trauma, tabaquismo y obesidad. Así, algunas series recogen un antecedente traumático en hasta un 15% de casos de APs precoz. Se ha sugerido que los traumatismos provocan un fenómeno de Koebner interno mediado por una sobreexpresión de sustancia P y péptido intestinal vasoactivo en piel y sinovia de estos pacientes. Hay evidencias contrapuestas acerca del papel del tabaco con relación al riesgo de APs. Algunos trabajos asignan un rol “protector” al tabaco con relación al riesgo de APs, sobre todo en los sujetos *HLA-C\*06* negativos; sin embargo, estudios prospectivos bien diseñados apuntan claramente a que el tabaco guarda una relación dosis-respuesta con el riesgo de APs (tabla 35.2). La obesidad se ha transformado en uno de los principales factores de riesgo para ciertas artropatías crónicas, como son la AR o la propia APs. Al igual que con el tabaco, existe una clara relación dosis-respuesta entre la obesidad y el riesgo de APs (tabla 35.2).

### El marco de la autoinmunidad y la autoinflamación en artritis psoriásica

Genéricamente, se puede definir la autoinmunidad como un tipo de inflamación autodirigida en la que las respuestas aberrantes en las células dendríticas, células T y B, en los órganos linfoides primarios y secundarios conducen a una ruptura de la tolerancia, con reactividad inmune hacia antígenos nativos o propios. En este tipo de inflamación las respuestas inmunes adaptativas son las que tienen peso en la expresión clínica de la enfermedad, y también pueden estar presentes autoanticuerpos organoespecíficos antes de que se declare la enfermedad desde un punto de vista clínico. En suma, lo que explica los procesos autoinmunes son células de la inmunidad adaptativa, básicamente linfocitos T y B. Tal como se ha comentado, hay evidencias que apoyan este tipo de rol en la patogenia de la APs. Se ha podido demostrar que la mejoría

**TABLA 35-2**

#### Relación dosis-respuesta entre tabaco, obesidad y riesgo relativo (RR) de artritis psoriásica

Tabaco	Obesidad
<i>Paquetes/año</i>	<i>Índice de masa corporal</i>
< 20; RR: 1,43	25-29,9; RR: 1,83
20-44; RR: 3,67	30-34,9; RR: 3,12
≥ 45; RR: 4,53	≥ 35; RR: 6,46

clínica en sujetos con APs tratados con agentes antagonistas del TNF-alfa se correlaciona con descensos significativos en las cifras de linfocitos T CD3+ y CD4+ (entre otros biomarcadores de respuesta), lo que resalta la importancia de las células de la inmunidad adaptativa en la patogenia de la APs.

La autoinflamación se puede definir como una forma de inflamación autodirigida en la que son algunos factores locales en los lugares predispuestos a la enfermedad (p. ej., entesis) los que llevarían a una activación del sistema inmunológico innato, con la consiguiente lesión tisular mediada por neutrófilos, macrófagos y mastocitos. En este modelo de inflamación no concurren respuestas inmunes adaptativas, y por tanto, no se suelen detectar autoanticuerpos patógenos. La teoría del órgano entesosinovial se apoya en este supuesto y viene refrendada por la frecuente aparición de entesitis ecográfica subclínica en sujetos con psoriasis y la evidencia de que el estrés mecánico directo sobre la entesis causa inflamación y activación estromal sin concurrencia de linfocitos T o B, por activación de la vía Erk1/2. También en fecha reciente se ha podido demostrar que linfocitos “innatos” entésicos (IL-23R+, CD3+, CD4-/CD8-) pueden responder a la IL-23 sin concurrencia de otros estímulos, para segregar IL-6, IL-17, IL-22 y CXCL1, provocando en ratones entesitis y neoformación ósea como remedo de las espondiloartritis humanas.

### HISTOPATOLOGÍA

En el revestimiento de la membrana sinovial psoriásica (MSP) se aprecia, en comparación con la AR, menor hipertrofia del revestimiento y, en general, una menor infiltración de sinoviocitos tipo fibroblasto y macrófagos. Otro rasgo llamativo de la MSP es la neoangiogénesis con vasos más marcados, más tortuosos y más densos que en la AR, ya desde el inicio de la enfermedad. Recientemente, también se ha descrito el fenómeno de linfoneogénesis en alrededor del 40% de los pacientes con APs. En la MSP, al igual que en la AR, los fibroblastos tienen un papel relevante tanto en la persistencia como en la agresividad de la sinovitis, pues responden a diferentes mediadores proinflamatorios produciendo citocinas como TNF, IL-6, IL-8 y metaloproteasas (MMP). Pueden desarrollar un fenotipo invasivo que constituye el frente invasivo de la sinovial en el hueso articular (*pannus*). Otro componente básico de la celularidad de la MSP son los macrófagos. Son productores importantes de citocinas (TNF, IL-6, IL-8, IL-23, etc.), MMP y otros mediadores responsables de la inflamación y destrucción articular. Los polimorfonucleares neutrófilos y



**FIGURA 35-1** ■ Dactilitis del segundo dedo del pie derecho. Se aprecia tumefacción global del segundo dedo. Lesiones de psoriasis sobre la zona metatarsofalángica y onicopatía asociada.

los macrófagos CD163+ están incrementados en la sinovitis de las espondiloartritis (incluida la APs) respecto de la AR; su número se correlaciona con la actividad de la enfermedad y disminuye rápida y significativamente tras el tratamiento efectivo con antagonistas del TNF-alfa. Apoyando el papel relevante que las células de la inmunidad innata tienen en la sinovitis de las espondiloartritis (incluida la APs), recientemente se ha descrito un aumento de mastocitos en estas enfermedades. Los mastocitos y los neutrófilos (no así las células T CD3+ o Th17) son los productores más importantes de IL-17 en las espondiloartritis.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la APs se dan grados variados de manifestaciones articulares axiales y periféricas, así como manifestaciones extraarticulares, lo que confiere un elevado grado de pleomorfismo clínico a esta entidad. Las peculiaridades de las manifestaciones cutáneas van más allá de los objetivos de este apartado.

### Artritis periférica

Se trata de una artritis de inicio insidioso con dolor de predominio nocturno y rigidez matinal llamativa, pero que hasta en un tercio de los casos puede ser de inicio agudo y febril, obligando al diagnóstico diferencial con cuadros sépticos o microcristalinos. Se describen 2 patrones clásicos: una oligoartritis asimétrica de miembros inferiores y una poliartritis de mayor o menor simetría —que en ocasiones recuerda la AR— pero donde resulta típica la afectación de las articulaciones IFD con onicopatía. El carácter simétrico se ha descrito desde un 28 hasta un 78%, según las series. Es típica la distribución en eje con frecuente afectación de todas las articulaciones de un solo dedo o eje, más que la afectación simétrica de una misma articulación. La afectación de las articulaciones IFD puede ser la manifestación inicial en el 5% de los casos, pero en general se asocia con el tiempo a otras manifestaciones de APs. Un

5% de los sujetos con APs desarrolla una forma especialmente agresiva con osteólisis de pequeños huesos de manos y pies: la conocida artritis mutilante. Hoy en día, la afectación de las articulaciones IFD y las formas mutilantes se consideran rasgos propios de APs más que modelos independientes de esta. Otro rasgo altamente sugestivo (aunque no patognomónico de APs) es la tumefacción global de un dedo de la mano o el pie, que es lo que se conoce como dactilitis o dedo en salchicha (fig. 35.1). Para algunos autores es un marcador de agresividad y mal pronóstico.

### Artritis axial

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con APs tiene sacroileítis radiológica, y hasta un 20% tiene manifestaciones axiales en la radiología sin síntomas aparentes. Estas formas van ligadas al HLA-B27 y se diagnostican más en varones que en mujeres. Probablemente, por su carácter radiológico más asimétrico y por los sindesmofitos más separados del raquis, se asocia a menos limitación funcional que la EA clásica. También se admite clásicamente su carácter menos doloroso en comparación con la EA. Las formas axiales aisladas son poco frecuentes (10%) y lo más común es que coexistan con grados variados de afectación periférica.

### Entesitis

La inflamación de los sitios de anclaje óseo de tendones, cápsulas y ligamentos es un rasgo común a las espondiloartritis (incluida la APs) con un alto valor discriminante para la distinción entre estas y otras artropatías crónicas. La entesitis clínica se describe en un 30-50% de los casos de APs, pero es probable que la prevalencia ecográfica de esta manifestación sea incluso mayor. Las entesis más afectadas en APs son la aquilea, las de la rodilla y las del anillo pélvico. En algunos trabajos se ha descrito esta manifestación predominantemente en pacientes con afectación axial. La presencia de señal Doppler en la ecografía de las entesis de sujetos psoriásicos se ha ligado al futuro desarrollo de APs (LR+ 3.8).

### Afectación ósea

Se manifiesta en forma del llamado síndrome SAPHO. El cuadro habitual es la pustulosis palmoplantar ligada a manifestaciones en la caja torácica (articulaciones esternoclaviculares y manubrio esternal). Menos frecuentemente se asocia a lesiones acneiformes e hidradenitis supurativa. En niños, la presentación habitual del SAPHO es en forma de osteomielitis multifocal recurrente crónica. No guarda relación con el HLA-B27 y no está del todo claro que este síndrome sea una forma de APs. Otra manifestación ósea es la onicopaquidermoperiostitis, caracterizada por onicopatía, tumefacción de partes blandas y periostitis del dedo gordo del pie, pero sin clara artritis de la articulación interfalángica de dicho dedo.

### Manifestaciones extraarticulares

Se trata de manifestaciones compartidas con el resto de espondiloartritis (como la uveítis anterior), si bien en la APs se describe también una uveítis con mayor tendencia a la bilaterali-

dad, la cronicidad y la afectación del polo posterior. También se describen linfedema, amiloidosis, osteoporosis, afectación del anillo aórtico, afectación intestinal, etc. En comparación con la población general, en estos sujetos se presenta también mayor frecuencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperuricemia y síndrome metabólico.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No hay pruebas diagnósticas de APs. En general, al igual que en el resto de espondiloartritis, las correlaciones entre reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva [PCR]) y actividad de la enfermedad no son muy estrechas, a diferencia de la AR. Las determinaciones de autoanticuerpos (FR, anticuerpos antinucleares) suelen ser negativas. La positividad de los autoanticuerpos anticitrulina (10-15%) se ha ligado con enfermedad erosiva. Las características del líquido sinovial son inespecíficas y propias de cualquier sinovitis. Algunos biomarcadores séricos pueden ayudar a distinguir sujetos con APs frente a psoriasis sola; es el caso de la PCR ultrasensible, la osteoprotegerina, la MMP-3 y el cociente CPII/C2C. No obstante aún carecen de aplicabilidad práctica.

La radiología en esqueleto periférico (fig 35.2) se caracteriza por escasa o nula porosis yuxtaarticular, imágenes de erosión-proliferación, osteólisis en lápiz-copa o difusa, anquilosis, resorción de penachos falángicos y periostitis. Es típica la coexistencia en un mismo eje de lesiones en distinto grado evolutivo. En el esqueleto axial es típica la sacroileítis asimétrica y los sindesmosifos gruesos, irregulares y alejados del raquis (parasindesmosifos). En ocasiones también se aprecian cambios destructivos avanzados en raquis cervical, con escasa afectación de la región lumbar y sacroilíaca. Las lesiones discovertebrales erosivas y la afectación interapofisaria son menos frecuentes que en la EA. Los hallazgos de resonancia magnética en esqueleto axial son superponibles a lo observado en otras espondiloartritis. Los cambios ecográficos en las entesis son comunes a los de otras espondiloartritis, salvo quizá la mayor prevalencia de cambios subclínicos en psoriasis.

## DIAGNÓSTICO, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Cuando concurre una psoriasis clara con artritis, el diagnóstico de APs es fácil. No obstante, un 15% de sujetos tienen rasgos clinicorradiológicos sugestivos de APs sin psoriasis. En otros casos la única manifestación es una entesitis, o el paciente tiene un título débil de FR, por lo que los clásicos criterios de Moll y Wright no resultan operativos en estos supuestos. Desde 2006 están disponibles los criterios CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), que sirvieron para obviar estas situaciones y poder etiquetar correctamente un caso como APs (cuadro 35.1). A pesar de que el cuadro clínico de la APs suele ser claro en la mayoría de las situaciones, en algunos casos obliga a establecer un diagnóstico diferencial con otras



**FIGURA 35-2** ■ Detalle de una radiografía de la mano derecha de un paciente con artritis psoriásica. Escasa o nula porosis yuxtaarticular con imágenes de erosión-proliferación, sobre todo en las articulaciones interfalángicas proximales. Imágenes lápiz-copa en articulaciones interfalángicas distales (tercer y cuarto dedo) y en la interfalángica proximal del quinto dedo.

causas de poliartritis como AR, lupus eritematoso sistémico, artritis sépticas, artritis microcristalinas, sarcoidosis, etc. Los casos monoarticulares deben distinguirse de causas infecciosas, microcristalinas o tumorales.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural. A continuación se repasa solo el tratamiento farmacológico de la APs.

### Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

Las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) de manejo de la APs dicen que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden emplearse para aliviar los signos y síntomas de la APs (nivel de evidencia [NE]: 1b; grado de recomendación [GR]: A). No hay evidencias claras de que empeoren el cuadro cutáneo y deben elegirse teniendo en cuenta los posible efectos adversos, a la menor dosis posible



**CUADRO 35-1****Criterios CASPAR de clasificación de artritis psoriásica\*****Enfermedad articular inflamatoria (periférica, axial o de la entesis).****Con ≥ 3 puntos de las siguientes 5 categorías**

1. Evidencia de psoriasis actual (2 puntos), historia personal de psoriasis (1 punto), o historia familiar de psoriasis (1 punto)
  - Psoriasis actual: se define como psoriasis cutánea o del cuero cabelludo en el momento de la visita y a juicio de un dermatólogo o reumatólogo
  - Historia personal de psoriasis: se define como historia de psoriasis referida por el paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo, o cualquier profesional de la salud cualificado
  - Historia familiar de psoriasis: se refiere a historia de psoriasis en familiares de primer o segundo grado y según lo referido por el paciente
2. Enfermedad psoriásica ungueal: onicólisis, *pitting*, o hiperqueratosis en el examen físico actual (1 punto)
3. Factor reumatoide negativo: cualquier método, excepto el látex, pero preferiblemente por ELISA o nefelometría, y de acuerdo al rango de referencia del laboratorio local (1 punto)
4. Dactilitis actual: definida como la tumefacción de un dedo entero, o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo (1 punto)
5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular, que aparece como una osificación bien definida cerca de los márgenes articulares (excluidos los osteofitos) en una radiografía simple de manos o pies (1 punto)

\*Sensibilidad: 91,4%; especificidad: 98,7%.

CASPAR: Classification of Psoriatic Arthritis.

y durante el tiempo mínimo necesario. Los glucocorticoides pueden emplearse en infiltraciones locales, o en dosis bajas orales (5-7,5 mg/día de prednisona o equivalente), como parte de un tratamiento más global, pero durante el mínimo tiempo posible (GR: C). El empleo continuado de glucocorticoides denota una enfermedad no controlada que requiere un replanteamiento del tratamiento. En general, no se deben hacer infiltraciones reiteradas (no más de 3-4 al año) sobre una misma área anatómica.

### Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

En aquellos pacientes con enfermedad activa (número elevado de articulaciones tumefactas, elevación de reactantes de fase aguda y/o manifestaciones extraarticulares relevantes) se debería considerar el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) —metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina— incluso en fases tempranas de esta (NE: 1b; GR: B). En general, si la afección cutánea es relevante se prefiere MTX sobre otros FAME (NE: 1b; GR: A). Ningún FAME ha demostrado hasta la fecha inhibición en la progresión del daño estructural. Tampoco hay evidencias sólidas que apoyen el uso de FAME en el tratamiento de las entesitis o dactilitis de la APs. Según el consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) para uso de terapias biológicas en APs, los 2 FAME más recomendados por su perfil beneficio-riesgo son MTX y LEF (NE: 2b; GR: B). Ningún FAME ha demostrado eficacia en la afectación axial de la APs.

La dosificación y seguridad de los FAME se revisan en otro capítulo de este manual.

### Fármacos biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa

Según el consenso de la SER de uso de terapias biológicas en APs, la terapia biológica (TB) está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limite de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, haciendo que se pueda indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional (NE: 5; GR: D; grado de acuerdo [GA]: 93,3%). Según EULAR se debe considerar la TB con antagonistas del TNF-alfa en sujetos con artritis periférica activa y fallo al menos a un FAME (NE: 1b; GR: B). Según el consenso de la SER, en APs de predominio axial se considerará el uso de TB ante el fallo de ≥ 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período de 4 semanas cada AINE a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto si hay evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE (NE: 5; GR: D; GA: 100%). La TB con antagonistas del TNF-alfa indicada en APs incluye infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab. Los aspectos de dosis y seguridad de estos agentes se revisan en otro capítulo de esta obra.

### Terapias biológicas no antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa

La única TB no antagonista del TNF-alfa con indicación actual en APs es ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad común P40 de la IL-12/23. Se han publicado recientemente los resultados del estudio PSUMMIT I a 1 año, en el que esta molécula ha demostrado clara superioridad sobre el placebo en múltiples dominios. En resultados presentados en formato *abstract*, ustekinumab demuestra eficacia en pacientes con fallo a antagonistas del TNF-alfa (PSUMMIT II) y parece inhibir la progresión del daño radiológico en APs. En un ensayo fase II de abatacept intravenoso en dosificación estándar mensual de 10 mg/kg, un 48% de pacientes con APs activa alcanzaron respuesta ACR 20 frente a un 19% de sujetos en rama placebo ( $p = 0,006$ ), con una tasa de infecciones similar a otras TB. No obstante, este agente aún no tiene indicación de tratamiento en APs. Todavía no hay información sólida sobre eficacia de otras TB no antagonistas del TNF-alfa en APs, incluyendo tocilizumab, rituximab o agentes anti-IL-17.

### Moléculas orales pequeñas

Apremilast es una molécula oral pequeña (MOP) que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4). La inhibición de PDE4 elevaría las concentraciones intracelulares de AMPc (adenosin-monofosfato cíclico), provocando una regulación a la baja de citocinas proinflamatorias, como antagonistas del TNF-alfa, IL-12, IL-23, etc. En un reciente estudio en fase II, 2 dosificaciones

de este agente fueron superiores a placebo en las respuestas ACR 20 (> 40% con ambas dosis frente al 11,8% en la rama placebo). Los estudios en fase III están en marcha y se han publicado en formato *abstract*. Todavía no hay información sólida sobre otras MOP, como los inhibidores de las cinasas de la familia Janus, en APs.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Cerca de un 20% de pacientes con APs desarrolla formas graves y destructivas de artritis, de modo que el 55% de los sujetos con  $\geq 10$  años de seguimiento tienen  $\geq 5$  articulaciones deformadas. En series de APs precoz se describe que el 47% presenta enfermedad erosiva dentro de los 2 primeros años de seguimiento. Menos del 10% de los pacientes con APs tienen remisiones prolongadas libres de fármaco y sin progresión del daño radiográfico. Algunos estudios apuntan a una sobremortalidad de 1,62 sobre la población general, que suele ir relacionada con el grado de discapacidad e inflamación en las visitas basales. Finalmente, cabe recordar que los sujetos con APs tienen un exceso de morbimortalidad cardiovascular relacionada tanto con factores de riesgo cardiovascular clásicos, como con

otros más ligados a la carga inflamatoria de la enfermedad. Este panorama exige un reconocimiento y un tratamiento precoz de la entidad, que solo puede conseguirse con esfuerzos mancomunados de dermatólogos y reumatólogos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cañete JD. Biopatología de la membrana sinovial en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2012; 8 Supl 1: S10-4.
- Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo JD, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R et al; Sociedad Española de Reumatología. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica *Reumatol Clin* 2011; 7: 179-88.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, Van der Heijde D et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4-12.
- Haroon M, Fitzgerald O, Winchester R. Epidemiology, genetics and management of psoriatic arthritis 2013: focus on developments of who develops the disease, its clinical features, and emerging treatment options. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2013; 3: 11-23.
- Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1: i77-84.
- Queiro R, Alperi M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Determinants of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Exp Rev Dermatol* 2010; 5: 67-77.



# ARTRITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTRAS ARTRITIS ENTEROPÁTICAS

J. GRATACÓS MASMITJÀ ■ M. MORENO MARTÍNEZ-LOSA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### ARTRITIS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Epidemiología

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

#### ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Epidemiología

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones reumatológicas

Diagnóstico

Tratamiento

#### ARTROPATÍA ASOCIADA A ENFERMEDAD CELÍACA

#### ARTRITIS ASOCIADA A ANASTOMOSIS INTESTINAL

#### ARTRITIS ASOCIADA A COLITIS COLÁGENA

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente, bajo el título de artritis enteropáticas se incluye un grupo heterogéneo de reumatismos cuyo único factor compartido es la participación de la mucosa intestinal como puerta de entrada de los antígenos potencialmente responsables de la enfermedad. Se debe tener en cuenta que, en condiciones generales, la mucosa intestinal es permeable a gran número de antígenos y macromoléculas sin que estos ocasionen ninguna reacción inmunológica en el intestino, sino que más bien inducen tolerancia. El mecanismo por el cual se rompería esta tolerancia y se desencadenaría una reacción inmunológica-inflamatoria en el intestino con repercusiones a distancia es todavía, a día de hoy, poco comprendido.

Este capítulo se incluye en el bloque de espondiloartritis y, sin embargo, algunas de las enfermedades aquí descritas (enfermedad de Whipple, artritis asociada a *bypass* intestinal, artritis de la enfermedad celíaca y artritis asociada a colitis colágena) no se clasifican actualmente dentro de la familia de las espondiloartritis.

## ARTRITIS RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba fundamentalmente 2 entidades: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas de etiología desconocida y evolución crónica recidivante, pero que afectan predominantemente a diferentes zonas del tracto gastrointestinal.

### Epidemiología

La EII es más frecuente en el norte de Europa y Norteamérica. La incidencia de la EC es aproximadamente de 2,8-8 casos/100.000 habitantes/año y la de la CU de 1,2-13,2 casos/100.000 habitantes/año. La prevalencia de la EC se sitúa entre 30 y 128/100.000 habitantes y la de la CU entre 50 y 80/100.000 habitantes. Suele debutar entre la segunda y la tercera década de la vida o hacia los 50 años de edad. El factor de riesgo principal para desarrollar EII es la historia familiar en familiares de primer grado, llegando a ser el riesgo hasta 10-15 veces mayor. Esta tendencia es más evidente en el caso

de la EC. Otros factores relacionados con la afectación articular son: la actividad de enfermedad intestinal, la historia familiar de EII, la afectación del intestino grueso, el tabaquismo, la presencia de otras manifestaciones extraarticulares (uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, etc.), y complicaciones de la EII (fistulas, cirugía, abscesos, etc.).

La afectación articular es la manifestación extraintestinal más frecuente en la EII; la prevalencia de artritis periférica puede llegar a ser del 9 al 53%, y la afectación axial en el 1-26% aunque la sacroileítis radiológica asintomática se ha detectado en el 14-61%.

Por otro lado, se ha detectado inflamación intestinal subclínica por endoscopia hasta en dos tercios de los pacientes con espondiloartritis, pero solo el 6-10% de los pacientes desarrollan una EII establecida.

### Etiopatogenia

Se postulan 2 hipótesis no excluyentes. La primera se relacionaría con un aumento en la permeabilidad intestinal, paso de antígenos (especialmente bacterianos) y activación de la respuesta inflamatoria. De hecho, se ha demostrado un aumento en la permeabilidad intestinal en la EII y en las espondiloartritis incluso cuando no existe enfermedad intestinal asociada. Sin embargo, el hecho de que los brotes de afectación axial sean independientes de los intestinales y que no se hayan encontrado inmunocomplejos en la sinovial de las articulaciones inflamadas iría en contra de esta hipótesis. La segunda postula una respuesta inflamatoria excesiva y se basa en el hecho de la presencia de linfocitos T con la misma memoria antigénica en intestino y articulaciones y en el aumento selectivo de macrófagos CD163. Cuando el linfocito T específico se activa, las alteraciones de la inmunidad innata van a favorecer la persistencia del antígeno bacteriano presente por el aumento de la permeabilidad intestinal y se va a desarrollar una respuesta inflamatoria excesiva que afectará al intestino y las articulaciones. Recientemente se ha sugerido que el eje interleucina-23/interleucina-17 (IL-23/IL-17) podría estar en la base de la respuesta inflamatoria observada a nivel intestinal y articular.

Aunque la etiopatogenia de la EII y la afectación articular son desconocidas, existe en ambos casos una base genética predisponente. En el caso de la espondiloartritis, es conocida la implicación del antígeno leucocitario humano (HLA) B27, el cual se asocia predominantemente con la afectación axial. En el caso de la EII, este gen se ha relacionado con artritis, espondilitis, entesitis, eritema nodoso, uveítis y úlceras orales. Otros genes más relacionados con la afectación articular periférica son: con la afectación tipo I, *HLA DRB1\* 0103*, *HLA B35* y *HLA B24*, y con la tipo II, *HLA B44*. El gen *CARD15* se asocia a la EII, especialmente a la EC, y a la presencia de inflamación intestinal en los pacientes con espondiloartritis.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del aparato locomotor en las EII constituyen la manifestación extraintestinal más frecuente y su prevalencia va del 2 al 50%. Puede aparecer afectación axial o periférica en forma de artritis, entesitis, periostitis o tendinitis.

### Artritis periférica

La artritis periférica asociada a EII aparece entre el 9 y el 53% de los pacientes. Fundamentalmente se distinguen 2 tipos de afectación: la de tipo I y la de tipo II.

La de tipo I o pauciarticular afecta a < 5 articulaciones, cursa en forma de brotes agudos que se autolimitan (el 90% en < 6 meses), no erosivas ni deformantes; la articulación más frecuentemente afectada es la rodilla, coincide con los brotes de la EII y se asocia a otras manifestaciones extraintestinales como el eritema nodoso y la uveítis. La prevalencia en la EC es del 6% aproximadamente y en la CU del 3,6%.

La de tipo II o poliarticular afecta a > 5 articulaciones; suele tener un curso más persistente en el tiempo y permanece durante meses o años. Suele afectar a articulaciones metacarpofalángicas y metatarsfalángicas. Es independiente de la actividad de la EII y se asocia a uveítis, pero no a las otras manifestaciones extraintestinales. No suele ser erosiva. La prevalencia es del 4% en EC y del 2,5% en CU.

### Afectación axial: espondilitis

La afectación en forma de espondilitis aparece en el 1-26% de los pacientes con EII y la prevalencia de espondilitis anquilosante (EA) es del 7-12%, contrariamente a lo que anteriormente se pensaba, sin diferencias entre la EC y la CU. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la presencia de sacroileítis radiológica asintomática es mucho más prevalente (aparece en el 14-61% de los casos). A diferencia de lo que ocurre en la EA clásica, que predomina en el sexo masculino, en el caso de la EA asociada a EII ambos sexos la sufren de forma similar. El curso de la afectación axial es independiente de la actividad de la enfermedad intestinal.

### Artralgias, entesitis, tendinitis

Las artralgias aparecen en un tercio de los pacientes. La entesitis es también más frecuente que en la población general. Del mismo modo que ocurre en la espondiloartritis, la localización más frecuente es en extremidades inferiores, sobre todo la zona del talón (fascia plantar y tendón de Aquiles).

### Complicaciones articulares asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal

Otras posibles manifestaciones en el aparato locomotor y con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial son las artritis sépticas, las artritis microcristalinas, la osteoartropatía hipertrófica y la osteonecrosis aséptica. La artritis séptica puede afectar a la cadera en relación con abscesos del psoas o fistulas intestinales. La osteoartropatía hipertrófica expresada como dedos en palillo de tambor o acropaquias es más frecuente en pacientes con EC con afectación del intestino delgado; puede ser asintomática y producir dolores óseos inespecíficos y difusos. La osteonecrosis (más frecuente en cabeza femoral) suele ser una complicación en relación con el tratamiento con corticoides.

### Diagnóstico

La artritis asociada a la EII es un reumatismo que se incluye en la familia de las espondiloartritis. La presencia de manifestacio-

nes articulares axiales o periféricas en un paciente con EII debe hacernos sospechar el cuadro pero no existe ningún dato patognómico que confirme el diagnóstico. Ante la sospecha diagnóstica es importante valorar si cumplen criterios de clasificación del grupo ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) para espondiloartritis (axiales o periféricos) y excluir otras posibles complicaciones, especialmente artritis sépticas.

Las alteraciones de laboratorio suelen estar dominadas por la actividad de la EII, por lo que aportan poca información acerca de la enfermedad articular. El líquido sinovial es típicamente inflamatorio con predominio de polimorfonucleares y es de utilidad especialmente en monoartritis para descartar otras complicaciones, especialmente la artritis séptica.

La artritis es no erosiva, por lo que la radiología es de escasa utilidad; sin embargo, en las formas axiales puede detectar la presencia de sacroileítis, incluso asintomática, que facilitará la clasificación del cuadro como espondiloartritis axial. Otras técnicas de imagen de ayuda para detectar inflamación aguda son la resonancia magnética y la ecografía.

### Pronóstico

En general, la afectación periférica presenta un buen pronóstico y suele resolverse en un corto intervalo de tiempo sin dejar secuelas, especialmente las artritis de tipo I. La afectación axial suele ser más crónica y dejar secuelas, aunque predominan formas asintomáticas (sacroileítis asintomáticas).

### Tratamiento

#### Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la primera línea de tratamiento en las espondiloartritis y constituyen el pilar de tratamiento en las formas axiales. Su uso en el caso de las EII es controvertido debido a su relación en ciertos pacientes con episodios de exacerbación o aparición de recaídas. En este sentido, si bien no son fármacos totalmente contraindicados en estos pacientes, se aconseja un uso prudente (menor dosis posible) y siempre consensuado con el digestólogo que controla la EII. Recientes datos sugieren que los coxibs (AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) serían menos nocivos en el intestino que los AINE no selectivos, aunque se necesitan más estudios para acabar de confirmarlo.

#### Fármacos modificadores de la enfermedad

Por la experiencia clínica de que se dispone, la salazopirina sería la primera opción terapéutica. Estaría indicada en presencia de artritis periférica cuando no responde a AINE. La dosis recomendada es de 2-3 g/día. En caso de fracaso terapéutico a salazopirina, se puede intentar metotrexato y, en menor medida, valorar el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina, aunque para todos ellos existe poca o nula evidencia científica de utilidad.

#### Glucocorticoides

Los glucocorticoides suelen utilizarse de forma local en casos de monoartritis o entesitis, si bien pueden darse de forma sistémica (bajas dosis) en casos de poliartritis.

### Terapia biológica

Estaría indicada en los casos en los que la enfermedad articular, ya sea axial o periférica, persiste activa a pesar del tratamiento farmacológico clásico. En ocasiones su indicación es consecuencia de la actividad conjunta y no controlada intestinal y articular (manejo global de la artritis asociada a EII).

La terapia biológica actual disponible tiene como diana el factor de necrosis tumoral-alfa. Los anticuerpos infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la inflamación intestinal y articular (axial y periférica) asociada a EII, aunque a día de hoy, en nuestro país, solo adalimumab e infliximab tienen la indicación aprobada para su uso en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y golimumab en colitis ulcerosa. Las dosis recomendadas para el tratamiento de las manifestaciones articulares son las habituales en el tratamiento de espondiloartritis —para infliximab son 5 mg/kg/8 semanas en perfusión intravenosa (i.v.) después de la terapia de inducción (0-2-6-semanas)— y en el caso de adalimumab, 40 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. Si la indicación de antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa está en relación con actividad inflamatoria intestinal, el adalimumab debe darse con una terapia de inducción inicial de 160/80 mg en las semanas 0/2. Etanercept —eficaz en espondiloartritis pero que se ha mostrado ineficaz para el tratamiento de la EII— no sería una opción terapéutica en este contexto. Actualmente están en desarrollo estudios que evalúan la utilidad del bloqueo del eje IL-23/IL-17 en el tratamiento de la EII, siendo el ustekinumab el fármaco con un desarrollo más avanzado en esta línea.

## ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Se trata de una enfermedad infecciosa causada por un bacilo grampositivo perteneciente a la familia de los Actinomyces llamado *Tropheryma whipplei*.

### Epidemiología

*T. whipplei* se ha relacionado con episodios de gastroenteritis autolimitadas en jóvenes y puede hallarse, en Europa, por técnicas de PCR en saliva y heces hasta en el 1-11% de individuos asintomáticos. Sin embargo, la enfermedad de Whipple del adulto es una enfermedad rara (incidencia anual  $\leq$  30 casos). Afecta preferentemente a varones (82%) de mediana edad (40-50 años), predominantemente de raza caucásica y que trabajan con manipulación de tierra o ganadería.

### Etiopatogenia

La etiopatogenia es desconocida, solo una parte de los individuos en edad adulta que entran en contacto con el bacilo desarrollan la enfermedad. Se sugiere la presencia de una predisposición genética que comportaría un estado de inmunodeficiencia del individuo para con el bacilo. El resultado de todo ello es una acumulación masiva de bacilos en la mucosa intestinal y su diseminación masiva en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central (SNC).

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad de Whipple en el adulto aparecen en el aparato locomotor (artritis) y digestivo (diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal); sin embargo, se trata de una enfermedad sistémica y es especialmente grave su posible afectación cardíaca y neurológica.

Puede haber un síndrome constitucional con astenia, fiebre sin foco aparente, pérdida de peso y linfadenopatías central y periférica. La sintomatología digestiva es la propia de un síndrome de malabsorción. Se trata de una sintomatología evidente pero tardía. La afectación cardíaca (endocarditis cultivo-negativa del adulto) y neurológica (trastornos cognitivos y afectación de ganglios basales) son tardías pero graves.

### Manifestaciones reumatológicas

Las manifestaciones articulares suelen preceder el inicio de la enfermedad en varios años (media de 6 años). El cuadro clínico característico cursa con artralgias inflamatorias o artritis de inicio agudo, autolimitadas (generalmente en < 1 semana), episódicas y migratorias cumpliendo criterios de reumatismo palindrómico. Las articulaciones más afectadas son tobillos, rodillas, hombros y muñecas; aunque puede verse afectada cualquier articulación. El patrón característico es de monoartritis u oligoartritis y es muy poco frecuente la presentación poliarticular. También es poco frecuente, pero posible, la afectación axial con raquialgia inflamatoria y posible sacroileítis. En estos casos, su asociación al HLA-B27 es a, día de hoy, controvertida. La artritis crónica es excepcional.

### Diagnóstico

Aunque la incidencia es muy baja, el papel del reumatólogo en la sospecha diagnóstica es clave (los síntomas articulares preceden en años al resto de la sintomatología). En este sentido, debería sospecharse una enfermedad de Whipple ante un reumatismo palindrómico idiopático con marcadores inmunológicos negativos (factor reumatoide [FR], anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos antiproteínas citrulinadas), especialmente si afecta a un varón joven o de mediana edad.

La analítica suele ser normal (FR, anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados y ANA negativos). En presencia de artritis es frecuente la presencia de leucocitosis discreta y de reactantes de fase aguda elevados (velocidad de sedimentación globular/PCR). En fases más avanzadas, la analítica suele mostrar las alteraciones propias del síndrome de malabsorción intestinal. La radiología es normal y la presencia de erosiones excepcional. El análisis del líquido articular muestra un líquido articular inflamatorio con predominio de polimorfonucleares.

Ante la sospecha diagnóstica, la prueba de elección es la endoscopia digestiva alta con biopsia de la segunda porción del duodeno. La imagen histológica característica es la presencia masiva en la lámina propia de material PAS positivo asociado a una atrofia de vellosidades. La demostración de la presencia de bacilos por microscopia electrónica y/o de la bacteria mediante técnicas de amplificación del ADN (PCR)

se utiliza únicamente en casos dudosos o en determinadas localizaciones (endocardio, SNC).

### Tratamiento

Los regímenes de tratamiento deben incluir, de entrada, fármacos activos contra el bacilo, capaces de cruzar bien la barrera hematoencefálica. El tratamiento clásico es con ceftriaxona—2 g/i.v./día durante 2 semanas (4 si hay afectación endocárdica y/o de SNC)— seguidos de la terapia de mantenimiento con trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 800/160 mg/2 veces al día durante 1 año. En pacientes alérgicos a sulfamidas la terapia de mantenimiento puede realizarse con doxiciclina por vía oral (100 mg/2 veces al día) durante 1 año. A pesar del tratamiento, hasta un 12-30% de los pacientes pueden presentar rebotes que obligarán a reintroducir el tratamiento durante 1 año más.

## ARTROPATÍA ASOCIADA A ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca, esprue celíaco o enteropatía sensible al gluten es un trastorno del intestino delgado asociado a una intolerancia a un antígeno de la dieta, concretamente la gliadina, que es la fracción proteica del gluten. Numerosos estudios sitúan su prevalencia actual en torno al 1% de la población de raza blanca. Los familiares de primer grado de los pacientes celíacos tienen un 10-15% de riesgo de presentar la enfermedad. Sin embargo, el número de pacientes diagnosticados es alrededor de 40 veces inferior a estas cifras, lo que demuestra que se trata de un trastorno claramente infravalorado.

Su etiopatogenia es desconocida, el 95% de los pacientes celíacos son portadores de los alelos HLA-DQ2 y/o DQ8 comparados con el 30% de la población general. En condiciones normales, la exposición oral al gluten de la dieta conduce a un fenómeno de tolerancia intestinal a este antígeno; pero en individuos genéticamente predispuestos la exposición al antígeno genera una respuesta inmune e inflamatoria de tipo intestinal con rotura de la tolerancia al antígeno y aumento de la permeabilidad del intestino y posible paso de macromoléculas y antígenos bacterianos. Se trata de una verdadera enfermedad autoinmune intestinal, en este caso, con un antígeno conocido (gliadina).

En pediatría, la mayoría de los pacientes presenta el patrón clásico de malabsorción intestinal. Sin embargo, en la enfermedad celíaca de presentación en edad adulta, más de la mitad de casos no presenta sintomatología intestinal o es muy leve.

Aunque se desconoce su prevalencia real, la artritis asociada a enfermedad celíaca es infrecuente. El cuadro suele presentarse como una poliartrosis periférica que afecta especialmente a caderas, rodillas y hombros. También se ha descrito una posible afectación axial en forma de lumbalgia inflamatoria y/o sacroileítis cuya asociación al HLA-B27, dado lo excepcional del cuadro, se desconoce. La presencia de erosiones es inusual.

La prevalencia de osteoporosis por déficit de vitamina D y nutrientes en el paciente celíaco es mayor que en la población

general (25%). La osteomalacia, aunque es menos frecuente, también es posible.

En casi un 30% de los casos —muchos de ellos con base autoinmune (dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, entre otros)— la enfermedad celíaca se asocia a numerosos procesos.

El diagnóstico es fácil cuando se presenta con el patrón clásico de malabsorción pero muy difícil cuando no hay síntomas intestinales. Los reumatólogos deberíamos sospechar el cuadro en pacientes con artritis no filiada y trastornos digestivos inespecíficos o en presencia de determinadas enfermedades asociadas y/o en trastornos de laboratorio difíciles de interpretar (déficit de hierro, alteración de las transaminasas inexplicable, etc.).

El diagnóstico definitivo se establece por biopsia intestinal. La determinación de anticuerpos IgA por el método ELISA contra endomisio y la transglutaminasa (no se utiliza la IgA antigliadina en el adulto por problemas de sensibilidad y especificidad en esta población), así como las determinaciones genéticas de los alelos DQ2 y DQ8, pueden ser una buena aproximación diagnóstica inicial, ya que la negatividad de las 2 determinaciones prácticamente excluye la posibilidad de una celiaquía.

El tratamiento consiste en la exclusión total del gluten de la dieta durante toda la vida, eliminando harinas de trigo, cebada, centeno y avena, así como los productos manufacturados que los contengan.

## ARTRITIS ASOCIADA A ANASTOMOSIS INTESTINAL

La anastomosis yeyunoileal (cirugía en obesidad mórbida) se asocia, en ocasiones, con el denominado síndrome de artritis-dermatitis por *bypass*. Etiopatogénicamente, este síndrome es muy interesante porque constituye un ejemplo de inflamación intestinal asociado a cambio de la flora intestinal propia (sobrecrecimiento bacteriano y cambio de la proporción de bacterias de la biota del individuo), con la consiguiente pérdida de tolerancia, aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación intestinal y reacción inmunológica. El síndrome se incluiría dentro del llamado síndrome SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*), que incluiría procesos con acortamiento de la longitud del intestino delgado (*short bowel syndrome*) y/o capaces de generar reservorios o asas ciegas (yeyunostomía intestinal en Y de Roux, gastrectomía Billroth II, o en cirugía colonorrectal de la EII y diverticulosis).

El cuadro articular suele aparecer durante los primeros 2 años y se caracteriza por la aparición de oligopoliartritis muy dolorosas e invalidantes de grandes y pequeñas articulaciones, no erosivas ni deformantes. Se trataría de artritis estériles

inducidas por antígenos bacterianos, si bien su etiopatogenia exacta se desconoce. Algunos pacientes pueden referir clínica axial (lumbar y sacroilíaca) sin cambios estructurales. La pérdida de masa ósea y la osteomalacia por déficit grave de vitamina D pueden observarse en individuos que no toman suplementos. En el 75% de los casos, las lesiones cutáneas que acompañan al cuadro articular son típicamente un exantema papulopustuloso. En ocasiones también pueden observarse otras lesiones cutáneas urticariformes, nódulos y eritema nodoso. La analítica es inespecífica y presenta aumento de reactantes de fase aguda.

La eliminación quirúrgica del reservorio, o asa ciega, y/o la reanastomosis del intestino comportan la desaparición del cuadro clínico. Las manifestaciones articulares suelen mejorar con AINE, aunque en ocasiones es necesario añadir esteroides. La administración de antibióticos de amplio espectro mejora sensiblemente el cuadro general.

## ARTRITIS ASOCIADA A COLITIS COLÁGENA

Se trata de una rara entidad de etiología desconocida que, actualmente, junto con la colitis linfocitaria, se incluye dentro del llamado grupo de colitis microscópicas, responsables de hasta un 10% de las diarreas del adulto con endoscopia normal. El diagnóstico es histológico con infiltrado linfocítico que, en el caso de la colitis colágena, se asocia a extenso depósito subepitelial de colágeno en la mucosa del colon distal. Hay un predominio en el sexo femenino y puede hallarse asociada a otras enfermedades autoinmunes, como tiroiditis, Sjögren, artritis reumatoide o lupus discorde. En algunos casos puede asociarse a una poliartritis no erosiva con predominio de afectación de manos. La sospecha diagnóstica para el reumatólogo es una artritis no filiada y diarrea. El tratamiento consiste en AINE para tratar las manifestaciones articulares y esteroides locales o sistémicos para el cuadro digestivo.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Almodóvar González R, Zarco Montejo P. Otras espondiloartritis: artritis reactiva y artritis relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal. *Medicine* 2013; 11: 1924-37.
- Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 337-45.
- Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1314-18.
- Peluso R, Di Minno MN, Lervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 631408.





## ARTRITIS REACTIVA

S. MUÑOZ FERNÁNDEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas constitucionales

Síntomas genitourinarios

Síntomas en piel y mucosas

Síntomas oculares

Síntomas cardiovasculares

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de laboratorio

Estudio de líquido sinovial

Estudios serológicos y microbiológicos

Técnicas de imagen

## DIAGNÓSTICO

## TRATAMIENTO

## PRONÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La artritis reactiva (ARe) es una inflamación articular aséptica que aparece tras un proceso infeccioso de origen generalmente, pero no exclusivo, intestinal o urogenital. Clásicamente se ha denominado síndrome de Reiter a la tríada característica compuesta por una artritis reactiva que se acompañaba de conjuntivitis y uretritis. Este término está en desuso y en la literatura médica se prefiere la denominación genérica de artritis reactiva, aunque se presente con esta tríada de síntomas típicos.

## EPIDEMIOLOGÍA

La ARe aparece en el 1 al 5% de las uretritis no gonocócicas o salmonelosis, aunque hay series en que se ha descrito su aparición hasta en el 30% de los casos tras una de estas infecciones. La ARe posdisentérica afecta igualmente a varones y mujeres mientras que la asociada a infección urogenital es más frecuente en varones. El pico de edad en que suele aparecer está entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

Se ha estimado una incidencia anual de ARe de unos 4 a 28 casos/100.000 habitantes/año y en general es más frecuente en varones. Su asociación con el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) es variable, entre el 30 y el 50% según las series. Por lo tanto, su incidencia y prevalencia depende de la

existencia de brotes epidémicos de las infecciones que la causan y, además, al relacionarse con el HLA-B27, con la frecuencia de este en la población. Un estudio del registro español de espondiloartritis ha puesto de manifiesto que las ARe constituyen tan solo el 1,2% del total de los pacientes con espondiloartritis atendidos en servicios de reumatología españoles. Sin embargo, en las consultas de artritis de reciente comienzo, las ARe pueden suponer hasta el 10% de los pacientes, lo que podría indicar que si se establecieran circuitos para el diagnóstico de pacientes preferentes o urgentes, la proporción de pacientes con ARe se incrementaría.

## ETIOPATOGENIA

La ARe se produce tras una infección intestinal por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter* o una infección genital por *Chlamydia* o *Ureaplasma*, pero hay descritos casos con otros agentes. Se clasifica dentro del grupo de las espondiloartritis por sus características clínicas y asociación con el HLA-B27.

El síndrome se produciría tras un período de latencia variable, desde pocos días hasta alrededor de 1 mes de haberse producido la infección. Aunque los cultivos de muestras sinoviales son negativos, se han encontrado productos de degradación y ADN bacteriano en las membranas sinoviales de estos pacientes. Se especula con que la ARe se produci-



**FIGURA 37-1** ■ La queratodermia blenorragica es una afectación cutánea que comienza como vesículas claras con base eritematosa que progresan a máculas, pápulas y nódulos. Se suele localizar en plantas, pero puede afectar a dedos, escroto, pene, palmas, tronco o cuero cabelludo.



**FIGURA 37-2** ■ La balanitis circinada es una lesión consistente en pequeñas úlceras superficiales en el glande que suelen ser indoloras.

ría tras una infección por alguno de los gérmenes citados en sujetos genéticamente predispuestos, a consecuencia de una reacción inmunológica cruzada que, en respuesta a antígenos bacterianos, se produce frente a autoantígenos.

La evidencia de que los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden desarrollar una forma más grave de ARE hace pensar que los linfocitos CD8, y no los CD4, juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Hay una ARE por otros gérmenes, como el estreptococo del grupo A, que produce sintomatología articular diferente a una espondiloartritis y que no suele asociarse con manifestaciones cutáneas y oculares características de la ARE. Tampoco se aso-

cia al HLA-B27, a diferencia de la que ocurre tras una infección urogenital o gastrointestinal. A las ARE que, como esta, no están asociadas al HLA-B27 y, por lo tanto, no presentan síntomas característicos de espondiloartritis, se les denomina también artritis postinfecciosas, con el ánimo de diferenciarlas de la ARE típica.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico comienza, generalmente, tras haberse curado la infección o cuando esta está remitiendo, entre unos días y 6 semanas después, como una monoartritis u oligoartritis asimétrica de predominio en miembros inferiores. La afectación axial, de producirse al inicio, lo hace como una sacroileítis clínica. La forma de afectación axial ocurre con mayor frecuencia cuando la ARE se convierte en una enfermedad crónica, se asocia a la presencia del HLA-B27 y es mucho menos frecuente que la artritis periférica.

La ARE puede producir, como otros tipos de espondiloartritis, entesitis en cualquiera de sus localizaciones características o dactilitis en dedos de manos o pies. La afectación articular periférica puede llegar a ser muy incapacitante, erosiva y con proliferación ósea y, si afecta al esqueleto axial, puede llegar a ser similar a una espondilitis anquilosante clásica.

La ARE puede, además, acompañarse de una gran variedad de síntomas extraarticulares desde el inicio o a lo largo de su evolución, entre los que se incluyen los que se describen a continuación.

### Síntomas constitucionales

Suelen ser leves, pero ocasionalmente aparece fiebre alta, malestar general e incluso pérdida de peso. Pueden ocurrir al inicio o durante los brotes de la enfermedad.

### Síntomas genitourinarios

La uretritis, cervicitis, prostatitis o cistitis, que produce síndrome miccional, puede tratarse de una manifestación de la infección original o de un síntoma reactivo aséptico más. La presencia de estos síntomas obliga a descartar la infección activa. También puede cursar con hematuria micro o macroscópica y la inflamación crónica puede conducir a estenosis uretral.

### Síntomas en piel y mucosas

La queratodermia blenorragica (fig. 37.1) es la lesión cutánea más habitual de la ARE. Histológicamente es indistinguible de la psoriasis y clínicamente puede también ser similar. Son lesiones que comienzan como vesículas claras con base eritematosa, que progresan a máculas, pápulas y nódulos. Se localizan en plantas, pero pueden afectar a dedos, escroto, pene, palmas, tronco o cuero cabelludo. Las lesiones no se corresponden con el curso de la enfermedad.

La balanitis circinada aparece como pequeñas úlceras superficiales en el glande, que suelen ser indoloras salvo en pacientes circuncidados (fig. 37.2).

Otra manifestación es la aparición de úlceras orales, que no suelen ser dolorosas, a diferencia de las que aparecen en la enfermedad de Behçet.

### Síntomas oculares

El más característico es la conjuntivitis, que puede ser crónica y que aparece en dos tercios de los pacientes. Con mucha frecuencia es bilateral y produce una secreción purulenta que obliga a descartar un proceso infeccioso.

La uveítis puede ser otra forma de inflamación ocular que aparece en la ARE, especialmente en su fase crónica. Suele ser similar a las que ocurren en otros tipos de espondiloartritis, es decir, de curso agudo, de localización anterior, recidivante y generalmente unilateral, aunque en distintos episodios pueda afectar a uno u otro ojo.

### Síntomas cardiovasculares

Como en otros tipos de espondiloartritis, la afectación cardiovascular ocurre cuando la enfermedad se hace crónica, de larga evolución, y puede aparecer aortitis, insuficiencia cardíaca o bloqueos por la fibrosis de tejidos que afectan al tejido de conducción.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### Pruebas de laboratorio

No existe una prueba diagnóstica. En las fases iniciales de la enfermedad puede haber leucocitosis y una intensa elevación de los reactantes de fase aguda como la PCR (proteína C reactiva) y la VSG (velocidad de sedimentación globular). En fases crónicas puede apreciarse anemia normocítica normocrómica e hipergammaglobulinemia policlonal, sugestivas de un trastorno inflamatorio crónico. En la orina puede aparecer piuria aséptica. La positividad del HLA-B27 apoya el diagnóstico, aunque su negatividad no lo descarta. Los parámetros inmunológicos propios de otras enfermedades como ANA (anticuerpos antinucleares), FR (factor reumatoide) o anti-CCP (anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados) son negativos.

### Estudio de líquido sinovial

La artrocentesis para el estudio del líquido sinovial debe realizarse para descartar infección articular o artritis microcristalina. En el caso de la ARE, el recuento celular es alto (> 2.000 células/ml), con predominio de polimorfonucleares, los cultivos y tinciones son negativos y no se encuentran cristales.

### Estudios serológicos y microbiológicos

Aunque no es necesario estrictamente para el diagnóstico es muy aconsejable tomar muestras para cultivo de exudados faríngeo, de heces o tracto genital, según los casos, con el fin de aislar el germen causal. El estudio de estas muestras es más productivo en tanto en cuanto la infección sea más reciente. Según pasa el tiempo, la rentabilidad de los cultivos va disminuyendo. Cuando los síntomas de la infección original han cedido, para poder llegar al diagnóstico de la infección causal se aconseja

realizar la determinación de anticuerpos frente a *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia burgdorferi* y estreptococo beta hemolítico. No obstante, las serologías negativas no descartan el diagnóstico de ARE y algunas de estas determinaciones serológicas exigen técnicas complejas no disponibles en todos los laboratorios.

### Técnicas de imagen

Al inicio de la enfermedad, los hallazgos radiológicos encontrados suelen ser únicamente el aumento de partes blandas y, en ocasiones, osteopenia yuxtaarticular. Cuando el cuadro clínico se cronifica pueden encontrarse sacroileítis unilateral o bilateral, erosiones, reacciones periólicas y proliferación ósea en las entesis. Cuando hay afectación de columna, la osificación paravertebral suele ser asimétrica, a diferencia de los sindesmofitos típicos de la espondilitis anquilosante, que suelen ser simétricos.

La resonancia magnética nuclear puede ser útil cuando no es claro el diagnóstico de sacroileítis o de la artritis. El uso de gammagrafía o tomografía computarizada está en desuso para el diagnóstico de cualquier tipo de espondiloartritis. La ecografía articular es una técnica útil, especialmente en el diagnóstico de la entesitis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis reactiva se basa en la presencia de toda o parte de esta sintomatología característica, con el antecedente reciente (de varios días a 6 semanas) de la infección previa. En la Espoguía se recomienda que en los pacientes con sospecha de ARE y uretritis o cervicitis se realicen pruebas encaminadas a la detección de *Chlamydia trachomatis* en orina, exudado uretral o de cérvix, y a los pacientes con diarrea pruebas para detección de enterobacterias en heces y suero. No obstante, no se precisa demostrar el germen para el diagnóstico, es suficiente la evidencia clínica de haber padecido la infección previa.

En 1999 se definieron los siguientes criterios de clasificación de la ARE:

Criterios mayores:

1. Artritis (2 de 3): asimétrica, monoartritis u oligoartritis, en miembros inferiores.
2. Clínica de infección previa (1 de 2):
  - Enteritis (diarrea de  $\geq 1$  día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis).
  - Uretritis (disuria/secreción de  $\geq 1$  día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis).

Criterios menores:

1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3):
  - Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con las ARE (*Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*).
  - Detección de *C. trachomatis* en orina de la mañana, líquido cefalorraquídeo o en el exudado uretral/cervical.

- Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedente de infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* o *Clostridium difficile*.
2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología) con detección de PCR para *C. trachomatis*.

Se trataría de una ARE probable si se cumplieran 2 criterios mayores o 1 criterio mayor junto a 1 menor. Se trataría de una ARE definida si se cumplieran 2 criterios mayores y 1 criterio menor. Se deben excluir otras enfermedades reumáticas definidas mediante historia clínica y exámenes complementarios específicos.

El estudio del líquido sinovial es importante para excluir una artritis séptica o microcristalina. Además, la historia clínica, la exploración y la evolución aportarán datos clave para diferenciarla de otros reumatismos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la artropatía psoriásica y otros tipos de espondiloartritis.

## TRATAMIENTO

En la fase aguda de la ARE se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el control de los síntomas y se valorará el uso de glucocorticoides orales (a dosis medias o bajas) o en infiltraciones articulares o periarticulares, si hay un gran componente inflamatorio. Dichos tratamientos no acortan el curso de la enfermedad, pero controlan el dolor y la inflamación. La mayoría de los pacientes se recuperará de la ARE con estos tratamientos sin necesitar terapias más agresivas. Los glucocorticoides orales también pueden ser de ayuda en las fases agudas de las recidivas.

En los pacientes refractarios, con intolerancia a los tratamientos mencionados, con afectación crónica o enfermedad erosiva, se debe instaurar tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Se han realizado varios estudios, algunos de calidad aceptable, que prueban el efecto beneficioso de la salazopirina a dosis de 2-3 g/día en el control de la evolución de pacientes con ARE crónica. También se ha usado con este fin el metotrexato (dosis variable de 7,5 a 25 mg/semana), la ciclosporina (3 a 5 mg/kg/día) y la azatioprina (1-2 mg/kg/día), pero la evidencia es menor.

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF $\alpha$ ) parece estar implicado en la patogenia de la ARE y se puede detectar en la sinovial de pacientes con ARE precoz. En series de casos clínicos se ha puesto de manifiesto que el tratamiento con antagonistas del TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept o adalimumab) puede ser útil en pacientes con ARE refractaria a AINE y FAME, sin que se produzcan exacerbaciones de las infecciones desencadenantes. Si el paciente con ARE tiene una infección concomitante por VIH, los antagonistas del TNF $\alpha$  deberán usarse con precaución y con un riguroso control de la carga viral.

El tratamiento antibiótico en pauta corta está indicado en pacientes con una infección aguda genitourinaria o con una infección previa documentada y no tratada, lo cual ha demostrado reducir la frecuencia de aparición de la ARE. Se

suele usar la doxiciclina (100 mg/12 h oral durante 7 días) o la azitromicina (1 g por vía oral en dosis única). En casos más graves, o para cubrir un amplio espectro de gérmenes, se puede recurrir a la ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única, junto con doxiciclina.

Los estudios realizados en infecciones entéricas concluyen que el tratamiento antibiótico en fases agudas no reduce el riesgo de desarrollo de la ARE, por lo que la necesidad o no de tratamiento antibiótico vendrá condicionada por las características clínicas de la infección y no para prevenir el desarrollo de ARE.

Cuando ya están presentes los síntomas articulares, las pautas cortas con antibióticos no son efectivas. El tratamiento antibiótico prolongado en la ARE establecida con ciprofloxacino, doxiciclina, rifampicina o azitromicina, con la intención de reducir la persistencia de los gérmenes en los tejidos y así romper el mecanismo inmunológico de mantenimiento de la ARE, no ha dado resultados satisfactorios. La evidencia clínica actual sobre la utilidad de los antibióticos a largo plazo es insuficiente y hay controversia. Los datos actuales no apoyan claramente su empleo en la ARE establecida, aunque hay estudios con efectos beneficiosos del tratamiento prolongado durante 3 meses con antibióticos en la ARE por *Chlamydia*.

Finalmente, a los pacientes con ARE en fase crónica se les debe aplicar los mismos programas de tratamiento no farmacológico (educación, fisioterapia, etc.) que a los pacientes con otros tipos de espondiloartritis.

## PRONÓSTICO

El pronóstico generalmente es bueno y el síndrome reactivo cursa en la mitad de los pacientes como un brote autolimitado único de menos de 6 meses de duración. En el resto puede cursar en brotes repetidos o cronificarse evolucionando en alrededor del 20% de los casos hacia una verdadera espondiloartritis con afectación axial o sacroileítis. Algunos de estos pacientes pueden cumplir criterios de clasificación de espondilitis anquilosante, con sacroileítis bilateral grado 2. En todos estos casos se precisa de tratamiento general.

Hay factores que se asocian a su cronicidad y son la presencia de HLA-B27, la historia familiar de espondiloartritis y la infección intestinal crónica por *Yersinia*. Por último, la presencia de HLA-B27 también se ha asociado a mayor riesgo de otras manifestaciones extraarticulares, como la afectación cardíaca o la uveítis.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carter JD. Bacterial agents in spondyloarthritis: a destiny from diversity? Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 701-14.
- Espoguia Group. Espoguia 2009. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2010. Disponible en: [http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espondilitis\\_anquilosante\\_6/evaluacion.php](http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espondilitis_anquilosante_6/evaluacion.php)
- Hannu T. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011; 25: 347-57.
- Quirós Donate FJ, Zarco Montejó P. Artritis reactiva. Síndrome de Reiter. En: Sanmartí R, director. Espondiloartritis. Monografías SER. Madrid, Panamericana, 2004; 251-63.

# ESPONDILOARTRITIS AXIAL. ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA E INDIFERENCIADA. SÍNDROME SAPHO

X. JUANOLA ROURA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN: CONCEPTOS HISTÓRICOS

#### ESPONDILOARTRITIS AXIAL

Criterios de clasificación  
Epidemiología y progresión  
Manifestaciones clínicas  
y carga de la enfermedad  
Diagnóstico diferencial  
Tratamiento

### ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA

Criterios de clasificación  
Espandiloartritis indiferenciada  
Epidemiología  
Manifestaciones clínicas  
Tratamiento

### SÍNDROME SAPHO

Concepto  
Tratamiento

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN: CONCEPTOS HISTÓRICOS

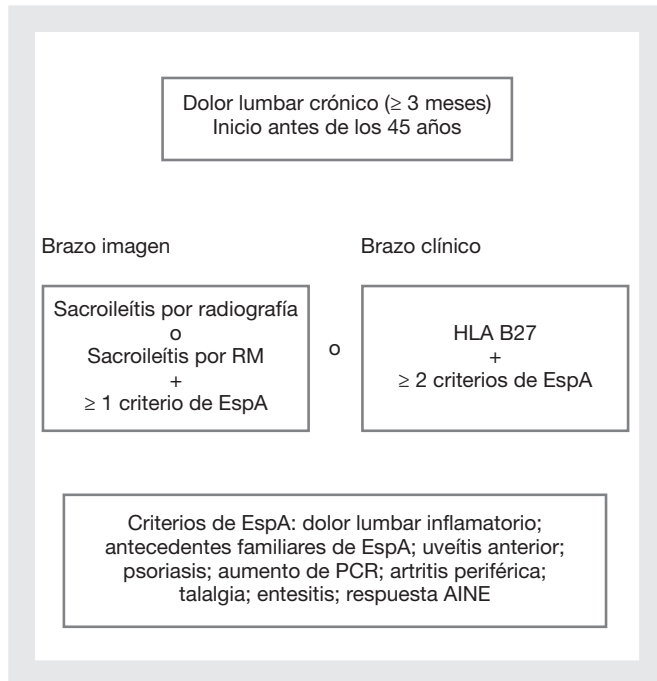
El concepto de espondilitis anquilosante (EA) se ha basado, desde las primeras décadas del siglo xx, en la afectación de las articulaciones sacroilíacas (ASI). Fue el radiólogo alemán Krebs quien en 1934 estudió un amplio número de pacientes afectados de EA, en los que describió la presencia casi constante y precoz de cambios radiográficos en las ASI. Estos datos, refrendados posteriormente por otros autores, constituyeron la base para otorgar un papel predominante a la afectación radiológica de ASI en los criterios diagnósticos de la EA.

A principios de los años setenta, Wright y Moll establecieron el concepto de espondiloartropatía seronegativa a un grupo de enfermedades que se caracterizaban por la ausencia de factor reumatoide y de nódulos, signos radiográficos característicos en ASI y manifestaciones comunes en articulaciones periféricas, piel y mucosas, así como una marcada agregación familiar. Las enfermedades que se incluyeron en este grupo eran la EA, la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Whipple y el síndrome de Behçet. La publicación en 1973 de la fuerte asociación del antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) con la EA y también con la mayor parte de las enfermedades del grupo ayudó a su consolidación como grupo característico. Posteriormente, la falta de asociación de la

enfermedad de Behçet con el HLA-B27 y la identificación de *Tropheryma whipplei* como causa microbiana de la enfermedad de Whipple hicieron que estas 2 entidades se excluyeran del grupo de las espondiloartropatías.

En 1961 se desarrollaron en Roma los primeros criterios de clasificación de la EA y en 1966 los criterios de Nueva York, que se modificaron en 1984 y que son los que rigen actualmente. De acuerdo con estos criterios, un paciente se puede clasificar de tener EA si presenta un criterio clínico más el criterio radiológico, que incluye una sacroileítis bilateral de grado II o unilateral de grado III o IV. La aplicación de estos criterios ha permitido una unificación de la clasificación de esta enfermedad, pero ha hecho que en muchos casos el diagnóstico se demore más de 7 u 8 años. Esto se debe a diversas causas, pero la principal es la aparición tardía de sacroileítis definida en la radiografía.

Más recientemente se definieron criterios de clasificación de este grupo de enfermedades llamadas ya espondiloartritis (EspA), por su claro contenido inflamatorio, que no se focalizaron en los distintos subtipos específicos de enfermedades, sino en las manifestaciones clínicas generales más importantes del conjunto de las EspA. Cabe destacar los criterios de Amor y del European Spondyloarthropaty Study Group (ESSG), que establecen los criterios de inclusión del grupo de espondiloartritis, que incluye a pacientes que presentan signos clínicos característicos y que considera, de forma conjunta, tanto la



**FIGURA 38-1** ■ Criterios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) de clasificación de espondiloartritis (EspA) axial. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética.

afectación axial como periférica si esta se caracteriza por una afectación oligoarticular, asimétrica y de afección predominante en extremidades inferiores. Los pacientes con criterios de EspA que cumplían además criterios de alguna entidad del grupo se clasificaban como tales, pero si no los cumplían se clasificaban como “EspA indiferenciada”. En los últimos años, la extensión de la utilización de la resonancia magnética (RM), que permite una detección precoz de sacroileítis, y la evidencia de la eficacia de los fármacos biológicos en estadios tempranos de la enfermedad y, por ello, la necesidad de identificar a estos pacientes en estadios más precoces, han promovido la necesidad de desarrollar un nuevo sistema de criterios de clasificación que proporcionará herramientas para una mejor y más precoz clasificación de estos enfermos. El grupo Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) ha desarrollado los criterios de clasificación de EspA en los que se da más relevancia a los síntomas iniciales de la enfermedad, al papel del HLA-B27 y a las nuevas técnicas de imagen como la RM.

A diferencia de los criterios de Amor y del ESSG, que incluía en el mismo grupo de pacientes tanto a los que presentaban síntomas de predominio axial como periférico, los criterios ASAS proponen dividir a los pacientes con EspA en 2 subgrupos de acuerdo con la forma de presentación clínica: *a*) EspA axial (EspAax), que incluiría las formas de presentación axial, tengan o no afectación radiográfica de ASI, y *b*) EspA periférica, que incluiría a los pacientes con afectación articular periférica característica, entesitis o dactilitis y en la que se englobarían la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y la EspA indiferenciada.

## ESPONDILOARTRITIS AXIAL

### Criterios de clasificación

El punto de partida es el paciente con dolor lumbar crónico, circunstancia que debe acontecer en todos los casos que se pretendan clasificar como tal. Un paciente puede clasificarse si presenta dolor lumbar de más de 3 meses de evolución, de inicio antes de los 45 años y que presenta o bien imagen de sacroileítis (radiográfica o RM) más 1 o más características de EspA o bien positividad del HLA-B27 más ≥ 2 características de EspA. Estos criterios tienen una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 84%, superior en los 2 casos a los criterios establecidos con anterioridad (fig. 38.1).

Para la consideración de radiografía positiva se han considerado los mismos criterios que para los criterios de EA de Nueva York de 1984, o sea, una sacroileítis bilateral de grado II o unilateral de grado III o IV. Para la consideración de RM positiva, las imágenes deben mostrar presencia de edema óseo en secuencia STIR (short-tau inversion-recovery) en áreas subcondrales o periarticulares de las ASI. La presencia aislada de sinovitis, capsulitis, entesitis o lesiones estructurales sin edema óseo no es suficiente para el diagnóstico. La visualización de 1 única lesión requiere confirmación en 2 o más cortes consecutivos y, finalmente, la visualización de varias lesiones en 1 corte no precisa de confirmación en más cortes.

Se han definido también las características de EspA que deben incluirse en la clasificación de EspAax, que son las siguientes:

- Dolor lumbar inflamatorio (DLI). Para esta característica, los anteriores criterios de clasificación se habían basado en los criterios de Calin de 1977, pero para los nuevos criterios de clasificación de ASAS se definió el DLI si se cumplían como mínimo 4 de las 5 siguientes características: inicio antes de los 40 años, mejoría con el ejercicio, dolor nocturno, inicio insidioso y no mejoría con el reposo.
- Artritis. Sinovitis pasada o presente diagnosticada por un médico.
- Historia familiar. Presencia en familiares de primer o segundo grado de alguna de las siguientes enfermedades: EA, psoriasis, uveítis aguda, artritis reactiva y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Psoriasis. Presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico.
- Enfermedad inflamatoria intestinal. Presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico.
- Dactilitis. Presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico.
- Entesitis. Entesitis de talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en el lugar de inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en calcáneo.
- Uveítis. Presencia o historia de uveítis anterior diagnosticada por un oftalmólogo.

- Buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). A las 24-48 h tras administrar una dosis máxima de AINE, el dolor lumbar desaparece o mejora mucho.
- HLA-B27. Resultado positivo según las técnicas de laboratorio estándares.
- Proteína C reactiva (PCR) elevada. PCR por encima del valor normal en presencia de dolor lumbar, tras exclusión de otras causas que aumenten la concentración de PCR.

Así pues, los pacientes que presentan historia de dolor lumbar crónico ( $\geq 3$  meses) desde antes de los 45 años y que presentan el llamado brazo de imagen (sacroileítis radiográfica o inflamación activa de las ASI en la RM) junto con un criterio o más de EspA o bien el llamado brazo clínico (HLA-B27+) junto con 2 o más criterios de EspA se pueden clasificar de EspAax por los criterios ASAS. Tras la clasificación de EspAax, el paciente puede tener afectación radiográfica característica de ASI y, en este caso, se podrá diagnosticar de EA. Para los casos en los que no existan datos de afectación radiográfica definitiva de ASI se ha definido el concepto de EspAax no radiográfica (EspAaxnr). Para los autores de los criterios ASAS, estos no definen un nuevo grupo de pacientes con EspA, sino que mejoran la clasificación de estos enfermos.

### Epidemiología y progresión

La mayor parte de los estudios coinciden en que la prevalencia de EspAax se situaría, en nuestro entorno, entre el 1,0 y el 1,4% y, de ellos, a la EA le podría corresponder alrededor del 0,5%. Sin embargo encontramos datos bastante dispares en la bibliografía. Estos datos indican que la proporción de pacientes con EspAaxnr entre aquellos con EspAax recién diagnosticada puede variar entre el 23 y el 80%, dependiendo de la duración de los síntomas, de los criterios de selección y de otros parámetros, como la disponibilidad y la interpretación de imágenes de RM. Curiosamente, algunos de los estudios mostraron que una sacroileítis radiográfica puede estar ya presente en el 20-30% de los pacientes después de solo 2-3 años de duración de los síntomas. En otros estudios, la afectación de las ASI en un grupo de pacientes varió según el tiempo de evolución de los síntomas y esta estaba presente en el 40% de los pacientes con una duración de los síntomas de 10 años, el 70% de aquellos con una duración de los síntomas de 10 a 20 años y el 86% de los pacientes con una duración de los síntomas superior a los 20 años, confirmando claramente la dependencia del tiempo de la aparición de sacroileítis radiográfica. Sin embargo, estos datos también indican que parece que hay una proporción de pacientes con EspAaxnr (10-15%) en los que probablemente nunca se desarrollará sacroileítis radiográfica.

La tasa de progresión de pacientes con formas de EspAaxnr a formas establecidas de EA estaría entre un 10 y un 20% cada 2 años. La positividad de la RM en ASI o la presencia de valores elevados de PCR estaría relacionada con las tasas de progresión más elevadas.

### Manifestaciones clínicas y carga de la enfermedad

Los datos obtenidos de diferentes cohortes (GESPIC y DESIRE) y de diferentes estudios realizados en pacientes con una evolución de menos de 5 años indican que los pacientes con EspAax, con o sin afectación radiográfica de ASI, presentan una similar proporción de manifestaciones clínicas como entesitis, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis o artritis periférica.

También se ha constatado que ambas entidades tienen el mismo nivel de actividad de la enfermedad medido por BAS-DAI (Bath Ankylosing Spondylitis Diseases Activity Index) y el mismo nivel de dolor. Sin embargo hay evidencia de que los pacientes con EspAaxnr tienen valores de PCR inferiores y presentan una menor intensidad de inflamación ósea valorada por RM en comparación con los pacientes con EA con una duración similar de los síntomas. Para algunos autores, esto se podría explicar por el hecho de que los pacientes con PCR alta y mayor actividad inflamatoria en la RM parecen progresar más rápidamente a la etapa de sacroileítis radiográfica y, por ello, en una mayor proporción de pacientes con EA se podrían encontrar parámetros objetivos de la inflamación como la PCR o inflamación en la RM.

Curiosamente, la relación varones/mujeres se diferencia claramente entre las 2 entidades, con una relación de 2:1 o superior en la EA, pero de 1:1 en EspAaxnr, lo que indicaría que las mujeres, por razones desconocidas, desarrollan los cambios estructurales más tarde y/o con menos frecuencia que los varones. También se ha observado una tendencia hacia tasas ligeramente más bajas de HLA-B27 en pacientes con EspAaxnr en comparación con EA, aunque este dato no se ha confirmado en todos los estudios. Estos datos diferenciales han hecho que algunos investigadores sostengan que la EspAaxnr podría estar definiendo no una forma precoz de EA, sino una nueva entidad de la que se desconoce todavía su historia natural, su pronóstico y sus características genéticas.

### Diagnóstico diferencial

El 5% de los pacientes con dolor lumbar crónico estarán afectados de EspA y si el tipo de dolor es de características inflamatorias el porcentaje asciende al 14%. Así pues, un alto porcentaje de pacientes con DLI no estará afectado de EspA, por lo que deberemos considerar también otras posibilidades como la enfermedad degenerativa discovertebral (Modic-1), la espondilodiscitis infecciosa, el hemangioma, las metástasis o tumores óseos primarios, la espondiloartropatía por hemodiálisis, la enfermedad de Scheuermann o los linfomas con afectación ósea. Sabemos también que puede haber DLI hasta en el 40% de los pacientes con artritis reactiva aguda, pero suele ser transitorio y no dura más de 3 meses. También los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con psoriasis pueden desarrollar DLI hasta en el 10% de los casos.

### Tratamiento

El tratamiento de la EspAax no debería diferir en lo sustancial del tratamiento de la EA. Recientemente se han actualizado las recomendaciones ASAS/EULAR (European League Against



Rheumatism) para el tratamiento de la EA, en donde se recoge que dichas recomendaciones pueden ser aplicables a todos los pacientes con EspAax.

Los principios generales del tratamiento definen que se trata de una enfermedad potencialmente grave, con diversas manifestaciones que pueden requerir tratamiento multidisciplinario que debe estar coordinado por el reumatólogo. El objetivo principal sería maximizar la calidad de vida a través del control de los síntomas, la prevención de la progresión del daño estructural, la preservación o normalización de la función y la participación social. La decisión terapéutica debería ser compartida con el paciente y requiere de una combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad (axial, periférica, entesitis y signos extraarticulares).

- Tratamiento no farmacológico. La piedra angular del tratamiento sigue siendo la educación del paciente y el ejercicio regular. Los ejercicios en el propio domicilio son efectivos, pero es preferible la terapia física con ejercicios —en el suelo o en el agua— supervisados, de forma individual o en grupo.
- AINE. Los AINE, incluyendo los coxibs (AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), se recomiendan como primera línea de tratamiento farmacológico de los pacientes con EspAax con dolor y rigidez. En muchos casos requerirán de dosis plenas para una respuesta adecuada. Es preferible el tratamiento continuo con AINE para los pacientes con enfermedad persistentemente activa y sintomática. Deberán considerarse los posibles riesgos cardiovasculares, gastrointestinales y renales en la prescripción de estos fármacos. En estos casos, los analgésicos tipo paracetamol o los opiáceos pueden ser de utilidad. Las infiltraciones con glucocorticoides suponen una buena elección en casos en que coexista afectación periférica con afectación mono o pauciarticular y también en casos de entesopatía refractaria a otros tratamientos. La salazopirina o el metotrexato no han mostrado eficacia para las formas axiales, por lo que no está justificada su utilización.

Las manifestaciones extraarticulares observadas como la psoriasis, la uveítis o la enfermedad inflamatoria intestinal se deben gestionar en colaboración con los respectivos especialistas. Asimismo, los reumatólogos debemos ser conscientes del aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis.

En las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) de 2011 para la utilización de fármacos biológicos, ya se expresaba la posibilidad de utilización de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) en pacientes afectados de EspAax clínicamente activos y refractarios a terapia con 2 AINE durante una duración de 4 semanas, cada uno de ellos a la dosis máxima recomendada. A pesar de que la indicación según ficha técnica estaba reservada a pacientes

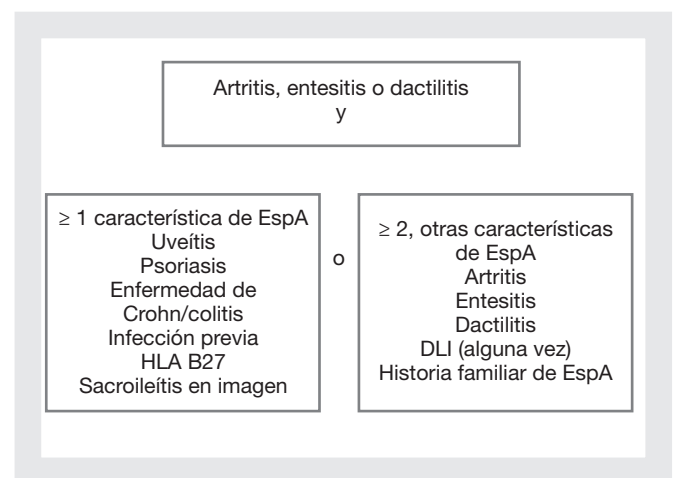
con el diagnóstico de EA, diversos estudios ya habían mostrado que este tipo de fármacos eran muy eficaces en todos los pacientes con EspAax. También en las recomendaciones del grupo ASAS para el tratamiento de pacientes con EspAax mediante fármacos biológicos se incluía a los pacientes con los nuevos criterios para la utilización de antagonistas del TNF, aunque no presentaran criterios de EA. En los últimos meses se han publicado ensayos clínicos bien diseñados con adalimumab y con certolizumab, en los que se evidencian los resultados positivos de este tipo de fármacos también en el subgrupo de pacientes con EspAaxnr. En la autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento, las autoridades sanitarias indican, sin embargo, que para la utilización de fármacos antagonistas del TNF en pacientes con EspAaxnr es necesario que el paciente presente o bien elevación de PCR o signos de actividad en ASI evaluados mediante RM.

## ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA

El grupo ASAS ha publicado recientemente los criterios de clasificación para el subgrupo de EspA periférica, en el que las manifestaciones que predominan serían la artritis, la dactilitis o la entesitis. Se considera que puede haber pacientes con manifestaciones axiales y periféricas y, en estos casos, se acordó que se clasificarían como forma de EspAax que cursa con manifestaciones periféricas, pero no se consideraría una forma de EspA periférica.

### Criterios de clasificación

Para la clasificación de este subtipo de EspA se requiere la presencia de artritis o entesitis o dactilitis como criterio de entrada y 1 o 2 características de EspA definidas previamente (fig. 38.2). La necesidad de cumplir 1 o 2 criterios depende del tipo de criterio. Si es uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, infección previa, HLA-B27 o sacroileítis en imagen solo haría falta 1 de estos criterios, pero si se incluye artritis, entesitis, dactilitis, DLI ocasional o historia familiar de EspA



**FIGURA 38-2** ■ Criterios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) de clasificación para la espondiloartritis (EspA) periférica. DLI: dolor lumbar inflamatorio.

harían falta 2 criterios además del criterio de entrada (artritis, entesitis o dactilitis).

Se han definido las características de EspA que deben incluirse en la clasificación de EspA periférica, que son:

Para los criterios de entrada:

- Artritis. Artritis periférica presente, compatible con EspA (generalmente asimétrica y/o afectación predominante de miembros inferiores) diagnosticada clínicamente por un médico.
- Entesitis. Presencia de entesitis diagnosticada clínicamente por un médico.
- Dactilitis. Presencia de dactilitis diagnosticada clínicamente por un médico.

Para el resto de manifestaciones:

- DLI en el pasado. DLI en el pasado a juicio del reumatólogo; aquí solo se considera el DLI en el pasado. En pacientes con DLI actual (y manifestaciones periféricas concomitantes) deberían emplearse los criterios ASAS de clasificación para la EspAax.
- Artritis. Artritis periférica presente o pasada, compatible con EspA (generalmente asimétrica y/o afectación predominante de miembros inferiores) diagnosticada clínicamente por un médico.
- Entesitis. Dolor espontáneo presente o pasado a la exploración de una entesis. Cualquier localización de entesis puede estar afectada, mientras que en los criterios ASAS de clasificación para EspAax solo es considerada la entesis en talón.
- Dactilitis. Presencia de dactilitis presente o pasada diagnosticada por un médico.
- Uveítis. Uveítis anterior presente o pasada confirmada por un oftalmólogo.
- Psoriasis. Psoriasis presente o pasada diagnosticada por un médico.
- Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa presente o pasada diagnosticada por un médico.
- Infección precedente. Uretritis o cervicitis o diarrea en el mes previo a la aparición de artritis o entesitis o dactilitis.
- Historia familiar. Presencia en familiares de primer grado (madre, padre, hermanos/as, hijos/as) o segundo grado (abuelos/as, tíos/as y sobrinos/as) de alguna de las siguientes enfermedades: EA, psoriasis, uveítis aguda, artritis reactiva y enfermedad inflamatoria intestinal.
- HLA-B27. Resultado positivo según las técnicas de laboratorio estándares.
- Sacroileítis por imagen. Sacroileítis bilateral de grados 2-4 o unilateral de grados 3-4 en radiografía simple de acuerdo con los criterios de Nueva York o sacroileítis en RM de acuerdo a la definición del consenso ASAS.

### Espondiloartritis indiferenciada

La mayor parte de los pacientes con criterios de EspA periférica suelen presentar al mismo tiempo criterios de artritis psoriásica,

artritis reactiva o estar asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. Para los pacientes que presentan criterios de EspA periférica y que no están asociados a otras entidades se reserva el término de EspA indiferenciada.

### Epidemiología

Debido a la reciente publicación de los criterios de clasificación es lógico que existan pocos datos sobre la prevalencia de este subgrupo de EspA. En el REGISPOSER (Registro Español de Espondiloartritis), en el que se incluyó a 1.385 pacientes, el 20% correspondía a formas periféricas puras, la mayor parte de ellas con criterios de artritis psoriásica. En el registro ESPERANZA, en el que se han incluido únicamente formas de menos de 2 años de evolución, el 27% de los pacientes ha presentado criterios ASAS para la clasificación de EspA periférica.

### Manifestaciones clínicas

Las características de la serie que sirvió de base para el desarrollo de los criterios de clasificación de la EspA periférica nos indican que los pacientes son fundamentalmente varones < 45 años (85%) y que hay un predominio de la artritis periférica seguida de la entesitis y de la dactilitis. En el 41% de los pacientes con criterios de clasificación se observó una combinación de síntomas (principalmente la artritis y entesitis). Un dato a destacar es que ninguno de los pacientes tenía dolor axial en la presentación de los síntomas; sin embargo, la evaluación radiográfica de las ASI (realizada en el 85% de los casos) reveló sacroileítis radiográfica en el 20% de los pacientes y se observó también cambios en la RM en el 44% de los pacientes en los que se realizó.

### Tratamiento

Los AINE constituyen la primera línea de tratamiento en las formas de EspA periférica, pero no hay datos que indiquen la superioridad de unos AINE frente a otros. En muchos casos será necesaria la utilización a dosis plenas. Además del tratamiento con AINE debe valorarse la utilización de salazopirina en casos con respuesta insuficiente a AINE. La dosis habitual será de 2 g/día durante al menos 3 meses, aunque en algunos casos puede incrementarse hasta los 3 g/día. A pesar de la escasa evidencia científica disponible se han utilizado también otros fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato o la leflunomida, y debería valorarse en cada caso su posible utilidad individual. Las infiltraciones con glucocorticoides suponen una buena elección en casos de afectación mono o pauciarticular y también en casos de entesopatía refractaria a otros tratamientos.

También en relación con el tratamiento de las formas periféricas, las recomendaciones de la SER incluyen la posibilidad de utilizar terapia biológica en los pacientes con EspA periférica que se muestren activos y refractarios a la terapia convencional descrita previamente. En la actualidad hay estudios en marcha para la valoración de la respuesta a adalimumab en pacientes afectados de EspA periférica sin diagnóstico de EA ni de artritis psoriásica.

## SÍNDROME SAPHO

### Concepto

SAPHO es un acrónimo para un síndrome que incluye alguno de los siguientes síntomas: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. El término SAPHO hace referencia a un grupo de pacientes, bastante heterogéneo, en los que destacan las lesiones óseas escleróticas con osteomielitis estéril acompañada de lesiones cutáneas como la pustulosis palmoplantar, la psoriasis, la hidradenitis supurativa o el acné grave. Esta entidad, definida como tal en 1987, había sido descrita anteriormente con diversos nombres como osteomielitis multifocal o artritis inducida por acné. La lesión ósea más característica del SAPHO es la hiperostosis osteoesclerótica, con especial predilección por los huesos que conforman las articulaciones esternoclaviculares y acromioclaviculares. En ocasiones se observan erosiones en las zona articulares. También se han descrito con frecuencia lesiones óseas en caja torácica anterior, esternón, clavícula, sínfisis púbica, columna cervical y lumbar y mandíbula. El rastreo óseo mediante gammagrafía con tecnecio 99 suele mostrar lesiones hipercaptantes en las zonas afectadas. Los cultivos de las biopsias suelen ser estériles, aunque en algunos casos se ha detectado crecimiento de *Propionibacterium acnes*.

El SAPHO es considerado, por algunos autores, una forma de EspA: el 13% presenta HLA-B27+, un tercio presenta afectación de las ASI o espondilitis y en un 10% se ha asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo enfermedad de

Crohn. Su evolución clínica suele ser en forma de brotes en los que aparecen nuevas lesiones óseas escleróticas con períodos asintomáticos.

### Tratamiento

Los AINE y las infiltraciones intraarticulares suelen ser efectivos en la mayoría de casos. La mayor parte de los pacientes que no responden a AINE, lo suelen hacer a corticoides sistémicos. En ocasiones se requiere tratamiento con metotrexato. También en algunos casos se ha utilizado doxiciclina de forma empírica como tratamiento para la supuesta infección. El tratamiento con TNF mejora las lesiones óseas y cutáneas. También se han tratado con éxito con bisfosfonatos, incluyendo pamidronato, zoledronato y alendronato.

### BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990; 57: 85-9.
- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
- Krebs W. Das Röntgenbild des Beckens bei der Bechterewschen Krankheit. *Fortschr* 1934; 50: 537-42.
- Moll JM, Haslok I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 34: 343-64.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-8.

## Sección 7

# Enfermedades reumáticas de la infancia

EDITORA - MERCEDES ALPERI LÓPEZ

### S U M A R I O C A P Í T U L O S

---

**39** ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

**40** LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL, DERMATOMIOSITIS JUVENIL, ESCLERODERMIA Y VASCULITIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

**41** SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS



## ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

C. MODESTO CABALLERO



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

## ETIOPATOGENESIS

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Artritis idiopática juvenil sistémica

Entesitis relacionada con artritis

Artritis psoriásica

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## COMPLICACIONES EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

## VALOR DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN: ECOGRAFÍA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

## TRATAMIENTO

Tratamiento no farmacológico

Tratamiento farmacológico

## PUNTOS A RECORDAR

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) comprende un conjunto de entidades clínicas que tienen como común denominador la presencia de artritis e inflamación no infecciosa en una o más articulaciones. Cada una de estas entidades, consideradas hoy como diferentes subtipos de AIJ, se caracteriza por una forma de presentación específica, curso de la enfermedad, evolución y pronóstico diferentes. Si realmente constituyen o no subtipos de una única entidad o bien se trata de entidades diferentes es un tema debatido hoy en día, al que volveremos más tarde tras exponer los datos sobre la patogenia de la enfermedad.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos causantes de la AIJ han llevado, en los últimos años, a la utilización de nuevas terapias más efectivas que, junto con los resultados obtenidos de estudios colaborativos internacionales, han hecho posible un mejor manejo de la enfermedad y, consecuentemente, aseguran un mejor pronóstico a los pacientes afectados de AIJ. La terapia medicamentosa está en el centro de todo el tratamiento, sin olvidar los aspectos relativos a un organismo en crecimiento, tanto físico como psicológico-madurativo.

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La AIJ es la forma de artritis no infecciosa más común en la infancia. Aun así, los datos epidemiológicos permiten considerarla como enfermedad rara, ya que su prevalencia es inferior a 5 casos/10.000 niños menores de 16 años (definición de la Unión Europea). Los estudios que han buscado establecer la incidencia y prevalencia de la enfermedad han obtenido datos muy dispares debido, en gran medida, a las diferencias en su diseño. La prevalencia varía tanto como de 0,07 a 4,01 por cada 1.000 niños, según la población y el método epidemiológico utilizados. En nuestro medio podemos decir que, mediante un estudio epidemiológico que tenía como objetivo llegar a toda la población infantil del noroeste de España (Cataluña), se estableció una incidencia de la enfermedad de 6,9 casos/100.000 niños/año y una prevalencia de 39,7 casos/100.000 niños menores de 16 años. Las cifras fueron similares a las obtenidas en los 5 últimos años de estudio, de un total de 15, en un trabajo anterior llevado a cabo en la región de Asturias. En dicho trabajo se puso de manifiesto la importancia de dar a conocer la enfermedad y de mantener un alto grado de sensibilidad a la misma entre los pediatras de atención primaria, los profesionales con quien contactan

TABLA 39-1

**Comparación de los mecanismos patogénicos entre las diversas formas de artritis idiopática juvenil (AIJ) oligo/poliarticular frente a la forma sistémica**

	AIJ oligo/poliarticular	AIJ sistémica
<b>Autoinmunidad</b>	<b>Adaptativa</b>	<b>Innata</b>
Células implicadas en el proceso patogénico	Linfocitos T	Fagocitos: monocitos, macrófagos, neutrófilos
Mecanismo	Falta de equilibrio entre las células autorreactivas Th1/Th17 y las células T reguladoras (Tregs) Ruptura de la tolerancia de las células T a antígenos propios	Falta de control de la vía alternativa de producción de citocinas Activación aberrante, excesiva, de los fagocitos Enfermedad autoinflamatoria
Moléculas mediadoras	Aumento de citocinas proinflamatorias IFN- $\gamma$ , IL-17 y disminución de la citocina antiinflamatoria IL-10	Aumento de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-18 y de las proteínas proinflamatorias S-100
Efecto primario	Inflamación sinovial	Inflamación multisistémica

Modificada de Lin et al, 2011.

los pacientes ante los primeros síntomas de la enfermedad. En ambos estudios, la mayor parte de la población era de etnia caucásica. Para resumir nuestros datos de una forma más gráfica podríamos decir que cabe esperar un caso de AIJ cada 2.000 niños en edad escolar.

Apenas tenemos datos de la incidencia de la enfermedad en las regiones más pobladas del planeta. Se han publicado incidencias más bajas en Japón, Costa Rica, en hawaianos de origen filipino, japonés o de la isla Samoa, y en norteamericanos de origen africano o nativoamericanos. Estos datos llevan a pensar que la enfermedad debe ser más común en la raza blanca, aunque puede que estemos subestimando la verdadera incidencia en las otras etnias.

## ETIOPATOGENÉISIS

La etiopatogénesis de la AIJ es compleja e históricamente ha ido conociéndose después de los avances en el conocimiento de la patogenia de la artritis reumatoide (AR). Es muy importante definir las bases patogénicas moleculares y celulares de los distintos subtipos de AIJ, ya que van a determinar, en gran medida, el tratamiento actual y, quizá lo que es más importante, la investigación en nuevas y diferentes estrategias terapéuticas.

En la tabla 39.1 se comparan la patogénesis de las formas oligo/poliarticular y la forma sistémica. La forma oligo/poliarticular es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos reactivos a antígeno, en la que hay un error en la inmunidad adaptativa. El desequilibrio que se crea entre los linfocitos autorreactivos Th1/Th17 y las células T reguladoras (Treg), con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (IFN $\gamma$  e IL-17) y el descenso en los valores de la citocina antiinflamatoria IL-10 lleva a la ruptura de la tolerancia de las células T frente a antígenos propios, lo que contribuye a la inflamación sinovial en las formas oligo/poliarticulares. Este supuesto se ve respaldado por el hecho de que en la articulación inflamada de la AIJ oligo/poliarticular se observa un acúmulo selectivo de células T memoria agrupadas en torno a células presentadoras de antígeno (células dendríticas). Sin

embargo, poco después del inicio de la cascada autorreactiva, prácticamente todo el sistema inmune tomará parte en el proceso inflamatorio, ya que el desbalance en el sistema adaptativo llevará a una activación del sistema inmune innato. En cambio, la forma sistémica de AIJ (AIJs) es una enfermedad autoinflamatoria en la que hay un error primario en el sistema inmune innato. La activación anómala de fagocitos lleva a la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-18 y de proteínas proinflamatorias S-100, que crean el estado inflamatorio multiorgánico de la AIJs.

Esta diferencia esencial en la patogénesis de los 2 grandes subtipos de AIJ se pone de relieve también por las distintas asociaciones genéticas que presentan. La forma oligoarticular está vinculada a la presencia de diferentes alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), HLA-A2, HLA-DRB1\*11 y HLA-DRB1\*08, mientras que la forma poliarticular lo está al alelo HLA-DR4. En cambio, la forma sistémica no presenta asociación alguna con los genes del MHC, y sí con cambios en la secuencia de genes en citocinas y quemocinas proinflamatorias (IL-6 y MIF). Dichos cambios contribuyen a la hiperproducción de IL-6 en la AIJs, cuyos valores se encuentran claramente elevados, tanto en el suero como en el líquido sinovial de pacientes con AIJs en comparación con los otros subtipos. Además, la forma sistémica presenta un elemento patogénico único diferenciador: la marca (signatura) IL-1, respaldada por los resultados de la investigación de Pascual et al (2005). Las concentraciones de IL-1 no están aumentadas en el suero de los pacientes con AIJs de forma clara ni tampoco en el líquido sinovial, pero la elevación de esta se pone de manifiesto tras la incubación de células mononucleares de sujetos sanos con suero de pacientes con AIJs. La presencia de esta signatura llevó al tratamiento eficaz de la AIJs con bloqueadores de IL-1 (rIL1Ra).

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

La definición de AIJ ha quedado prácticamente acuñada desde la elaboración del documento de consenso para su definición

TABLA 39-2

## Características de la artritis idiopática juvenil (AIJ) según la clasificación actual (ILAR 2001, Edmonton)

ILAR subtipo	Edad, sexo, % del total de pacientes con AIJ*	Afectación articular característica	Aparición de complicaciones	Otros datos específicos
Oligoarticular Persistente Extendida	F > M Primera infancia (pico 3 años) 40-50% de la AIJ	≤ 4 articulaciones · Persistente: nunca más de 4 articulaciones afectadas · Extendida: afecta a más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses Rodillas, tobillos, muñecas	Uveítis frecuente (30%) crónica anterior, asintomática	ANA positivo en 60-80% de los pacientes
Poliarticular FR negativo	F > M Dos picos: 2-4 años y 6-12 años 20-25%	≥ 5 articulaciones Distribución simétrica, grandes y pequeñas articulaciones	Uveítis frecuente (15%) sobre todo si ANA+ Retrognatia Retraso de crecimiento, OP	ANA positivo en el 25% Afectación de caderas, columna cervical
Poliarticular FR positivo	F > M Niños mayores/ preadolescentes 5%	Distribución simétrica, grandes y pequeñas articulaciones Artritis erosiva	Uveítis < 1%	Nódulos reumatoideos Anti-CCP positivos 50-70%
Artritis psoriásica	F > M Dos picos: 2-4 años y 9-11 años 5-10%	Distribución asimétrica, dactilitis	Uveítis frecuente (20%)	Pocillos ungueales, onicólisis Psoriasis cutánea Historia familiar de psoriasis
Entesitis relacionada con artritis	M > F Niños mayores/ preadolescencia 5-10%	Articulaciones de extremidades inferiores: caderas, tobillos, mediotarsiana Historia de dolor lumbar inflamatorio o dolor a la palpación de SI	Uveítis aguda (7-10%)	Entesitis Asociación a HLA-B27 Afectación inicialmente periférica, después axial Historia familiar de enfermedad asociada al HLA- B27
Sistémica	M = F A lo largo de toda la infancia 5-10%	Patrón oligoarticular o poliarticular	Retraso de crecimiento, OP, SAM Afectación de caderas, columna cervical Uveítis poco frecuente	Fiebre en picos, diaria, durante ≥ 2 semanas Exantema evanescente Hepato/esplenomegalia Serositis, adenopatías
Indiferenciada	10-20%	Patrón oligo/poliarticular		No clasificable

\*Los porcentajes pueden variar según la población estudiada.

ANA: anticuerpos antinucleares; anti-CCP: anticuerpos antipeptido C citrulinado; F: femenino; FR: factor reumatoide; M: masculino; OP: osteoporosis secundaria; SAM: síndrome de activación macrófaga; SI: sacroilíacas.

Modificada de Gowdie y Tse, 2012.

y clasificación elaborado en el año 2001 por el grupo de expertos (ILAR, International League of Associations for Rheumatology), publicado 3 años más tarde. Según dicho consenso, la AIJ se define como: la artritis de origen no conocido, que comienza antes de los 16 años y persiste durante, al menos, 6 semanas. Se deben excluir otras causas de artritis antes de poder realizar el diagnóstico de AIJ.

El grupo de expertos estableció la clasificación de la enfermedad en 7 subtipos, mutuamente excluyentes, siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión para cada uno de ellos, con el fin de crear subgrupos de pacientes lo más homogéneos posible, sobre todo de cara a la investigación clínica y a la aproximación terapéutica. Dicha clasificación divide la AIJ en los siguientes subtipos: *a*) oligoartritis que, a su vez, tiene 2 formas, persistente y extendida; *b*) poliarticular factor reumatoide (FR) negativo; *c*) poliarticular FR positivo; *d*) artritis psoriásica; *e*) entesitis relacionada con artritis (ERA); *f*) AIJs; *g*) artritis indiferenciada (tabla 39.2). Esta clasificación ha hecho posible la realización de estudios multicéntricos para

el establecimiento de la seguridad y eficacia de nuevas terapias en los últimos 10 años. A pesar de todo sigue siendo objeto de continuo debate en la bibliografía, debido a que utilizando dichos criterios un tanto por ciento de pacientes aún bastante elevado debe quedar en la forma de artritis indiferenciada, sin que podamos incluirlos en un subgrupo más específico, bien porque no cumplen los criterios de ninguna categoría o bien porque pudieran ser incluidos en más de una de ellas.

Prakken et al, en su artículo de revisión (2011), consideran como categorías bien diferenciadas la forma poliarticular FR positivo, la ERA y la forma oligoarticular. Sin embargo, en la forma poliarticular FR negativo distinguen al menos 2 subclases: *a*) pacientes que inician la enfermedad en edad escolar, en quienes se afectan las grandes y pequeñas articulaciones, no son portadores de anticuerpos antinucleares (ANA) y remedan a la forma de AR del adulto sin FR, y *b*) pacientes que inician en una edad más temprana, portadores de ANA y que se asemejan más a la forma extendida del subtipo oligoarticular, con la diferencia de que en ellos la enfermedad afecta a más articulaciones



de forma precoz. Por otra parte, la artritis psoriásica (subtipo de AIJ según la clasificación) presentaría, a su vez, 2 subclases: *a*) pacientes que se asemejan mucho a la forma oligoarticular, con solo algunas diferencias menores, como la mayor frecuencia de afectación de pequeñas frente a grandes articulaciones, pero que son portadores de ANA como el grupo oligoarticular, y *b*) un segundo grupo que se asemejaría más a la ERA, con predominio de afectación en extremidades inferiores. Como conclusión, los autores insisten en la necesidad de crear grupos homogéneos de pacientes considerando la clasificación actual como no totalmente válida para este propósito. En concreto, el número de articulaciones afectadas y la presencia o no de psoriasis no serían criterios adecuados para identificar grupos homogéneos de pacientes. En cambio sugieren que, agrupando los pacientes en 3 categorías según los criterios siguientes (solos o en combinación): *a*) presencia de ANA; *b*) edad al inicio de la enfermedad, y *c*) patrón, simétrico o asimétrico, según el cual la enfermedad afecte las articulaciones podría llevarnos a una definición de categorías más homogéneas. No citan aquí la presencia o no de síntomas sistémicos.

Por otra parte, al final de su reflexión, los autores previamente citados, como otros muchos, opinan que, si bien hoy seguimos utilizando los términos AIJ y subgrupos o formas de inicio de AIJ, probablemente dejemos de usarlos a medida que conozcamos mejor la enfermedad (v. el apartado “Etiopatogénesis”). La terminología actual induce a pensar que la AIJ es una única enfermedad y que las distintas formas de inicio o categorías son solo variantes fenotípicas, cuando en realidad cada una de ellas constituye una enfermedad diferente. En resumen, esperamos en un futuro próximo el consenso y la publicación de una nueva nomenclatura para las entidades incluidas hoy bajo el término AIJ. En la revisión actual estamos obligados a utilizar la clasificación del año 2001, todavía vigente.

### Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Por definición, la AIJ oligoarticular afecta a menos de 4 articulaciones en los 6 primeros meses de enfermedad. Como hemos visto, este subtipo se divide a su vez en forma persistente y forma extendida, en función de cuál sea la evolución articular más allá de los primeros 6 meses de enfermedad. Al igual que en las otras formas de AIJ, la presencia de artritis causa dolor, rigidez matutina y limitación del movimiento de las articulaciones afectadas. La articulación que más frecuentemente se inflama es la rodilla, seguida de tobillos, muñecas y codos. En este subtipo hay niños en quienes la inflamación objetivable por el médico y visible por los padres no corresponde con la intensidad de los síntomas, de forma que puede ser moderada-grave, con poca afectación funcional y escaso dolor. Esto ocurre, sobre todo, cuando la afectación se limita a la rodilla. Aproximadamente, la mitad de las formas oligoarticulares evolucionan a la forma extendida (más de 5 articulaciones) durante los 2 primeros años de enfermedad. El marcador biológico más importante de esta categoría son los anticuerpos antinucleares, los cuales están presentes hasta en un 80% de los casos y cuyo antígeno específico nos es hoy en día aún desconocido.

El pronóstico de estos pacientes viene determinado solo en parte por el número de articulaciones afectadas. Es el subtipo de AIJ en el que la uveítis crónica anterior es más frecuente (hasta en un 50% de casos en las series con un seguimiento de muchos años). Los tratamientos actuales nos permiten controlar bien el componente articular (v. apartado “Tratamiento”), pero no siempre el ocular. No es infrecuente que la enfermedad se mantenga activa tras la adolescencia, de forma que estos pacientes constituyen una parte importante de los adultos jóvenes que requieren aún seguimiento.

### Artritis idiopática juvenil poliarticular

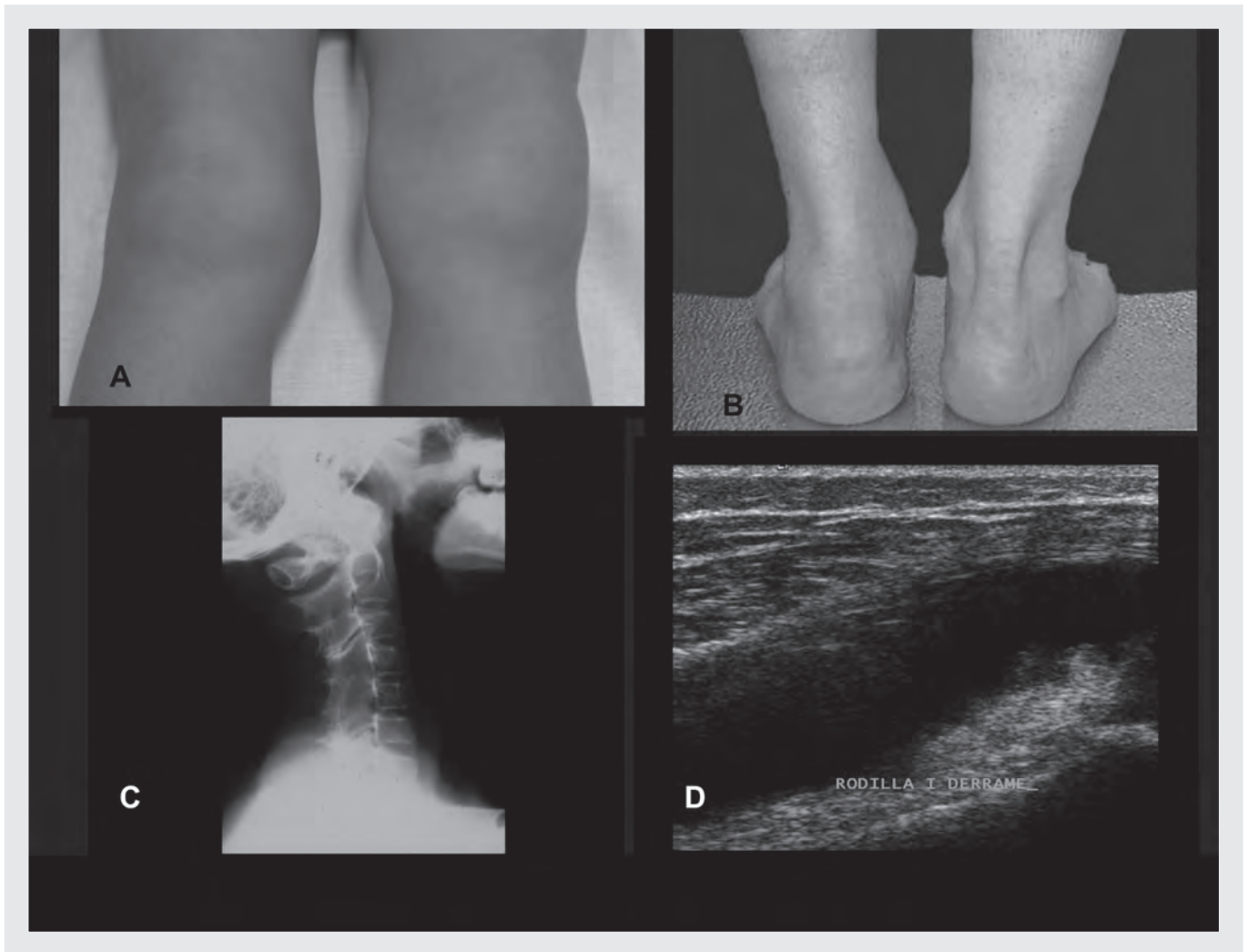
La forma poliarticular se define como la que afecta a más de 5 articulaciones desde el inicio de la enfermedad, divididas en 2 subtipos según presenten o no FR. Nos hemos referido anteriormente, en el apartado de clasificación, a la heterogeneidad de los pacientes con la forma poliarticular FR negativo, de los que al menos podríamos separar 2 subgrupos: uno más similar a la forma poliarticular FR positivo y el otro a la forma oligoarticular extendida. Aún hay otro subgrupo de estos pacientes en los que el componente inflamatorio como tal es muy escaso, no hay apenas inflamación y en los que predomina la rigidez y la limitación funcional. El inicio de la enfermedad puede ser agudo o con mayor frecuencia insidioso, afectando a grandes y pequeñas articulaciones y, en muchos casos, al estado general del paciente. Puede haber febrícula o fiebre vespertina, pérdida moderada de peso y astenia, los cuales se corresponden con el estado inflamatorio.

Característicamente, en la forma poliarticular FR negativo, se afectan algunos grupos articulares con más frecuencia que en otros subtipos: caderas, articulación temporomandibular (ATM) y columna cervical. Algunos de nuestros pacientes presentan complicaciones directamente relacionadas con la inflamación crónica de estas articulaciones (fig. 39.1).

La forma poliarticular FR positivo comparte muchas características clínicas con la AR del adulto. La enfermedad se inicia típicamente en la preadolescencia y afecta de forma simétrica a muñecas y pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. La artritis es, con frecuencia, erosiva y puede acompañarse de los mismos síntomas constitucionales que la forma FR negativo. Puede haber nódulos reumatoideos en las áreas de extensión de forma similar a la artritis reumatoide. Solamente un 5% de pacientes con AIJ pertenecen a esta categoría.

### Artritis idiopática juvenil sistémica

La tríada de fiebre diaria en picos, exantema rosado evanescente y artritis (patrón oligo o poliarticular) constituye la tríada clásica de presentación de la AIJs. La fiebre, si bien durante semanas puede no adquirir el patrón característico, acaba siendo una fiebre en picos (1 o 2 al día) con temperaturas máximas de 39-40 °C, que no responde a antitérmicos y que alterna con períodos en los que el niño está afebril o con temperatura inferior a la fisiológica. Para poder llegar al diagnóstico, la fiebre debe haber estado presente durante, al menos, 2 semanas. Constatar el patrón de fiebre es igualmente importante y muchas veces condiciona la hospitalización del paciente.



**FIGURA 39-1** ■ A) Artritis idiopática juvenil (AIJ) oligoarticular, afectación de ambas rodillas, más evidente en el lado izquierdo. B) Entesitis del tendón de Aquiles izquierda (comparar con el lado sano). C) Anquilosis cervical en paciente con AIJ poliarticular evolucionada. D) Imagen ecográfica en escala de grises: derrame sinovial en bursa suprapatelar.

El exantema que acompaña los picos febriles es un exantema maculopapular rosado, a veces confluyente, no pruriginoso, de predominio en tronco, raíz de miembros y flexuras, más intenso en las zonas de presión (fenómeno de Koebner). Puede afectar a cara, palmas y plantas. De forma característica aparece y desaparece con la fiebre o con la exposición a fuentes de calor (baño). En algunos niños con enfermedad establecida y activa durante meses o años, el exantema puede hacerse permanente en determinadas zonas como la cara interna de los muslos.

En cuanto a la artritis, aunque inicialmente se afecten pocas articulaciones, con el tiempo, sobre todo en el niño pequeño, tiende a adquirir un patrón poliarticular. Las articulaciones más frecuentemente afectadas vuelven a ser rodillas, muñecas y tobillos, pero también es muy característica la afectación de la columna cervical y de las caderas, que suele ser bilateral y con frecuencia rápidamente destructiva. En cuanto a las articulaciones pequeñas, la sinovitis suele presentarse en las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, respetando

las distales, lo cual da a los dedos un aspecto fusiforme. En algunos casos excepcionales, la artritis solo se presenta tras años de enfermedad o no aparece nunca.

La linfadenopatía generalizada y la hepato/esplenomegalia son hallazgos comunes en la forma sistémica. La serositis en forma de pericarditis o pleuritis se da en un 10% de casos. Los ANA están presentes solo entre un 5 y un 10% de los pacientes y muy raramente hay FR.

La heterogeneidad se da también entre los pacientes con AIJs. Aproximadamente el 40% de ellos seguirá un curso monofásico, es decir, un único brote de la enfermedad, mientras que más de la mitad de ellos presenta una actividad inflamatoria persistente. Un pequeño número sigue un patrón policíclico con períodos libres de enfermedad.

#### Entesitis relacionada con artritis

ERA se caracteriza por la presencia de artritis y/o entesitis. En el caso de que uno de los 2 componentes principales no esté presente se precisan además 2 de los siguientes datos clínicos

o de laboratorio: *a)* presencia o historia de dolor a la palpación en sacroilíacas y/o dolor inflamatorio lumbar; *b)* HLA-B27 positivo; *c)* comienzo de artritis en un varón de más de 6 años de edad; *d)* uveítis aguda sintomática; *e)* historia en un familiar de primer grado de espondilitis anquilosante, ERA, espondiloartropatía junto con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

Queda bastante claro que esta categoría no se asemeja en nada a las anteriores, mientras que, como hemos dicho previamente, en su manifestación inicial algunos pacientes con forma psoriásica recuerdan a la ERA. La artritis en este caso afecta típicamente a las extremidades inferiores, especialmente caderas y articulaciones del mediopié (articulaciones o líneas de Chopart y Lisfranc). La enfermedad se manifiesta en los niños como afectación de las articulaciones periféricas. Solo más tarde, al inicio o avanzada la edad adulta, según los casos, aparece el componente axial. Algunos autores no dudan en afirmar que ERA representa las formas indiferenciadas de espondiloartritis en niños.

La entesitis, inflamación en el punto de anclaje de tendones, ligamentos o cápsulas en el hueso, se localiza de nuevo, de forma preferente, en el hemicuerpo inferior: cresta ilíaca, espina ilíaca anterosuperior, trocánter mayor, tuberosidad tibial, extremos de la rótula, inserción del talón de Aquiles y fascia plantar. Haciendo un paralelismo con la forma oligoarticular, en la que la uveítis podía ser más difícil de tratar que la artritis, en la ERA la entesitis puede ser más difícil de controlar que la propia inflamación articular.

ERA es la única forma más frecuente en el varón y la que presenta una clara asociación a un alelo HLA de clase I, al *HLA-B\*27:01*. En la presentación inicial de Cassidy y Petty (*Textbook of Pediatric Rheumatology*), ERA y espondiloartropatía de comienzo en la infancia se presentaban como 2 entidades que se solapaban en un porcentaje muy alto. Sin embargo, algunos pacientes con ERA desarrollarían en el futuro enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica o síndrome de Reiter, mientras que otros nunca cumplirían criterios diagnósticos de ninguna de estas entidades y permanecerían con el diagnóstico de ERA. También en este subtipo, muchos de los pacientes precisan de seguimiento al llegar a la edad adulta.

### Artritis psoriásica

La artritis psoriásica se caracteriza por la presencia de psoriasis y artritis. Otros síntomas comunes incluyen: la presencia de dactilitis (o dedo en salchicha por inflamación no solo de las articulaciones, sino de las vainas de los tendones flexores y extensores), cambios ungueales (pocillos, onicólisis) o historia familiar de psoriasis. Aun teniendo esta definición tan precisa, los pacientes con artritis psoriásica, en su presentación clínica inicial, tienden a asemejarse bien a la AIJ oligoarticular ANA positivo, bien a los pacientes con ERA en niños más mayores y con predominio de varones.

La psoriasis y la artritis pueden no estar presentes al mismo tiempo y la artritis puede aparecer muchos años antes de la afectación cutánea. La psoriasis puede ser leve, sutil y hace que sea obligado un examen atento de todas las áreas corporales

en las que puede iniciarse: zonas de extensión de las extremidades, cuero cabelludo (bordes), piel de la parte posterior de las orejas, axilas, región umbilical y pliegue glúteo. El hecho de que la artritis pueda preceder a la aparición de las lesiones cutáneas hace difícil saber si estas, cuando se presentan durante el tratamiento con fármacos biológicos, son un efecto secundario del mismo o bien formaban ya parte de la enfermedad inicial del niño.

De todos los subtipos de AIJ, quizá la forma psoriásica es la que sigue un curso más caprichoso y es imposible predecir si va a haber más brotes de enfermedad articular y cuándo. En experiencia de algunos autores es la forma de AIJ menos inflamatoria en cuanto a los marcadores séricos de inflamación se refiere, sin causar apenas elevación de estos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de AIJ, por el hecho de que se trata de una artritis de origen no conocido, sigue siendo un diagnóstico de exclusión. R. Berard, en su reciente revisión sobre el diagnóstico diferencial de esta entidad, afirma que la historia clínica cuidadosamente recogida y la exploración física siguen siendo los puntos de apoyo que guían la evaluación diagnóstica.

En la tabla 39.3 se recogen las entidades más frecuentes que se asemejan en su presentación a la AIJ. Están separadas en 2 grupos, las que causan artritis de una/pocas articulaciones y las que originan una artritis poliarticular, independientemente de que asocien o no síntomas sistémicos, en ambos casos agrupadas en causas infecciosas, mecánico/ortopédicas, malignidad, inflamatorias y otras causas (miscelánea).

En la forma mono/oligoarticular, las enfermedades infecciosas locales, osteomielitis y artritis séptica, tienen una especial importancia y siempre se deben excluir. La artritis tuberculosa merece una mención especial, dado el aumento considerable de esta infección en nuestro medio en los últimos años. En la poliartrosis hay 2 entidades o grupos de entidades especialmente importantes: los procesos malignos y los síndromes o enfermedades autoinflamatorias. En el niño puede ser difícil distinguir entre dolor articular y dolor óseo. Las claves para pensar que estamos ante una enfermedad maligna serían: *a)* dolor que no guarda proporción con el grado de artritis; *b)* irritabilidad extrema que dificulta la exploración; *c)* presencia de fiebre constante; *d)* linfadenopatías generalizadas o hepato/esplenomegalia; *e)* lesiones radiolucientes en las metafisis de huesos largos; *f)* dolor óseo nocturno, y *g)* cifras de leucocitos y plaquetas por debajo de valores de normalidad para niños (leucopenia, trombopenia). La presencia de los 2 últimos datos mencionados tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad maligna hematológica del 85 y el 100%, respectivamente. Por otra parte, y aunque aún conocemos poco de su compleja patogenia, el grupo de enfermedades denominadas como enfermedades autoinflamatorias, debido a su gran similitud en el niño pequeño con AIJs, siempre se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de esta categoría de AIJ. Dos son las entidades que pueden iniciarse por debajo del año de vida: el síndrome CINCA (*chronic*

**TABLA 39-3**  
**Diagnóstico diferencial (DD) de la artritis idiopática juvenil (AIJ) sistematizado según el número de articulaciones afectadas (monoartritis-poliartritis)**

Entidades clínicas	DD de la monoartritis	DD de la poliartrosis
Relacionadas con infección	Artritis séptica Osteomielitis Sinovitis transitoria Artritis reactiva Enfermedad de Lyme Tuberculosis	Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Infecciones virales Endocarditis infecciosa Fiebre reumática Artritis postestreptocócica Artritis reactiva
Mecánicas/ortopédicas	Fracturas (accidentes) Distensión/rotura ligamentosa Cuerpo extraño: sinovitis secundaria	Hiperlaxitud Displasia (epifisarias/metafisarias)
Malignidad	Leucemia, linfoma Neuroblastoma	Leucemia, linfoma Neuroblastoma
Inflamación	AIJ Enfermedad inflamatoria intestinal Fiebre mediterránea familiar	AIJ, LES, DMJ Enfermedad inflamatoria intestinal Síndromes autoinflamatorios
Otras	Hemofilia Sinovitis vellonodular Hemangioma sinovial	Artritis asociada a inmunodeficiencias Enfermedad del suero

DMJ: dermatomiositis juvenil; LES: lupus eritematoso sistémico.

*infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) y el síndrome HIDS o enfermedad autoinflamatoria relacionada con errores en el gen de la mevalonato-kinasa (*MVK*).

La presencia de ANA o FR no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico de AIJ (aunque sí para su correcta clasificación). La determinación de ANA no se debe utilizar como prueba de cribado de posible enfermedad reumática en atención primaria, ya que los ANA están presentes en un 15% de niños sanos. Por otra parte es un marcador de otras enfermedades reumatológicas como el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad mixta del tejido conectivo. De manera similar, la presencia de FR se ha relacionado con infecciones virales, parásitos, enfermedad maligna o cirrosis biliar primaria. Como hemos dicho en el apartado de la clínica, un 5-10% de los pacientes con AIJ son FR positivo.

## COMPLICACIONES EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Como en toda enfermedad crónica pueden aparecer múltiples complicaciones, tanto desde el punto de vista físico como psicológico, que repercutan en la vida personal, social, educativa y laboral del paciente. Nos limitaremos a mencionar las complicaciones orgánicas más comunes, para las que podemos establecer un tratamiento y una estrategia de prevención.

- **Uveítis crónica anterior.** Es la complicación más importante en pacientes con la forma oligoarticular ANA positivo. Se caracteriza por una inflamación crónica no granulomatosa de la cámara anterior del ojo, que afecta al iris y al cuerpo ciliar, si bien en los casos en los que la inflamación se perpetúa pasa a afectar también

la cámara posterior y la retina (panuveítis). El comienzo es insidioso, con pocos o ningún síntoma percibido por el niño, por lo que se hace necesaria una vigilancia continua por parte del oftalmólogo. La mayor parte de los pacientes que presentan esta complicación, la presentan en los 2 primeros años de enfermedad, y casi en su totalidad antes de los 5 años de su evolución. La American Academy of Ophthalmology recomienda una revisión ocular cada 3 meses durante este período de especial riesgo. La uveítis anterior no controlada lleva a la aparición de complicaciones locales: calcificaciones corneales, cataratas, sinequias posteriores, glaucoma, edema macular, retinopatía y ceguera. La utilización de los nuevos fármacos biológicos ha cambiado, en parte, el pronóstico ocular, si bien no podremos alcanzar el control de la inflamación si no instauramos el tratamiento local y sistémico en las primeras fases de la enfermedad. De ahí que, en la uveítis crónica anterior, el elemento más importante del tratamiento continúe siendo el diagnóstico oftalmológico precoz.

- **Retraso en el crecimiento.** Tiene en la AIJ un origen multifactorial y aparece con mayor frecuencia en las formas más inflamatorias, la AIJ poliarticular y sistémica. El estado inflamatorio mantenido es uno de los factores que lleva a la detención del crecimiento, al que se suman la utilización de fármacos con acción nociva sobre el metabolismo óseo (glucocorticoides), la pérdida de apetito y limitación de la ingesta durante las fases de actividad de la enfermedad y la falta de ejercicio. La utilización de tratamientos más efectivos lleva a minimizar el efecto de muchos de estos factores. Aun así seguimos viendo pacientes en los que, quizá por una especial sensibilidad a los corticoides utilizados en dosis muy bajas, o por la

presencia de un estado inflamatorio subclínico, el crecimiento se sigue viendo comprometido. La utilización de hormona de crecimiento, según los criterios y protocolos de tratamiento actuales bien establecidos, hace que los niños puedan alcanzar su talla teórica final en la mayor parte de los casos.

La presencia de artritis hace que pueda haber anomalías de crecimiento localizadas, diferentes según la articulación afectada. En el caso de la articulación de la rodilla, quizá la más frecuentemente afectada en la AIJ, la inflamación hace que la extremidad crezca más durante los períodos de actividad debido a una hiperperfusión del núcleo de osificación. En cambio, en el caso de la ATM la inflamación causa deterioro y/o destrucción del cóndilo mandibular, por lo que se produce un menor crecimiento de la rama mandibular del lado afectado. Puede manifestarse como asimetría en la apertura bucal, limitación de esta, dolor al masticar o retrognatia, en el caso de afectación bilateral de la ATM. En el tratamiento de estas complicaciones del crecimiento a nivel local se precisa la coordinación del reumatólogo con el equipo de ortopedia infantil, rehabilitación, ortodoncia y cirugía maxilofacial.

- **Síndrome de activación macrofágica (SAM).** Es una complicación grave, potencialmente mortal, de las enfermedades inflamatorias del niño, sobre todo de la AIJs. Se caracteriza clínicamente por la presencia de fiebre alta, no controlable con antitérmicos y continua, acompañada con frecuencia de síntomas relacionados con el sistema nervioso central: desorientación, convulsiones y coma. No hay síntomas articulares. Analíticamente es característica la presencia de leucopenia y trombopenia (contrariamente a lo que se esperaría en un brote de AIJs), elevación de las transaminasas, triglicéridos y lactato deshidrogenasa, junto con el desarrollo de una coagulopatía de consumo y valores de ferritina muy elevados. La confirmación diagnóstica se obtiene al observar hemofagocitosis por parte de los macrófagos de la médula ósea o el hígado. Ravelli et al, en el año 2005, agruparon los síntomas y signos del SAM con el fin de crear unos criterios diagnósticos que hicieran necesaria la biopsia solo en los casos dudosos y permitieran iniciar el tratamiento lo antes posible. Los corticoides intravenosos en dosis altas y la ciclosporina son la clave del tratamiento de este síndrome, si bien se han utilizado también gammaglobulina intravenosa y terapia anti-IL1.

## VALOR DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN: ECOGRAFÍA Y RESONANCIA MAGNÉTICA

En los últimos años ha habido un gran avance en las técnicas de imagen aplicables al estudio de la AIJ. Mencionaremos brevemente la utilidad e indicaciones de la ecografía osteomuscular y la resonancia magnética (RM).

La ecografía articular tiene como ventajas, en la valoración del niño con AIJ, el ser un método no invasivo, relativamente

rápido, fácil de reproducir, libre de la exposición a radiación ionizante y que suele ser bien aceptado por el paciente, no requiriendo la sedación en el niño pequeño. La ecografía ha demostrado ser más sensible para detectar sinovitis que el examen físico, tanto en adultos con AR como en niños con AIJ. Sin embargo, las peculiaridades anatómicas de los niños en crecimiento hacen que la interpretación de las imágenes obtenidas sea más compleja que en los adultos. Este hecho requiere, por una parte, de un entrenamiento específico del ecografista para reconocer las variantes peculiares fisiológicas en cada edad y, por otra, del esfuerzo conjunto de los profesionales para estandarizar y validar la metodología en la realización de ecografía osteomuscular en niños y clasificar los hallazgos patológicos. Recientemente, OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis and Clinical Trials) ha creado un subgrupo de especialistas en ecografía pediátrica, cuyo trabajo tiene como finalidad dicha estandarización.

Magni-Manzoni et al estudiaron 32 niños con AIJ mediante la valoración ecográfica de 44 articulaciones en cada uno de ellos y encontraron que la ecografía detectaba sinovitis en muchas articulaciones (un 5%) que habían sido clasificadas como normales en la exploración física. Las articulaciones en las que con más frecuencia la ecografía se mostró útil para detectar sinovitis subclínica fueron: la muñeca, las interfalángicas proximales, la articulación subtalar y las articulaciones del mediopié. El hecho de que haya esta discrepancia entre clínica y ecografía plantea algunas cuestiones: *a)* el paciente puede ser reclasificado en otro grupo de enfermedad, siguiendo la clasificación actual, tras el examen ecográfico, lo cual puede influir sobre la terapia a seguir; *b)* para determinar que un paciente está en remisión clínica quizá, si bien hasta ahora no se incluye, debería realizarse un examen ecográfico; *c)* si se estableciera la ecografía como método de barrido al diagnóstico se plantearía la necesidad de crear métodos de valoración más rápidos, pero igualmente válidos, para la aplicación en niños que pueden tolerar mal la exploración de un número tan elevado de articulaciones.

La ecografía tiene esta gran ventaja: poder examinar en poco tiempo casi todas las articulaciones potencialmente enfermas. Pero hay articulaciones a las que la ecografía no puede acceder. Para el estudio de la cadera, la articulación sacroilíaca y la columna vertebral, por ejemplo, necesitamos la RM que, al contrario que la ecografía, nos permite el estudio detallado de articulaciones concretas en una exploración, pero no un barrido articular. Malattia et al demostraron que en niños con AIJ, de forma similar a como ocurre en adultos, la RM era la prueba de imagen más sensible para la detección de erosiones óseas en el carpo, detectando más del doble de las que habían sido visualizadas mediante radiología convencional o ecografía. La RM se presenta como una prueba de imagen más precisa, más exacta no solo en su forma de adquisición de imágenes convencional, sino también en las que se presentan como posibles en un futuro próximo. Así, mediante la aplicación de diferentes contrastes y secuencias específicas, se podrá obtener una cuantificación de la sinovial o un estudio cualitativo de los tejidos. Con la utilización del ácido gadopentético (quelato

estable del ácido dietilen-triamino-penta-acético con gadolinio), la RM podrá calcular el volumen de sinovial existente en una articulación. Por otra parte, con la utilización de gadolinio y el cálculo del tiempo de relajación T1, nos acercamos a la llamada “imagen molecular”. En esta modalidad de la RM, las diferentes concentraciones del contraste corresponden a diferentes contenidos de proteoglicanos en el cartílago articular, indicando qué áreas se encuentran en riesgo de degradación mucho antes de que estas se puedan visualizar mediante la RM convencional. Dichas modalidades de RM han sido ya aplicadas al estudio de articulaciones en niños.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la AIJ requiere un abordaje multidisciplinar, como ocurre en otras patologías crónicas complejas. Para un correcto cuidado de los pacientes deberíamos poder asegurar, al menos: *a)* la existencia de mecanismos para el reconocimiento precoz de la enfermedad y el acceso del paciente al médico/s especializado/s; *b)* acceso a la información sobre la enfermedad, opciones de tratamiento, apoyo psicológico; *c)* medios para dar respaldo a los pacientes y sus cuidadores, y *d)* una transición planificada y coordinada hacia la edad adulta.

El objetivo primario de todo el tratamiento es *conseguir la remisión de la enfermedad* y, en su defecto, el estado de mínima actividad de esta, lo que supone un objetivo bastante más ambicioso de lo que habitualmente ocurre en las enfermedades reumáticas del adulto. Gracias a la aplicación a la AIJ de muchos de los nuevos tratamientos, la remisión completa y la normalización del desarrollo tanto físico como psicológico suponen, hoy en día, metas alcanzables.

### Tratamiento no farmacológico

Como en todas las enfermedades crónicas hay una serie de aspectos que pueden y deben ser abordados no solo desde el punto de vista farmacológico, sino también mediante estrategias que no incluyan el manejo del fármaco. El dolor, o la percepción del mismo por parte del paciente, constituye uno de estos aspectos. La valoración y apoyo por parte de profesionales acostumbrados a manejar este problema es de vital importancia, así como el soporte psicológico para minimizar el impacto que la enfermedad puede tener en la vida social, las expectativas profesionales y el modo de afrontar la enfermedad por parte del niño, sobre todo cuando nos acercamos a la adolescencia.

Dentro del equipo multidisciplinar, los especialistas en nutrición ayudan a minimizar el efecto negativo de los corticoides, si se necesitan, y ejercen una vigilancia activa sobre otras complicaciones de la enfermedad como la ingesta pobre o poco equilibrada y la prevención de la aparición de osteopenia u osteoporosis.

No limitamos la realización de ejercicio en nuestros pacientes. Aun así, en ocasiones se precisa de la valoración, consejo y seguimiento por parte de un médico rehabilitador para corregir generalmente problemas relacionados con articulaciones concretas, con deformidades crónicas o limitación del rango de movimiento.

### Tratamiento farmacológico

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la AIJ son similares a los utilizados en el control de la AR y otras enfermedades reumáticas del adulto. De ahí que, siendo este un manual de reumatología, sean tratados en cuanto a su estructura molecular y propiedades en otro de los capítulos de este manual, centrándonos aquí en su utilidad en la AIJ.

Dada la complejidad de la enfermedad, no hay una terapia única para todos los pacientes, ni siquiera para todos los que estén agrupados bajo una misma categoría o subtipo. En el año 2011, el American College of Rheumatology (ACR) publicó unas recomendaciones de tratamiento para AIJ. En el párrafo que sirve como introducción a estas se pone el énfasis en recordar que dichas recomendaciones, elaboradas y respaldadas por el ACR, quieren servir de guías para la práctica clínica diaria, pero no pueden determinar el tratamiento de cada paciente individual. La utilización de dichas guías es voluntaria y el médico que trata al paciente debe hacerlo teniendo en cuenta sus características particulares. En el año 2013 se llevó a cabo una revisión, solo en lo que concierne al tratamiento de la forma sistémica. En la tabla 39.4 se presenta un resumen de dichas recomendaciones.

Para la elaboración del documento, el grupo de expertos consideró que intentar dar respuesta a cuál es el mejor tratamiento para cada categoría de AIJ, según la clasificación actual, era demasiado complejo y quizá menos práctico que responder a cuál sería el tratamiento para los siguientes grupos de pacientes: *a)* pacientes con historia de artritis en menos de 4 articulaciones; *b)* pacientes con historia de artritis en 5 o más articulaciones; *c)* pacientes con AIJs en los que hay síntomas sistémicos pero no artritis, y *d)* pacientes con AIJs con artritis y sin síntomas sistémicos. Hacen además un pequeño apunte para los niños en los que hay afectación sacroilíaca. No se dice de forma explícita, pero se entiende que puede haber pacientes con AIJs con componente sistémico y articular.

Establecen para cada uno de estos subgrupos unos factores de riesgo de mal pronóstico y diferentes niveles de actividad de la enfermedad basándose prácticamente siempre en el número de articulaciones activas, los valores de la escala visual del médico en cuanto a la actividad de la enfermedad, de la escala visual de los padres/paciente y de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva). Según estos 2 factores, presencia o no de factores de riesgo y grado de actividad de la enfermedad, se plantea un tratamiento escalonado con fármacos de menor a mayor potencia antiinflamatoria y riesgo de toxicidad.

Las recomendaciones del ACR evitan mencionar el uso de los glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la artritis, y lo justifican basándose en la escasa evidencia que aporta la bibliografía. Sin embargo es frecuente su uso como fármaco “puente” hasta que el metotrexato inicia su efecto, o bien en dosis bajas o muy bajas diarias para paliar síntomas menores como la rigidez matutina de escasa duración. Desde su punto de vista, estos 2 objetivos se podrían conseguir con antiinflamatorios no esteroideos, aunque la práctica clínica diaria nos indica que no siempre es así.

TABLA 39-4

## Resumen de las recomendaciones de tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) por parte del American College of Rheumatology (2011, 2013)

Escalada de tratamiento Intensidad de la enfermedad	Historia de artritis en < 4 articulaciones	Historia de artritis en 5 o > articulaciones	AIJ sistémica con síntomas sistémicos (sin artritis)	AIJ sistémica con artritis (no síntomas sistémicos)
Bajo grado	AINE ↓	Metotrexato o leflunomida (AINE; corticoides IA) ↓	AINE, durante la fase diagnóstica; corticosteroides ↓	Metotrexato o leflunomida ↓
Moderado	Corticoides IA Metotrexato ↓	Anti-TNFα ± metotrexato (AINE; corticoides IA) ↓	Corticosteroides (AINE) ↓	Anti-TNFα ← Anakinra →
Alto, enfermedad grave	anti-TNFα ± metotrexato (Corticoides IA)	“Switching” 2.º anti-TNFα Abatacept ↓	Anakinra ± corticosteroides (AINE) ↓	Abatacept ↓
Terapia de rescate		Rituximab	Tocilizumab Canakinumab	Tocilizumab

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IA: intraarticulares; ( ): solo si necesarios.

Por otra parte establecen una escalada de tratamiento evitando ser más agresivos al inicio de la enfermedad. Esta aproximación terapéutica, que podríamos considerar más bien conservadora, se opone a la de los autores que defienden, basándose en los datos de la bibliografía existente, que hay un período ventana al inicio de la enfermedad, también en la AIJ, durante el cual, si tratamos agresivamente la enfermedad (p. ej., anti-TNFα + metotrexato en la forma poliarticular o anakinra en la forma sistémica) podemos obtener mayor número de pacientes con muy buena respuesta al tratamiento o en remisión clínica en comparación con los resultados de un tratamiento conservador. Los estudios que defienden cada una de estas opciones terapéuticas son todavía demasiado recientes y no muy numerosos para que podamos decantarnos claramente por una de ellas. Los avances en la patogenia de la enfermedad, y no solo los estudios clínicos, permitirán en un futuro juzgar con más claridad cuál es la mejor estrategia.

En resumen, el tratamiento farmacológico de la AIJ es complejo, de ahí que se precise no solo un conocimiento profundo de los fármacos existentes, sino además experiencia clínica para saber diseñar la terapia más adecuada para cada paciente en particular.

## PUNTOS A RECORDAR

- La AIJ se define como la artritis de, al menos, 6 semanas de duración en niños ≤ 16 años, sin haber podido encontrar otra causa.
- La AIJ es un diagnóstico de exclusión; es importante considerar todas las entidades que pueden presentarse de forma similar.
- Aunque los datos epidemiológicos varían según la población estudiada, cabe esperar un caso de AIJ cada 2.000 niños menores de 16 años.
- La clasificación actual contempla 7 subtipos diferentes de enfermedad; sin embargo, debido a los avances en el

conocimiento de su patogenia y a la luz de los resultados de estudios colaborativos internacionales, dicha clasificación se encuentra en fase de revisión.

- El tratamiento de la AIJ requiere un abordaje multidisciplinar para el correcto cuidado de los pacientes.
- Es aconsejable la remisión del paciente a un especialista en reumatología pediátrica.
- Objetivos del tratamiento: alcanzar la remisión clínica, minimizar la toxicidad de la medicación, conservar la función, optimizar el crecimiento y desarrollo y mejorar la calidad de vida.
- La utilización de fármacos biológicos y fármacos modificadores de la enfermedad permite, en muchos casos, alcanzar estos objetivos.
- Es de vital importancia la vigilancia y prevención de las posibles complicaciones de la AIJ, especialmente de la afectación ocular.
- La ecografía osteomuscular y la RM se presentan como instrumentos indispensables en la valoración inicial y el seguimiento del paciente con AIJ.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Berard R. Approach to the Child with Joint Inflammation. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 245-62.
- Beukelman T, Paktar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-82.
- Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 301-27.
- Lanni S, Wood M, Ravelli A, Magni Manzoni S, Emery P, Wakefield RJ. Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2013; 52: 413-20.
- Lin Y-T, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligo/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 482-89.
- Prakken B, Alhani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138-49.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL, DERMATOMIOSITIS JUVENIL, ESCLERODERMIA Y VASCULITIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

I. CALVO PENADÉS ■ M.I. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ



## CONTENIDO

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Epidemiología  
 Manifestaciones clínicas  
 Diagnóstico  
 Complicaciones  
 Tratamiento  
 Pronóstico

### DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Epidemiología  
 Manifestaciones clínicas  
 Diagnóstico  
 Tratamiento  
 Pronóstico

### ESCLERODERMIA

Esclerodermia sistémica juvenil  
 Esclerodermia localizada juvenil

### VASCULITIS

Púrpura de Schönlein Henoch  
 Enfermedad de Kawasaki  
 Poliarteritis nodosa  
 Poliarteritis nodosa cutánea  
 Enfermedad de Takayasu  
 Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos  
 Vasculitis primarias del sistema nervioso central

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica cuyas manifestaciones son muy variables. El término LES pediátrico (LESp) se refiere al que se diagnostica en pacientes menores de 16 años, y la forma de presentación en niños y adolescentes generalmente es más grave y con mayor daño acumulado a lo largo del tiempo.

### Epidemiología

El LESp representa aproximadamente el 15-20% del total de los casos de LES. Suele iniciarse entre los 12-16 años, es infrecuente antes de los 10 años y excepcional antes de los 5 años. La incidencia anual estimada es de 0,3 a 0,9 por cada 100.000 niños y la prevalencia, de 3,5 por cada 100.000 niños. Comparado con el LES del adulto (LESa), el predominio femenino es menor, con una relación mujeres:varones de 5:1.

### Manifestaciones clínicas

A pesar de la similitud en los rasgos del LESp y del LESa hay diferencias importantes entre ambos. El LESp tiene un inicio más fulminante, con mayor tasa de afectación de órganos, curso clínico más agresivo y adquisición de daño de forma

más rápida que el LESa. Los principales síntomas y signos son los mismos, pero los niños presentan mayor frecuencia de afectación renal, neurológica y hematológica.

- **Síntomas constitucionales.** Al menos la mitad de los LESp presentan fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia al inicio. Alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad activa presentan hepatosplenomegalia y adenopatías.
- **Alteraciones mucocutáneas.** La incidencia al inicio de la enfermedad varía entre el 60 y el 80% de los pacientes. Puede aparecer el característico eritema “en alas de mariposa”, fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, exantema vasculítico, úlceras orales y nasales. El exantema discoide es infrecuente en el LESp.
- **Alteraciones osteomusculares.** La artritis ocurre en el 60-90% de los pacientes. También pueden aparecer artralgiás, mialgiás y miositis.
- **Afectación renal.** Es frecuente en el LESp y está presente en el 67-82% de los casos. En el 90% de los pacientes ocurre durante los 2 primeros años de enfermedad. Puede manifestarse como proteinuria, síndrome nefrótico, hematuria, cilindruria, hipertensión arterial (HTA)



e insuficiencia renal. Es necesario realizar una biopsia renal, ya que el diagnóstico histológico guía el tratamiento y ayuda a determinar el pronóstico. La distribución de las clases histológicas de nefritis lúpica es similar entre el LESp y el LESa, y la proliferativa difusa (clase IV) es la más frecuente (40-60%) y la de peor pronóstico.

- **Afectación neuropsiquiátrica.** Su frecuencia en las series es desigual (entre el 20 y el 95%), lo que se atribuye, en parte, a la utilización de definiciones diferentes (inclusión o no de síntomas como la cefalea). Las alteraciones del movimiento y la corea, que a menudo se asocian a anticuerpos antifosfolípido, son más frecuentes en niños. También lo son las convulsiones, la hipertensión intracraneal y el accidente cerebrovascular isquémico transitorio. Se ha encontrado discapacidad neurocognitiva en el 47-59% de los pacientes con LESp sin afectación neuropsiquiátrica o problemas cognitivos previos, lo que pone de manifiesto la necesidad de valoración neurocognitiva de rutina en el LESp. El reconocimiento precoz de estas alteraciones, así como las intervenciones precoces educativas y de apoyo psicológico son cruciales en la edad pediátrica, dado el gran impacto que pueden tener en el aprendizaje y en el éxito académico.
- **Afectación cardiopulmonar.** La serositis (pericarditis, pleuritis) se da en menos de un tercio de los casos, asociando un aumento importante de la proteína C reactiva (PCR).
- **Afectación hematológica.** Ocurre en la mayoría de los pacientes pediátricos. La anemia más frecuente es por trastorno crónico. El test de Coombs es positivo en el 30-40% de los casos, pero solo un 10-15% presenta hemólisis manifiesta. La leucopenia por linfopenia es frecuente. La trombopenia está presente en el 15-45% de los casos.
- **Síndrome antifosfolípido.** El LES es la causa más frecuente de síndrome antifosfolípido secundario en niños. Las trombosis venosas son más frecuentes que las arteriales.

### Diagnóstico

Se utilizan los criterios de clasificación para LES del American College of Rheumatology (ACR).

La sensibilidad de los anticuerpos antinucleares (ANA) para el diagnóstico de LES es mayor del 95%, aunque con una especificidad baja, y son positivos en más del 20% de niños sanos o con trastornos banales. Por el contrario, los anti-dsADN y los anti-Sm son muy específicos.

### Complicaciones

- **Infecciones.** El riesgo de infecciones es consecuencia de la inmunosupresión por la propia enfermedad y la secundaria al tratamiento farmacológico.
- **Síndrome de activación macrofágica.** Es una complicación potencialmente fatal. Es difícil distinguirlo del LES activo, y son de gran utilidad las mediciones seriadas de ferritina.
- **Fallo en el crecimiento y retraso de la pubertad.** El fallo en el crecimiento aparece en el 15% de los casos. La falta de

control de la actividad de la enfermedad, la exposición a altas dosis de corticoides e, infrecuentemente, las manifestaciones neuropsiquiátricas y la enfermedad tiroidea pueden dar lugar a un retraso en la pubertad, una disminución del crecimiento lineal y una talla baja.

- **Osteomuscular.** La necrosis avascular es una complicación conocida que afecta principalmente a los huesos largos que soportan carga. La actividad de la enfermedad, el uso de corticoides a largo plazo y la poca exposición solar de los pacientes con LESp conducen a un mayor riesgo de baja densidad mineral ósea en sujetos que se encuentran en el momento de alcanzar el pico de masa ósea. Se recomienda ejercicio de carga, asegurar la ingesta suficiente de calcio y vitamina D, así como determinar valores de 25-OH-vitamina D y realizar DEXA lumbar y de cuerpo completo (menos la cabeza) al diagnóstico, y controles cada 1-2 años.

### Tratamiento

Es necesaria una aproximación terapéutica global y multidisciplinar en el LESp.

- **Medidas generales.** Fotoprotección, control de los factores de riesgo cardiovascular, educación sobre la anticoncepción y la salud reproductiva, tratamiento precoz de las infecciones. La vacunación preventiva está justificada, dado el estado de inmunosupresión, pero frecuentemente se detiene por la posibilidad de inducir o exacerbar el LESp. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que, con excepción de las de virus vivos atenuados, las vacunas son seguras en el LESp, y aunque su efectividad es menor que en los niños sanos, la protección parece ser suficiente. La vacunación anual de la gripe con virus inactivados es efectiva y está recomendada.
- **Farmacológico.** Los corticoides orales o en pulsos intravenosos —i.v.— (en manifestaciones agudas graves) se utilizan en casi todos los niños con LES. La mayoría requiere tratamiento inmunosupresor adicional. Actualmente hay falta de ensayos controlados específicamente pediátricos, por lo que las estrategias terapéuticas generalmente están guiadas por los datos obtenidos en adultos. Se emplean antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento sintomático en artritis y serositis, y ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiagregantes cuando los anticuerpos antifosfolípido son positivos. La hidroxiclороquina se utiliza para las manifestaciones cutáneas, las artritis y como tratamiento de fondo. En cuanto a los inmunosupresores, se indican según la gravedad del cuadro clínico. La ciclofosfamida en pulsos i.v. ha sido de elección en las manifestaciones más graves. En la actualidad, algunos autores prefieren micofenolato mofetil. El tratamiento de mantenimiento se suele realizar con azatioprina o micofenolato mofetil. Las inmunoglobulinas por vía i.v. y la plasmáfesis se emplean en situaciones puntuales. Respecto a la terapia biológica, se utiliza rituximab en los casos refractarios a los fármacos

tradicionales. Actualmente se está llevando a cabo un estudio controlado en LESp con belimumab.

Para estandarizar el seguimiento de los pacientes el Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) y la ACR propusieron unos criterios provisionales que valoran la respuesta al tratamiento. Se ha alcanzado un consenso internacional para definir enfermedad inactiva y remisión clínica.

Los índices más frecuentemente utilizados en el LESp para monitorizar la actividad de la enfermedad son el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) y el British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index. Para cuantificar el daño, el más aceptado es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR (SLICC/ACR) damage index. El Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) es una medida validada de funcionalidad física e incapacidad. El Simple Measure of the Impact of Lupus Erythematosus in Youngsters (SMILEY) es un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud específico de enfermedad.

### Pronóstico

La supervivencia ha mejorado en los últimos años gracias a la realización de un diagnóstico más precoz, el reconocimiento de las formas leves y la mejora de los tratamientos. Estudios recientes muestran unas tasas de supervivencia mayores del 90% a los 5 años y del 86% a los 10 años. Sin embargo, dado el carácter más grave de la enfermedad, los pacientes con LESp continúan teniendo el doble de tasa de mortalidad que los pacientes con LESa. Los principales factores de mal pronóstico son la afectación renal, los brotes graves de enfermedad, las infecciones y las manifestaciones neuropsiquiátricas.

## DERMATOMIOSITIS JUVENIL

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia. Es una vasculopatía autoinmune sistémica poco frecuente, que se inicia en menores de 16 años y se caracteriza por debilidad muscular proximal simétrica y lesiones cutáneas típicas.

### Epidemiología

La DMJ supone el 16-20% de las dermatomiositis. La incidencia estimada es de 1,9 casos por millón al año en Reino Unido e Irlanda y de 3,2 por millón de niños al año en Estados Unidos. La edad media al inicio es de 7 años, pero el 25% de los pacientes son menores de 4 años al inicio de la enfermedad. Es más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer:varón de 2,3:1 en Estados Unidos y de 5:1 en Reino Unido.

### Manifestaciones clínicas

- *Signos y síntomas constitucionales.* Al manifestarse la enfermedad son frecuentes el malestar general, la astenia, la anorexia y la irritabilidad. Se describe fiebre hasta en un 20% de los casos al inicio.
- *Manifestaciones osteomusculares.* La DMJ se caracteriza por debilidad muscular, que es más manifiesta a niveles

proximal y axial. Hasta un 25% de los pacientes puede presentar afectación de la musculatura faríngea, hipofaríngea y palatina, que se manifiesta como disfonía, voz nasal, dificultades para iniciar la deglución y disfagia. En estos casos hay un riesgo elevado de broncoaspiración. El 23-58% de los casos puede presentar artritis leve, no deformante ni erosiva.

Como escalas validadas para valorar la fuerza muscular se utilizan el Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) o el Manual Muscle Testing of the standardized eight groups of muscles (MMT8).

- *Manifestaciones cutáneas.* Las manifestaciones más características son el eritema heliotropo y las pápulas de Gottron, que son patognomónicas y que se observan hasta en el 80% de los pacientes. También son frecuentes los cambios capilares periungueales (63%) y el eritema malar o facial (49%). Es característica la fotosensibilidad. Dado que se trata de una vasculopatía, también pueden aparecer ulceraciones cutáneas. Para valorar la afectación cutánea se proponen el Disease Activity Score (DAS) y el Cutaneous Assessment Toul (CAT).
- *Afectación gastrointestinal.* Es importante valorar la presencia de dolor abdominal como signo de alarma, ya que como consecuencia de la vasculopatía intestinal pueden aparecer ulceración, hemorragia, neumatosis intestinal o perforación.
- *Afectación cardiopulmonar.* Puede aparecer afectación pulmonar asintomática hasta en el 50% de los casos. La debilidad de la musculatura respiratoria puede dar lugar a enfermedad pulmonar restrictiva. También puede manifestarse como enfermedad intersticial pulmonar. La afectación cardíaca grave (alteraciones de la conducción, miocarditis) es rara.
- *Calcinosis.* Pueden aparecer en el 12-43% de los pacientes, habitualmente más tardíamente en el curso de la enfermedad. Condicionan un peor pronóstico funcional. Se relacionan con la gravedad de la enfermedad, la presencia de vasculopatía y el retraso en el inicio del tratamiento.
- *Lipodistrofia.* Aparece en el curso de la enfermedad en el 10-40% de los pacientes. Puede ser generalizada, parcial o local. Se caracteriza por una pérdida lenta y progresiva del tejido subcutáneo. En muchos pacientes se acompaña de resistencia a la insulina, con acantosis nigricans, diabetes y dislipemia.
- *Manifestaciones hematológicas.* Descritas solo ocasionalmente en niños, incluyendo el síndrome de activación macrofágica (que debe sospecharse ante citopenia aguda), la anemia hemolítica y la púrpura trombótica trombocitopénica.
- *Dermatomiositis amiopática.* Consiste en la aparición de las manifestaciones cutáneas típicas de la DMJ, pero sin afectación muscular durante más de 2 años. Es muy poco frecuente y es más habitual que se trate de afectación muscular leve que pase desapercibida.

A diferencia de los adultos, la DMJ no se asocia a mayor riesgo de neoplasia, aunque se ha de pensar en malignidad en pacientes con hallazgos inusuales al diagnóstico como exantema atípico, esplenomegalia o adenopatías extensas.

### Diagnóstico

Se utilizan los criterios de Bohan y Peter (capítulo 48; tabla 48.2), aunque no han sido validados en niños.

- **Laboratorio.** Generalmente se observa elevación de una o más enzimas musculares, pero en estadios iniciales pueden mantenerse normales hasta que aparece la debilidad muscular clínicamente manifiesta. En la enfermedad activa puede encontrarse elevación del factor de Von Willebrand, que refleja lesión endotelial.
- **Electromiograma.** Muestra un patrón miopático con denervación, su utilidad es la de confirmar el origen muscular de la debilidad.
- **Biopsia muscular.** Es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico, el rasgo característico es la presencia de una vasculopatía. Se encuentra atrofia perifascicular, fenómenos de degeneración y regeneración muscular e infiltrado perivascular. La sobreexpresión de HLA clase I es característica de las miopatías inflamatorias, está presente antes de que exista infiltrado inflamatorio en el músculo y no se modifica con el tratamiento.
- **Resonancia magnética (RM) muscular.** Su inclusión en la valoración de la DMJ permite estudiar amplias áreas musculares para demostrar áreas de inflamación muscular. Se pueden realizar estudios sucesivos para seguir el curso de la enfermedad. Puede utilizarse para localizar la zona donde realizar la biopsia muscular y aumentar así su rentabilidad. Además tiene valor pronóstico, ya que el patrón difuso y homogéneo y la afectación del tejido celular subcutáneo parecen estar relacionados con un curso más agresivo.
- **Capilaroscopia.** Es muy sensible y es una herramienta muy útil para el diagnóstico y para el seguimiento de la enfermedad. Los pacientes presentan una disminución en la densidad de los capilares, lo que muestra actividad de la enfermedad.

### Tratamiento

Consiste en la administración de corticoides e inmunosupresores durante 1-3 años con el objetivo de alcanzar y mantener la remisión y prevenir así la aparición de complicaciones. Se dispone de criterios PRINTO para enfermedad inactiva (2012).

- **Medidas generales.** Protección solar, cuidados de la piel, suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con corticoides, fisioterapia en los pacientes con mayor afectación funcional.
- **Corticoides.** Su utilización ha disminuido la mortalidad del 33% a menos del 2%. Parece haber mayor beneficio de los corticoides parenterales frente a los orales.

- **Inmunosupresores.** Se emplean como fármacos ahorradores de corticoides, el más utilizado es el metotrexato. También se utiliza la ciclosporina, pero presenta más efectos secundarios (HTA, hirsutismo). Se tiene experiencia en la utilización de tacrolimus, con buena respuesta. La ciclofosfamida se puede utilizar en pacientes graves con alto riesgo de morbimortalidad.
- **Hidroxicloroquina.** Aunque es efectiva hasta en un 75% de las manifestaciones cutáneas de la DMJ, no presenta beneficios en la enfermedad muscular.
- **Immunoglobulinas i.v.** Suelen utilizarse como tratamiento coadyuvante, sobre todo en la enfermedad cutánea resistente.
- **Biológicos.** Se ha utilizado rituximab en algunos estudios, con resultados favorables.

### Pronóstico

Actualmente la supervivencia es superior al 95%, con resultados funcionales buenos. El curso clínico puede ser monocíclico en el 40% de los casos (alcanzando la remisión mantenida a los 2-3 años), policíclico o crónico persistente en el 60%. Son factores de peor pronóstico la afectación pulmonar, la persistencia de exantema a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento, la alteración de la grasa y del tejido celular subcutáneo en la RM muscular y la presencia de infartos musculares en la biopsia, precisando un tratamiento más agresivo. El tratamiento insuficiente o su inicio tardío se asocia a enfermedad crónica persistente y complicaciones.

## ESCLERODERMIA

Se distinguen la forma sistémica y la localizada.

### Esclerodermia sistémica juvenil

La esclerodermia sistémica (ES) afecta a la piel y órganos internos. Un grupo multicéntrico y multinacional que representa a la Pediatric Rheumatology European Society (PRES), ACR y EULAR ha definido la nomenclatura y los criterios para diagnosticar y clasificar la ES juvenil (cuadro 40.1).

### Epidemiología

La esclerodermia difusa (ESd) es una enfermedad rara en niños. La incidencia anual es de 0,05/100.000 y constituye solo el 3% de todos los casos de esclerodermia. La media de edad al diagnóstico es de 7,3-8,8 años y la distribución por sexos de 4:1, con predominio en las niñas.

### Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los niños, la afectación de la piel y el fenómeno de Raynaud son los primeros síntomas, y en muchas ocasiones la facies característica es la clave para el diagnóstico. Puede acompañarse de un cuadro constitucional; la fiebre es rara excepto en caso de sobreinfección añadida.

- **Afectación gastrointestinal.** El esófago se afecta en un 75-90% y en muchos casos de forma asintomática. La lesión más precoz es la hipomotilidad del esfínter esofá-

## CUADRO 40-1

## Guía provisional para los criterios de clasificación de la esclerosis juvenil sistémica

**Criterio mayor:** obligatorio

- Induración o adelgazamiento cutáneo proximal a articulaciones MCF o MTF

**Criterios menores:** deben cumplirse al menos 2

- Cutáneo: esclerodactilia
- Afectación vascular periférica
  - Fenómeno de Raynaud
  - Cambios en la capilaroscopia incluyendo megacapilares y áreas avasculares
  - Úlceras digitales
- Gastrointestinal
  - Disfagia
  - Reflujo gastroesofágico
- Cardíaco
  - Arritmias
  - Fallo cardíaco
- Renal
  - Crisis renal esclerodérmica
  - HTA
- Respiratorio
  - Fibrosis pulmonar en radiografía de tórax o en TACAR (TC de alta resolución) pulmonar
  - Disminución de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco)
  - HAP primaria o secundaria detectada por ecocardiografía
- Neurológico
  - Neuropatía
  - Síndrome del túnel carpiano
- Osteomuscular
  - Crujidos tendinosos
  - Artritis
  - Miositis
- Serologías
  - ANA
  - Autoanticuerpos propios de la ESsd: antitopoisomerasa 1 (scl-70), anticentrómero, anti-ARN polimerasa I o III, anti-PM-scl, antifibrilina

Cuando el criterio mayor y 2 de los menores están presentes, la sensibilidad es del 90% y la especificidad del 96%.

ESsd: esclerodermia sistémica cutánea difusa; ANA: anticuerpos antinucleares; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HTA: hipertensión arterial; MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsofalángicas; TC: tomografía computarizada.

gico inferior, que resulta en un reflujo gastroesofágico y en disfagia distal.

- **Afectación pulmonar.** Incluye la enfermedad pulmonar intersticial difusa, poco frecuente en niños, y la hipertensión arterial pulmonar, que suele aparecer en pacientes con ES de más de 10 años de evolución.
- **Afectación osteomuscular.** Aparece al inicio de la enfermedad como artralgias leves y transitorias, contracturas articulares en interfalángicas proximales y codos, poliartrosis simétrica y miositis.
- **Afectación cardíaca.** A pesar de ser muy infrecuente es la principal causa de muerte en niños con ESd. La combinación de fibrosis miocárdica, insuficiencia vascular e inflamación resulta en fallo cardíaco, arritmia, insufi-

ciencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y pericarditis. La RM cardíaca valora la fibrosis miocárdica.

- **Afectación renal.** Es más frecuente en los 2 o 3 primeros años de la evolución. La forma más grave es la crisis renal aguda. En la bibliografía, solo se han descrito 5 casos en pacientes pediátricos.
- **Afectación vascular.** El fenómeno de Raynaud es la manifestación inicial en el 100% de las formas limitadas y en el 70% de las formas difusas. Pueden aparecer lesiones isquémicas en pulpejos.
- **Afectación cutánea.** Se presenta en el 100% de los pacientes. Evoluciona en 3 fases: edematosa, esclerótica y atrófica. Las telangiectasias y la calcinosis son frecuentes en la ES limitada de larga evolución.

**Diagnóstico**

Es clínico y se apoya en los autoanticuerpos detectados. Se describen títulos altos de ANA en el 80-97% de los casos. Los anticuerpos antitopoisomerasa (AAscl70) y los anticentrómero son menos frecuentes en niños. El *skin score* modificado de Rodnan es menos utilizado en la edad pediátrica. La capilaroscopia muestra patrones diferentes en función de la forma clínica.

**Tratamiento**

La combinación de medidas generales y tratamiento farmacológico es la estrategia más adecuada. Como tratamiento de base se utilizan inmunomoduladores (metotrexato) que modifiquen la evolución de la enfermedad y corticoides para la miositis, artritis u otras afectaciones inflamatorias. Estos últimos deben pautarse con cuidado, por el posible desencadenamiento de una crisis renal esclerodérmica aguda. La enfermedad pulmonar intersticial precoz puede mejorar con ciclofosfamida, pero una vez instaurada es irreversible.

Para el tratamiento del fenómeno de Raynaud se sigue la misma pauta que en adultos.

**Pronóstico y seguimiento**

La progresión de la enfermedad es más activa durante los primeros 3-5 años desde el inicio. Se considera que la presencia simultánea al inicio de velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, proteinuria y una capacidad de difusión del monóxido de carbono disminuida predice mortalidad a 5 años, mientras que la ausencia de estos 3 factores se asocia con una supervivencia superior al 90% a los 5 años.

**Esclerodermia localizada juvenil****Concepto y epidemiología**

La esclerodermia localizada o morfea es aquella en la que se afecta exclusivamente la piel. Es 10 veces más frecuente que la ES en la edad pediátrica y tiene una incidencia anual estimada de 1 a 3 casos por 100.000 niños.

**Manifestaciones clínicas**

- **Morfea circunscrita.** De progresión lenta y evolución benigna.

**CUADRO 40-2****Clasificación de las vasculitis pediátricas de EULAR/PRES****Vasculitis predominantemente de gran vaso**

- Arteritis de Takayasu

**Vasculitis predominantemente de vaso mediano**

- Poliarteritis nodosa pediátrica
- Poliarteritis cutánea
- Enfermedad de Kawasaki

**Vasculitis predominantemente de vaso pequeño**

- Granulomas
  - Granulomatosis con poliangeítis
  - Síndrome de Churg-Strauss
- No granulomas
  - Poliangeítis microscópica
  - Púrpura de Schönlein-Henoch
  - Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
  - Urticaria vasculitis hipocomplementémica

**Otras vasculitis**

- Enfermedad de Behçet
- Vasculitis secundaria a infección (incluida poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), malignidad y fármacos, incluyendo vasculitis por hipersensibilidad
- Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo
- Vasculitis aislada del sistema nervioso central
- Síndrome de Cogan
- No clasificada

**CUADRO 40-3****Criterios de clasificación de la púrpura de Schönlein-Henoch de EULAR/PRINTO/PRES**

Púrpura palpable o petequias (no relacionada con trombopenia) de predominio en extremidades inferiores y presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Dolor abdominal difuso tipo cólico con inicio agudo
- Biopsia con depósitos de IgA
- Artritis y/o artralgia
- Afectación renal: hematuria (> 5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en el sedimento de orina o  $\geq 2+$  en tira de orina) y/o proteinuria (> 0,3 g/24 h o cociente albúmina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana)

Si la púrpura tiene una distribución atípica se requiere la demostración de depósitos de IgA en la biopsia

- Morfea en placas: el pronóstico es bueno, se estabiliza o mejora en 2-3 años.
- Morfea profunda como la fascitis eosinofílica de Schulman.
- **Morfea lineal.** Es la más común en la infancia.
  - Morfea en *coup de sabre*: cuando la lesión compromete el área frontoparietal.
- **Morfea generalizada.** Se asocia con autoanticuerpos positivos e historia familiar de enfermedades autoinmunes.
- **Morfea panesclerótica.** Se da en el 1% de los pacientes.
- **Morfea mixta.** La forma más frecuente es la combinación de la morfea lineal y de la morfea en placas.

**Diagnóstico**

Es clínico, la biopsia cutánea puede confirmar si hay duda en el diagnóstico. Los ANA se detectan hasta en el 75% de los casos y son más frecuentes en la forma lineal.

**Tratamiento**

La terapia sistémica más frecuentemente utilizada es metotrexato subcutáneo (10-15 mg/m<sup>2</sup>/semana) durante al menos 1 año, asociado a corticoide (prednisona 1 mg/kg/día o metilprednisolona 20-30 mg/kg/día durante 3 días). Los casos refractarios al metotrexato han sido tratados con micofenolato mofetil con buenos resultados.

**Pronóstico y seguimiento**

Depende del subtipo, así como de la superficie, las contracturas articulares, la pérdida visual y el impacto psicológico. El tiempo medio de actividad varía entre 3-5 años.

**VASCULITIS**

Las vasculitis sistémicas primarias son muy poco frecuentes en la edad pediátrica, a excepción de la púrpura de Schönlein Henoch y la enfermedad de Kawasaki. La incidencia anual estimada en menores de 17 años es de 23 casos por 100.000. En 2005 se propusieron los criterios de clasificación preliminares para las vasculitis pediátricas. Estos criterios se validaron en la conferencia de consenso de Ankara de 2008, con el respaldo de EULAR, PRINTO y PRES. Dicha clasificación está basada en el tamaño del vaso afectado y la presencia o ausencia de granulomas (cuadro 40.2).

**Púrpura de Schönlein Henoch****Definición y epidemiología**

Es una vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños. Es la vasculitis pediátrica más frecuente, con una incidencia de al menos 135 por millón de niños. Predomina en pacientes de entre 3 y 10 años y es más frecuente en niños, con una relación varón:mujer de 1,5:1.

**Manifestaciones clínicas y pronóstico**

Es una enfermedad benigna y habitualmente autolimitada. La duración media de los síntomas es de 3 a 4 semanas y hasta un tercio de los niños tienen al menos una recurrencia. El signo característico y más frecuente es la púrpura palpable no trombopénica (96%), seguido de artralgia/artritis (64%), dolor abdominal (66%), hemorragia gastrointestinal (28%), afectación renal (39%), edema subcutáneo (42%) y orquitis (5%). Los criterios de clasificación se encuentran en el cuadro 40.3. Las lesiones de púrpura se concentran en zonas declives, como las zonas distales de extremidades inferiores y las nalgas, aunque pueden encontrarse en brazos, cara y pabellón auricular. Pueden aparecer bullas o lesiones necróticas. El síntoma gastrointestinal más frecuente es el dolor abdominal, seguido de los vómitos. Entre un 10 y un 40% de los pacientes puede presentar clínica gastrointestinal antes de la aparición de las lesiones cutáneas. La

vasculitis de la pared intestinal produce edema y hemorragias de la mucosa, que pueden dar lugar a invaginación intestinal y, en ocasiones, úlceras y perforaciones. La afectación renal tiene lugar en el 20-60% de los pacientes y determina el pronóstico a largo plazo. Habitualmente se presenta dentro de las primeras 6 semanas y en el 97% de los casos dentro de los 6 meses. La manifestación más frecuente es la hematuria microscópica, con o sin proteinuria de bajo grado, y el riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica es menor del 5%. Si se presenta como síndrome nefrótico o nefrítico, el riesgo aumenta al 19%.

### Tratamiento

La mayoría de los casos se pueden manejar con tratamiento de soporte: reposo, hidratación adecuada y analgesia. El tratamiento con corticoides estaría indicado en los casos graves de afectación gastrointestinal, renal o testicular. En la afectación renal se debe considerar el tratamiento combinado con inmunosupresores en los pacientes con clases histológicas avanzadas.

## Enfermedad de Kawasaki

### Definición y epidemiología

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de pequeño-mediano vaso, autolimitada y que ocurre predominantemente en niños de 6 meses a 5 años. La razón varón:mujer es de 1,5-2:1. La principal complicación es la afectación de las arterias coronarias. Es la causa más común de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados.

Es más frecuente en países asiáticos, la mayor incidencia se ha descrito en Japón: 239/100.000 niños menores de 4 años en el estudio realizado en 2009-2010. La incidencia descrita en Europa varía entre 5-15/100.000 niños menores de 5 años.

### Manifestaciones clínicas

La fase aguda de la EK dura unos 10-14 días y se caracteriza por fiebre alta y persistente. Las manifestaciones típicas en esta fase son las que se incluyen en los criterios de clasificación (cuadro 40.4). Es característico que los pacientes presenten una irritabilidad muy marcada. Puede haber dolor abdominal, diarrea o vómitos. Se ha descrito la hidrops de la vesícula biliar. En la fase aguda puede haber miocarditis o pericarditis y, posteriormente, formación de aneurismas coronarios. Al final de la fase aguda o ya en la fase subaguda (2-4 semanas) aparece descamación en los dedos, también puede haber artritis. Es cuando suelen aparecer los aneurismas coronarios. La VSG y las plaquetas se normalizan.

### Laboratorio

Se evidencia aumento de PCR y de VSG. Pueden aparecer anemia, leucocitosis, elevación de las transaminasas, hipoalbuminemia, hiponatremia y piuria estéril. Existe trombocitosis tras la fase inicial de la enfermedad.

### Tratamiento

Se recomienda tratamiento con AAS (50-80 mg/kg/día dividida en 4 dosis) e inmunoglobulina i.v. (dosis única a 2 g/kg en

## CUADRO 40-4

### Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki (EK)

Fiebre de  $\geq 5$  días\* y presencia de al menos 4 características principales:

- Cambios en extremidades:
    - Fase aguda: eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies
    - Fase subaguda: descamación periungueal de dedos de manos y pies
  - Exantema polimorfo
  - Inyección conjuntival bilateral no exudativa
  - Cambios en labios y mucosa oral: labios eritematosos y fisurados, lengua aframbuesada e hiperemia oral y faríngea
  - Adenopatía cervical ( $> 1,5$  cm de diámetro) habitualmente unilateral
- Exclusión de otras enfermedades con características clínicas similares

\*Los pacientes con al menos 5 días de fiebre y  $< 4$  criterios principales (Kawasaki incompleto) pueden diagnosticarse de EK cuando se detecten anomalías coronarias. En presencia de  $\geq 4$  criterios principales, se puede realizar el diagnóstico de EK el día 4 de enfermedad.

10-12 h) antes del décimo día de enfermedad, para disminuir la incidencia de aneurismas coronarios. En caso de persistir la fiebre 24-36 h después (10-20%) se debe administrar una segunda dosis de inmunoglobulina i.v. y considerar asociar corticoides. En los casos refractarios se ha utilizado infliximab y bloqueo de IL-1. Tras la fase aguda se disminuye la dosis de AAS a 3-5 mg/kg/día en dosis única diaria. Sugahara et al demostraron que en el caso de aneurismas gigantes, la combinación de warfarina con AAS reduce el riesgo de infarto de miocardio.

### Pronóstico

La EK es una vasculitis autolimitada, pero el 25% de los pacientes no tratados presenta aneurismas coronarios, que disminuyen al 4% en los tratados.

## Poliarteritis nodosa

### Definición y epidemiología

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante de arterias pequeñas y medianas, con afectación multiorgánica. Es la tercera vasculitis más frecuente en niños. El pico de inicio es a los 9 años.

### Manifestaciones clínicas

Los niños suelen presentar síntomas constitucionales como malestar, fiebre y pérdida de peso. Suele afectar a la piel con livedo reticularis, púrpura, nódulos subcutáneos dolorosos y necrosis, al músculo, los riñones y al tracto gastrointestinal. Los criterios de clasificación se detallan en el cuadro 40.5.

La asociación con la hepatitis B es menos frecuente que en adultos.

### Tratamiento

Para inducir la remisión se han de utilizar dosis altas de corticoides y ciclofosfamida. Se administra azatioprina como tratamiento de mantenimiento.

**CUADRO 40-5****Criterios de clasificación para la poliarteritis nodosa sistémica pediátrica de EULAR/PRINTO/PRES**

**Histopatología** (evidencia de vasculitis necrosante en arterias de mediano o pequeño calibre) o **alteraciones angiográficas** (aneurismas, estenosis u oclusión de arterias de pequeño o mediano calibre, no debidas a displasia fibromuscular u otras enfermedades inflamatorias; preferiblemente detectadas por angiografía convencional) más uno de los 5 siguientes criterios:

- **Afectación cutánea:** *livedo reticularis* (patrón violáceo reticulado, de distribución irregular alrededor de los lóbulos de grasa subcutánea y, a menudo, más prominente con el frío); nódulos cutáneos (nódulos dolorosos subcutáneos); infartos cutáneos superficiales (úlceras cutáneas superficiales que afectan la piel y el tejido subcutáneo superficial) u otros cambios isquémicos menores (infartos en lecho ungueal, hemorragias en astilla, necrosis del pulpejo digital); infartos cutáneos profundos (úlceras profundas que afectan el tejido subcutáneo profundo y estructuras subyacentes, necrosis/gangrena de falange digital u otro tejido periférico)
- **Mialgia o dolor muscular**
- **Hipertensión:** presión arterial sistólica/diastólica > percentil 95 para altura
- **Neuropatía periférica:** neuropatía sensitiva periférica (pérdida sensitiva en guante o calcetín) o mononeuritis múltiple motora
- **Afectación renal:** proteinuria > 0,3 g/24 h o cociente albúmina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (> 5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en el sedimento de orina o  $\geq 2+$  en tira de orina); afectación de la función renal (cálculo del filtrado glomerular por fórmula de Schwartz con resultado < 50% del normal)

**CUADRO 40-6****Criterios de clasificación para la arteritis de Takayasu pediátrica de EULAR/PRINTO/PRES**

**Alteraciones angiográficas** (convencional, TC o RM) de la aorta o sus ramas principales y arterias pulmonares mostrando aneurismas/dilatación, estrechamiento, oclusión o engrosamiento de la pared arterial no debido a displasia fibromuscular o causas similares (criterio obligatorio) más 1 de los siguientes 5 criterios:

- **Déficit de pulso o claudicación:** pérdida/disminución/asimetría de los pulsos arteriales periféricos o claudicación (dolor muscular focal inducido por actividad física)
- **Discrepancia en presión arterial:** discrepancia de > 10 mmHg en la presión sistólica de cualquiera de los 4 miembros
- **Soplos:** soplos audibles o *thrills* palpables sobre grandes arterias
- **Hipertensión:** presión arterial sistólica/diastólica > percentil 95 para altura
- **Reactantes de fase aguda:** VSG > 20 mm en la primera hora o PCR de cualquier valor superior a la normalidad (según laboratorio local)

PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Pronóstico**

Las recurrencias son menos frecuentes que en la PAN del adulto. En una encuesta multicéntrica, la mortalidad fue del 1,1%. Sin embargo, esta incluía casos de PAN cutánea, que tiene un mejor pronóstico.

**Poliarteritis nodosa cutánea**

Es una forma de PAN que afecta característicamente las arteriolas pequeñas cutáneas, las vénulas poscapilares o ambas. A menudo se asocia con infecciones estreptocócicas. Las manifestaciones cutáneas son habitualmente nódulos dolorosos y livedo reticularis. Pueden aparecer también manifestaciones osteomusculares inespecíficas como artralgias y mialgias. Algunos pacientes responden bien solo al tratamiento con AINE, mientras que la mayoría necesita tratamiento con prednisona. Aunque benigna, suele tener un curso crónico recidivante. En todo niño con diagnóstico de PAN cutánea se debe vigilar la aparición de manifestaciones sistémicas.

**Enfermedad de Takayasu**

Los criterios de clasificación se detallan en el cuadro 40.6. Al inicio puede presentarse como enfermedad inflamatoria inespecífica con fiebre. En una serie de 19 niños con arteritis de Takayasu, las manifestaciones más frecuentes de presentación fueron: cefalea (84%), dolor abdominal (37%), claudicación de extremidades (32%), fiebre (36%) y pérdida de peso (10%). Los hallazgos en la exploración física fueron hipertensión (89%), déficit de pulso (58%) y soplos arteriales (42%).

En el tratamiento de la enfermedad activa se utilizan corticoides más un fármaco de segunda línea: ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetil. Se consideran también los fármacos anti-TNF y tocilizumab. En ocasiones se precisa cirugía vascular para tratar la isquemia y la HTA resultantes de la estenosis vascular.

**Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos**

Son muy poco frecuentes en niños, con una incidencia anual de 0,24 por 100.000. La forma más frecuente es la poliangeítis granulomatosa.

La granulomatosis con poliangeítis, previamente conocida como granulomatosis de Wegener, es una vasculitis granulomatosa que afecta predominantemente a los vasos pequeños. La incidencia anual estimada en niños es de 0,1 por 100.000, con predominancia femenina. Los criterios de clasificación se detallan en el cuadro 40.7. En la cohorte más larga (65 casos), proveniente del registro ARChiVe (A Registry for Children with Vasculitis: e-entry), los síntomas constitucionales (fatiga, pérdida de peso, fiebre y malestar) fueron los más frecuentes (89%) al inicio de la enfermedad. La frecuencia de manifestaciones otorrinolaringológicas, pulmonares y renales fue del 80, 75 y 80%, respectivamente. Con menos frecuencia se afectaron el aparato osteomuscular (57%), el gastrointestinal (42%), los ojos (37%), la piel (35%) y el sistema nervioso (25%). Rottem et al describieron la estenosis subglótica como 5 veces más frecuente en la edad pediátrica que en los adultos.

El tratamiento inicial consiste en corticoides junto con ciclofosfamida o metotrexato en la enfermedad leve. Como terapia de mantenimiento se utiliza metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetil y bajas dosis de corticoides. Se puede considerar rituximab en los casos refractarios o recidivantes.

**CUADRO 40-7****Criterios de clasificación para la granulomatosis con poliangeítis pediátrica (granulomatosis de Wegener) de EULAR/PRINTO/PRES**

Al menos 3 de los 6 criterios siguientes:

- Histopatología: inflamación granulomatosa en la pared arterial o en el área peri o extravascular
- Afectación de la vía aérea superior: secreción nasal crónica purulenta o sanguinolenta o epistaxis/costras recurrentes; perforación del septo nasal o deformidad de la nariz en silla de montar; sinusitis crónica o recurrente
- Afectación laringotraqueobronquial: estenosis subglótica, traqueal o bronquial
- Afectación pulmonar: presencia de nódulos, cavidades o infiltrados fijos en la radiografía de tórax o TC torácica
- ANCA positivos: positividad para ANCA por inmunofluorescencia o ELISA (ANCA MPO/p o PR3/c)
- Afectación renal: proteinuria > 0,3 g/24 h o cociente albúmina/creatinina > 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (> 5 hematíes/campo o cilindros hemáticos en el sedimento de orina o  $\geq 2+$  en tira de orina); glomerulonefritis necrosante pauciinmune

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; TC: tomografía computarizada.

**Vasculitis primarias del sistema nervioso central**

Las vasculitis del sistema nervioso central (VSNC) pueden ser primarias o secundarias a infecciones, enfermedades del tejido conectivo, vasculitis sistémicas o neoplasias. Las vasculitis primarias del SNC se clasifican en:

- De vaso mediano-grande (con angiografía positiva). Déficit focal y/o difuso nuevamente adquirido. Se dividen en progresivas y no progresivas. En estas últimas son más frecuentes la cefalea y los déficits neurocognitivos.
- De vaso pequeño (con angiografía negativa). Pueden presentar sintomatología sistémica (fiebre, malestar, etc.), junto con cefalea, alteración neurocognitiva, cambios de comportamiento o convulsiones y déficits focales. Se ha de realizar biopsia cerebral, que muestra una vasculitis linfocítica no granulomatosa.

El reconocimiento y tratamiento precoz de las VSNC pediátricas puede cambiar significativamente el curso de esta enfermedad potencialmente devastadora.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE-towards a comprehensive management plan. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 225-33.
- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011.
- Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371: 2201-12.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
- Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 381-405.





## SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

J.D. CAÑETE CRESPILO ■ J. RAMÍREZ GARCÍA

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## FISIOPATOLOGÍA

SÍNDROMES DE FIEBRE PERIÓDICA CLÁSICOS:  
FIEBRE EPISÓDICA RECURRENTE, EXANTEMA  
CUTÁNEO Y DOLOR ABDOMINAL

Fiebre mediterránea familiar

Síndrome asociado al receptor del TNF $\alpha$ Hipergammaglobulinemia D asociada a fiebre  
periódica

## SÍNDROMES CON URTICARIA NEUTROFÍLICA

Criopirinopatías

Síndrome autoinflamatorio inducido por el frío

Síndrome de Muckle-Wells

Enfermedad multisistémica de inicio neonatal/  
síndrome infantil articular, cutáneo  
y neurológico crónico

Tratamiento

## SÍNDROMES GRANULOMATOSOS DE LA PIEL

Síndrome de Blau

SÍNDROME DE ARTRITIS PIOGÉNICA  
CON PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉSÍNDROMES CON EXANTEMA CUTÁNEO  
PUSTULOSO

Deficiencia en el antagonista del receptor de la IL-1

Síndrome de Majeed

## ENFERMEDADES POLIGÉNICAS

ENFERMEDADES CUYO CURSO SE MODIFICA  
POR LAS MUTACIONES EN LOS GENES  
DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

REUMATISMOS INFLAMATORIOS

INTERMITENTES ASOCIADOS

CON MUTACIONES EN EL GEN *MEFV*

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El término autoinflamatorio describe un grupo de entidades que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre e inflamación intensa que afectan diferentes sistemas y órganos como piel, articulaciones, intestinos y ojos. A diferencia de las enfermedades autoinmunes o infecciosas, estas entidades se caracterizan por no tener autoanticuerpos, células T autorreactivas y no haberse aislado microorganismos causales.

Las enfermedades autoinflamatorias y las autoinmunes comparten varias características: *a*) la agresión del sistema inmunológico sobre el propio organismo; *b*) son afecciones sistémicas e incluyen el sistema osteomuscular, y *c*) son enfermedades monogénicas y poligénicas. Una diferencia fundamental entre ellas es que el sistema inmune innato es el responsable del proceso inflamatorio en las enfermedades autoinflamatorias mientras que lo es el sistema inmune adaptativo en las enfermedades autoinmunes.

El descubrimiento de nuevos genes y proteínas implicados en la patogenia de las enfermedades autoinflamatorias ha permitido desarrollar tests genéticos que posibilitan el diagnóstico y el tratamiento precoz de estas entidades.

Cualquier clasificación de estas enfermedades se debe tomar como provisional, dados los constantes avances en su conocimiento. En esta revisión hemos agrupado las enfermedades monogénicas siguiendo un criterio estrictamente clínico, teniendo en cuenta los patrones de fiebre, el tipo de lesiones cutáneas y sus características clínicas (tabla 41.1).

## FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias se deben a una alteración en la regulación del sistema inmune innato, la rama evolutivamente más antigua del sistema inmune, que no requiere sensibilización previa por antígeno ni es específico. Los receptores de patrones (PRR) son cruciales en la respuesta inmune innata, pues reconocen patrones moleculares asociados con patógenos exógenos (PAMP) (productos bacterianos como muramil dipeptídico, lipopolisacáridos, etc.) y patrones moleculares asociados a daño endógeno (DAMP) o “señales de peligro” e inician una cascada de señalización intracelular que regula la transcripción de citocinas proinflamatorias vía NF $\kappa$ B. Una clase importante de PRR es la familia de receptores NOD-like (NLR). Una de las moléculas NLR, NLR3, es un

TABLA 41-1

## Clasificación de enfermedades autoinflamatorias según su patrón clínico

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Clínica
<b>Fiebres periódicas</b>				
FMF	<i>MEFV</i>	Pirina	AR	Fiebre/serositis/artritis
HIDS	<i>MVK</i>	Mevalonato cinasa	AR	Fiebre/exantema/dolor abdominal/ adenopatías cervicales
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	Receptor TNF tipo I	AD	Fiebre/paniculitis/edema orbital
<b>Criopirinopatías</b>				
FCAS	<i>NLRP3</i>	Criopirina	AD	Exantema urticariforme
MWS	<i>NLRP3</i>	Criopirina	AD	Sordera neurosensorial
CINCA	<i>NLRP3</i>	Criopirina	AD	Meningitis/sordera/artritis
<b>Síndromes granulomatosos</b>				
Síndrome de Blau	<i>CARD15/NOD2</i>	CARD15-NOD2	AD	Artritis/uveítis/exantema
<b>Enfermedades piogénicas</b>				
Síndrome PAPA	<i>PSTPIP1</i>	PSTPIP1	AD	Artritis piógena/pioderma gangrenoso
Síndrome Majeed	<i>LPIN2</i>	Lipina 2	AR	Osteomielitis/anemia/dermatosis neutrofílica
DIRA	<i>IL1RN</i>	IL1-Ra	AR	Osteomielitis/periostitis/dermatosis pustulosa

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CINCA: síndrome infantil articular, cutáneo y neurológico crónico; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de IL-1; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: hipergammaglobulinemia asociada a fiebre periódica; MVK: mevalonato cinasa; MWS: síndrome de Muckle-Wells; PAPA: síndrome de artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor de TNF $\alpha$ .

elemento crucial del inflamasoma NLRP3, un complejo molecular multiproteico responsable de la activación de la caspasa 1, que activa la IL-1 $\beta$ , una potente citocina proinflamatoria. La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias, incluyendo la fiebre mediterránea familiar (FMF), son enfermedades causadas por mutaciones de genes involucrados en estas vías inflamatorias relacionadas con los inflasomas.

El inflamasoma NLRP3 puede activarse por diferentes estímulos, tanto exógenos (PAMP) como endógenos (DAMP), como ATP, urato monosódico, asbesto, sílice, aluminio, colesterol y glucosa. Por lo tanto, este inflamasoma podría jugar un papel patogénico muy importante en enfermedades como la gota, la silicosis o la asbestosis. Numerosas enfermedades multifactoriales, como la artritis idiopática juvenil sistémica, la enfermedad de Still del adulto, el síndrome de Schnitzler o la pericarditis idiopática recurrente se consideran enfermedades autoinflamatorias, tanto por el papel relevante del inflamasoma en su patogenia como por su buena respuesta a los tratamientos anti-IL-1.

En la figura 41.1 se representan algunos de los genes y mecanismos implicados en las enfermedades autoinflamatorias. Entre ellos destaca la respuesta de estrés del retículo endoplásmico al plegamiento anómalo del receptor TNFR1.

## SÍNDROMES DE FIEBRE PERIÓDICA CLÁSICOS: FIEBRE EPISÓDICA RECURRENTE, EXANTEMA CUTÁNEO Y DOLOR ABDOMINAL

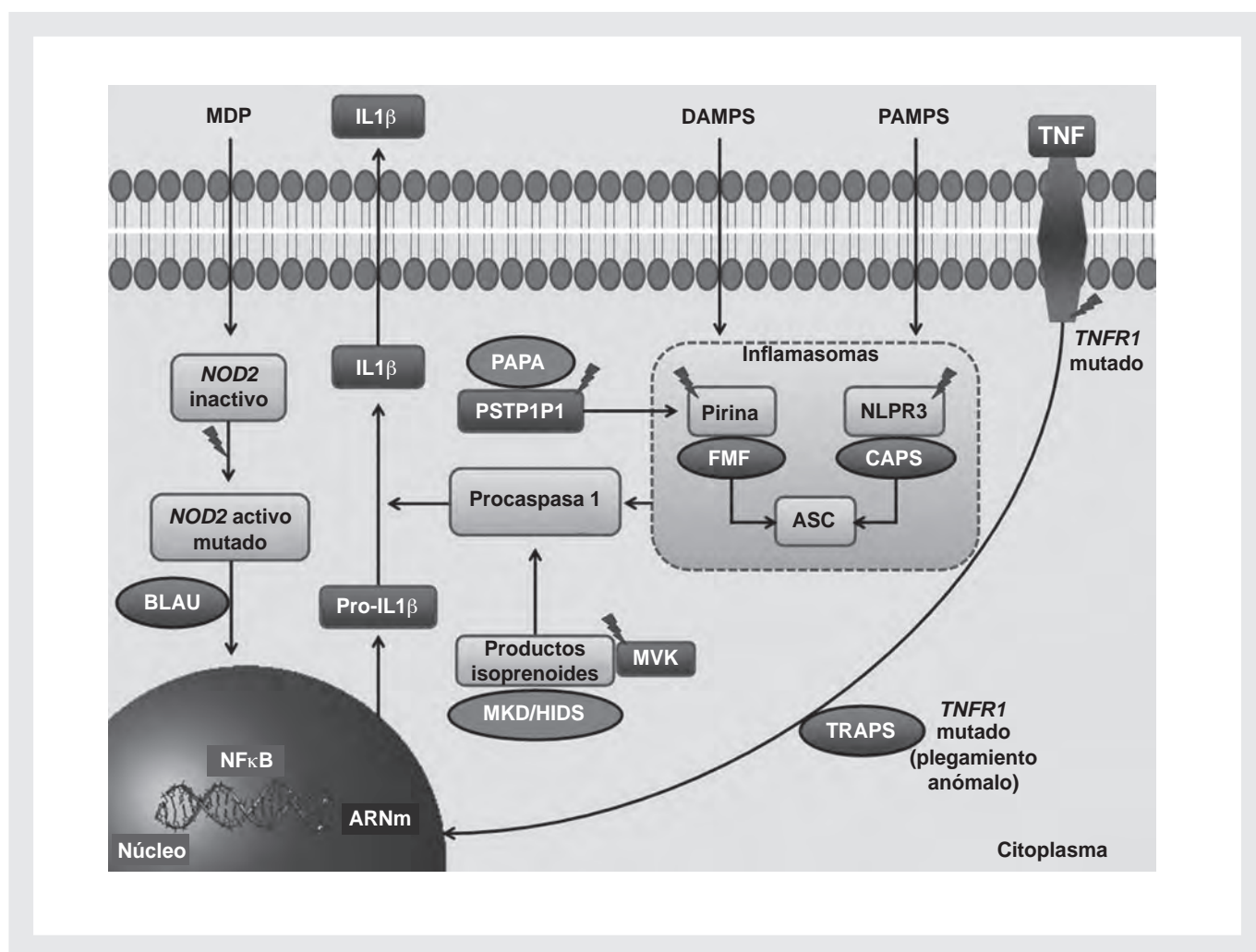
### Fiebre mediterránea familiar

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente, afecta a más de 100.000 personas en todo el mundo.

Su prevalencia es especialmente alta en poblaciones de Oriente Medio y cuenca mediterránea. Se ha descrito una prevalencia de 1:248 en poblaciones judías libias y una tasa de portadores de 1:3-1:7 en judíos norteafricanos, iraquíes, armenios y turcos. Un mayor conocimiento de las presentaciones clínicas de esta enfermedad y la disponibilidad de tests genéticos diagnósticos han permitido la identificación de múltiples casos en nuestro país durante la última década.

La FMF es una enfermedad autosómica recesiva, de penetrancia variable, producida por mutaciones en el gen *MEFV*, que codifica la proteína pirina, que forma parte del inflamasoma NLRP3. Han sido descritas hasta 50 variantes génicas patológicas durante los últimos 15 años, casi la mitad de ellas en el exón 10. Las mutaciones más frecuentes son *M694V*, *M680I*, *M694I* y *E726A*. Estas mutaciones se han asociado con un exceso de carga inflamatoria derivada de la producción excesiva de IL-1 $\beta$ .

La mayor parte de los pacientes con FMF desarrolla síntomas antes de la tercera década de la vida, que consisten en ataques recurrentes de fiebre, dolor abdominal y artritis de grandes articulaciones, con una duración media de 1 a 3 días. Estos brotes recurren periódicamente, desde 1 vez por semana hasta 1 vez por año; entre los brotes los pacientes están asintomáticos. La fiebre suele ser alta (38,5-40 °C) y se acompaña de astenia severa. Hasta en el 95% de los casos aparece dolor abdominal en el contexto de una peritonitis, lo que hace que hasta el 30-40% de estos pacientes hayan sido sometidos a laparotomía. La artritis aparece en tres cuartas partes de los pacientes, típicamente como episodios agudos dentro de los brotes, aunque hasta en un 5% se han descritos casos de artritis crónica. También se han descrito mialgias y otros cuadros de serositis, como pleuritis y pericarditis. La afectación cutánea es más variable y a menudo no está



**FIGURA 41-1** ■ Las proteínas mutadas aparecen marcadas (“rayo”) y los términos en círculos hacen referencia a las enfermedades a las que están asociadas. En el síndrome periódico asociado al receptor de TNF $\alpha$  (TRAPS), la mutación del *TNFR1* conduce a una respuesta inflamatoria alterada a través de la activación del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B). En el síndrome de Blau, la mutación en el gen *NOD2* induce también la activación del NF $\kappa$ B. En la fiebre mediterránea familiar (FMF), la mutación en el gen que codifica la pirina se asocia con el aumento de la producción de IL-1 $\beta$ . En las criopirinopatías, NLRP3 activado se oligomeriza y se une a la proteína ASC para formar, junto con la caspasa 1, el complejo denominado inflammasoma, que procesa pro-IL-1 $\beta$  a su forma activa. En el síndrome de artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné (PAPA), la proteína 1 fosfatasa prolina-serina-treonina (PTSPI1) se ha implicado a través de su unión a la pirina. En la deficiencia de mevalonato cinasa/síndrome de hiper-IgD (MKD/HIDS), un déficit en la producción de productos isoprenoides resulta en un aumento en la producción de IL-1 $\beta$ . CAPS: síndrome periódico asociado a la criopirina; DAMP: patrón molecular asociado a daño tisular; MDP: dipeptido muramil; MVK: mevalonato cinasa; PAMP: patrón molecular asociado a patógenos; TNFR1: receptor TNFR 1.

presente; la manifestación más frecuente es el eritema erisipeloide.

Aunque la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* es necesaria para un diagnóstico definitivo, se han desarrollado criterios diagnósticos clínicos que son útiles en poblaciones con alta prevalencia. En 2009 fueron publicados nuevos criterios diagnósticos clínicos con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 94%. Requieren la presencia de al menos 2 criterios dentro de los 5 siguientes: fiebre > 38 °C, dolor abdominal, dolor torácico, artritis e historia familiar de FMF.

Durante los ataques hay leucocitosis y una elevación de los reactantes de fase aguda. La amiloidosis AA es la complica-

ción más frecuente de la enfermedad, con una prevalencia que varía dependiendo del tipo de mutación y de la localización geográfica (desde el 75% en pacientes armenios hasta el 13% en turcos).

Aunque el diagnóstico es evidente en los casos con un cuadro clínico compatible y mutaciones homocigóticas del *MEFV*, se pueden presentar dificultades en la interpretación de los resultados genéticos. En pacientes homocigotos para la misma mutación asociada a la FMF, el diagnóstico está confirmado y debe iniciarse el tratamiento. Asimismo, las mutaciones patológicas heterocigotas compuestas (mutaciones asociadas a la FMF en locus diferentes en cada cromosoma) también deben

tratarse. Si una de estas variantes es de significado incierto, es necesaria una confirmación clínica del caso, especialmente con valores elevados de proteína C reactiva durante los brotes y/o proteína amiloide A sérica en períodos intercríticos. En el caso de tener solo 1 mutación patológica o 2 mutaciones de significado incierto habría que ampliar el diagnóstico diferencial a otros síndromes de fiebre periódica. Finalmente, si solo tenemos 1 mutación de significado desconocido tendríamos que considerar la FMF como improbable.

La colchicina continúa siendo el tratamiento de elección en la FMF, pudiendo inducir la remisión y/o disminuir la gravedad y frecuencia de los brotes en la mayoría de los casos. Además, la colchicina previene, retrasa y puede revertir la amiloidosis renal. En casos refractarios o en pacientes intolerantes a la colchicina, la inhibición de la interleucina (IL) 1 es una buena opción terapéutica. Anakinra, canakinumab y rilonacept han sido eficaces en varias series de pacientes refractarios a colchicina.

### Síndrome asociado al receptor del TNF $\alpha$

El síndrome asociado al receptor del TNF $\alpha$  (TRAPS) es la segunda enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Aunque se desconoce su prevalencia, su incidencia en niños en Alemania se ha estimado en 5,6 casos por 100 personas-año. Es de herencia autosómica dominante y está causada por mutaciones en el gen *TNFRSF1A*, que codifica la proteína p55 del receptor del TNF (TNFR1). Se han descrito más de 100 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Determinadas variantes que afectan a los residuos de cisteína se han asociado con un fenotipo más grave y un mayor riesgo de desarrollar amiloidosis. La hipótesis fisiopatológica más aceptada hoy día es que una oligomerización anormal o un defecto en el plegamiento de la proteína p55 conduce a una retención de esta en el retículo endoplásmico. La autofagia es el principal mecanismo de eliminación de estos complejos proteicos mal plegados. Cuando se supera la capacidad de este mecanismo aparecen señales de estrés que activan el inflammasoma, lo que explicaría la aparente paradoja de la mejor respuesta terapéutica de estos pacientes a la terapia anti-L1 que al bloqueo del TNF $\alpha$ .

Las manifestaciones clínicas suelen empezar en la infancia y adolescencia, pero se ha descrito un rango de edades que van desde 1 a 63 años. La duración media de los brotes es de 14 días, aunque pueden durar semanas. Se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre y dolor abdominal, que pueden acompañarse de pleuritis, mialgia, artralgias o artritis, exantema dérmico y edema periorbital. Las mialgias son frecuentes y se corresponden con focos de fascitis monocítica, que pueden identificarse por resonancia magnética. Los dolores son típicamente migratorios y se acompañan de un exantema que puede ser macular, edematoso o urticarial. Hasta el 50% de los pacientes tiene manifestaciones oftalmológicas como uveítis anterior o conjuntivitis y el edema periorbital es el más específico de todos ellos. Durante los episodios agudos, los reactantes de fase aguda se elevan y no llegan a normalizarse en fases intercríticas en los casos graves. La amiloidosis es la complicación más importante de la enfermedad, que ocurre

hasta en el 24% de los pacientes con mutaciones en los residuos de cisteína, por un 2% en los pacientes con mutaciones no cisteínicas.

El tratamiento con dosis altas de corticoides resulta en una respuesta excelente, que va desapareciendo con el tiempo, y son necesarias dosis cada vez más altas para controlar los ataques. El defecto genético descrito para esta enfermedad en el gen del receptor del TNF sugiere que la inhibición del TNF podría ser un buen objetivo terapéutico. De hecho, un estudio prospectivo con etanercept en 15 pacientes redujo la frecuencia y gravedad de los episodios inflamatorios. Sin embargo, otros estudios con antagonistas del TNF $\alpha$  obtienen resultados contradictorios. Como se ha comentado anteriormente, el mecanismo patogénico estaría en la activación del inflammasoma productor de IL-1, lo que explicaría los óptimos resultados conseguidos con la terapia anti-IL-1 (anakinra y canakinumab), que sería la terapia de elección.

### Hipergammaglobulinemia D asociada a fiebre periódica

La hipergammaglobulinemia D asociada a fiebre periódica (HIDS) es una enfermedad autosómica recesiva poco común causada por mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa. Esta enzima está involucrada en el metabolismo del ácido mevalónico, que participa en diferentes funciones celulares, desde la síntesis de colesterol hasta la N-glucosilación y prenilación proteica. El defecto en la prenilación proteica inicia la respuesta de estrés a la proteína mal plegada en el retículo endoplásmico, produciendo una respuesta autofágica de la organela. Esta respuesta es ineficaz y se inicia una respuesta inflamatoria intracelular a través del inflammasoma NLRP3 y la caspasa 1. De las más de 100 variantes descritas, solo un tercio se ha relacionado con fenotipos patológicos. Aunque la variante V3771 se ha encontrado en la mitad de los pacientes con HIDS, se cree que su presencia en homocigosidad se asocia con enfermedad leve o fenotipos asintomáticos. La gravedad de la enfermedad está directamente relacionada con la función residual de la proteína mutada. Así, en los fenotipos más graves, la función enzimática está por debajo del 1%.

HIDS suele aparecer en la infancia y se inicia antes de los 12 meses en el 78% de los casos y hasta el 94% por debajo de los 4 años de edad. Se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre de 2 a 7 días de duración junto con la presencia de adenopatías cervicales dolorosas. Son también frecuentes el dolor abdominal acompañado de vómitos y diarreas, las artralgias y las artritis de articulaciones grandes de miembros inferiores, así como varios tipos de exantema dérmico y úlceras orales y genitales. La esplenomegalia se ha descrito en casi la mitad de los pacientes jóvenes. A diferencia de los otros síndromes, la amiloidosis es rara.

Durante los ataques, los reactantes de fase aguda están elevados. En el pasado se utilizaban los valores elevados de ácido mevalónico en orina para confirmar el diagnóstico. En más del 90% de los pacientes los valores séricos de IgD están elevados (> 100 U/ml) y en el 80% de ellos hay una

elevación concomitante de IgA (> 260 mg/dl). Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los niños menores de 3 años de edad, las concentraciones de IgD pueden ser normales. Además, la IgD también puede estar elevada en otras enfermedades autoinflamatorias como la FMF y el TRAPS, por lo que el diagnóstico definitivo requiere la detección de las mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa. El test de *screening* genético solo está indicado en niños menores de 5 años de edad con ataques recurrentes de fiebre de menos de 14 días de duración.

La mayor parte de los tratamientos utilizados, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, colchicina y talidomida, no han resultado eficaces. Como la mevalonato cinasa juega un papel fundamental en el metabolismo del colesterol, la sinvastatina se ha utilizado en algunos casos con resultados pobres. Etanercept y anakinra han demostrado eficacia en varios casos reportados. Recientemente, anakinra y canakinumab se han utilizado en 11 pacientes con resultados óptimos (respuesta completa en 4 pacientes y parcial en 7).

## SÍNDROMES CON URTICARIA NEUTROFÍLICA

### Criopirinopatías

Las criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina hacen referencia a un continuo clínico de 3 enfermedades de herencia dominante: síndrome autoinflamatorio inducido por el frío (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) y la enfermedad multisistémica de inicio neonatal (NOMID), también llamada síndrome CINCA (síndrome crónico infantil articular, cutáneo y neurológico). Aunque tienen características clínicas comunes, el descubrimiento de su asociación con las mutaciones en el gen *NLRP3/CIAS1* fue lo que forjó el concepto de un mecanismo fisiopatológico común. Mientras que el patrón de herencia es familiar en los casos de FCAS y MWS, en el caso de NOMID/CINCA es esporádico, probablemente por la imposibilidad de reproducirse debido a la gravedad del fenotipo.

El gen *NLRP3* codifica la proteína criopirina, un componente del complejo de activación de IL-1 $\beta$ . Las mutaciones en este gen inducen la activación del inflamasoma sin la necesidad de una segunda señal (p. ej., ATP), produciendo un aumento de la producción de IL-1 $\beta$ . Se han descrito hasta 130 mutaciones asociadas a las criopirinopatías, el 90% de ellas se localizan en el exón 3.

El espectro clínico de las criopirinopatías incluye fiebre, exantema urticarial, conjuntivitis, artralgias/artritis y una marcada elevación de los reactantes de fase aguda. Histológicamente, las biopsias de piel muestran un infiltrado perivascular neutrofílico diferente del eosinófilo y linfocítico típico de la urticaria alérgica. El patrón febril de estas enfermedades varía con la gravedad de estas, que está inducida por el frío en el FCAS y autolimitada en pocas horas mientras que es persistente en los pacientes con NOMID.

### Síndrome autoinflamatorio inducido por el frío

Es la enfermedad más leve del espectro de las criopirinopatías y se caracteriza por ataques de fiebre recurrentes que aparecen tras 12 a 24 h de la exposición al frío. También son frecuentes las poliartalgias (96%), el exantema urticarial (100%), la conjuntivitis (84%), la sudoración profusa (78%), la cefalea (58%), la náusea (51%) y la sed intensa (53%). Raramente, la fiebre es la única manifestación de la enfermedad. El diagnóstico se confirma con la mutación en el gen *NLRP3*. La amiloidosis secundaria es una complicación rara de esta patología, apareciendo en menos del 2% de los casos.

### Síndrome de Muckle-Wells

Descrito en 1962 por Muckle y Wells, es un síndrome familiar que cursa con exantema urticarial, fiebre de bajo grado y poliartalgias. Los episodios recurrentes de artritis y conjuntivitis son frecuentes. Se ha descrito la presencia de cefalea, meningitis aséptica y papiledema durante los ataques graves. La hipoacusia neurosensorial es el signo clínico más específico, que lo diferencia del FCAS, y es secundario a la inflamación crónica del oído interno. Al contrario que en el FCAS, la amiloidosis es una complicación frecuente en el MWS, que aparece en el 25-33% de los pacientes. Aunque el diagnóstico definitivo exige detectar mutaciones en el gen *NLRP3*, suele ser clínico en los casos familiares de urticaria neutrofílica.

### Enfermedad multisistémica de inicio neonatal/ síndrome infantil articular, cutáneo y neurológico crónico

Es la más grave dentro del espectro clínico de las criopirinopatías y se caracteriza por fiebre continua de bajo grado, exantema cutáneo, meningitis aséptica y artropatía, y se inicia a las pocas semanas de vida. La urticaria neutrofílica aparece en casi todos los pacientes. La afectación neurológica es característica y se debe a una meningitis crónica neutrofílica aséptica. Si no se trata, la enfermedad conduce a un daño orgánico irreversible con hipoacusia, hidrocefalia, atrofia cerebral, papiledema y una *facies* típica, con prominencia frontal, aumento del perímetro cefálico y nariz ensillada. El deterioro cognitivo es multifactorial, debido al grado de inflamación del sistema nervioso central y a la atrofia cerebral. Entre un 30 y un 40% de los pacientes desarrolla deformidad articular.

Aunque el diagnóstico puede ser clínico, la presencia de mutaciones en el gen *NLRP3* es confirmatoria, aunque no imprescindible, para el inicio del tratamiento.

### Tratamiento

La inhibición de la IL-1 constituye el tratamiento estándar en las criopirinopatías. En pacientes con MWS y NOMID con daño orgánico, el tratamiento debe iniciarse con premura, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad. Actualmente están indicados 3 fármacos antagonistas de IL-1 en el tratamiento de las criopirinopatías: rilonacept, canakinumab y anakinra. Su uso se asocia con una respuesta clínica rápida, con resolución de la fiebre, el exantema y la normalización de los reactantes de fase aguda. La respuesta al tratamiento se

mantiene en el tiempo, con un seguimiento de pacientes que llega a 5 años en el caso de anakinra y 2 años en el caso de rilonacept y canakinumab.

## SÍNDROMES GRANULOMATOSOS DE LA PIEL

### Síndrome de Blau

El síndrome de Blau (SB) es un trastorno autosómico dominante poco frecuente, que se caracteriza por una inflamación granulomatosa con artritis, uveítis y exantema. La artritis es la manifestación más frecuente, generalmente en forma de poliartritis crónica simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, con evolución hacia la anquilosis. La uveítis puede ser tanto de cámara anterior como posterior y ser extremadamente grave y rebelde al tratamiento. Hay una forma no familiar que es la sarcoidosis de inicio temprano, que se produce esporádicamente por mutaciones de novo.

Aunque no hay afectación intestinal, el SB comparte con la enfermedad de Crohn el mismo gen de susceptibilidad, el dominio de reclutamiento de la caspasa, *CARD15*, también conocido como *NOD2*, que codifica un receptor intracelular de la vía de activación de NFκB. Sin embargo, las variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Crohn están dentro o cerca de la región C-terminal, en el dominio de repeticiones ricas en leucina, mientras que las variantes asociadas al SB afectan la región central del dominio NACHT de unión a nucleótidos. Parece ser que mientras las mutaciones de la enfermedad de Crohn reducen la activación de NFκB, las mutaciones del SB aumentan dicha activación.

Los AINE son poco eficaces en esta enfermedad, aunque puede haber respuesta a los corticoides. El uso de inmunosupresores (metotrexato y ciclosporina) y agentes biológicos (etanercept, infliximab y anakinra) se ha asociado con mejoría, especialmente en los casos de uveítis refractaria.

## SÍNDROME DE ARTRITIS PIOGÉNICA CON PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉ

El síndrome de artritis piogénica con pioderma gangrenoso y acné (PAPA) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína CDBP1/PSTPIPI, que interacciona con la pirina y la proteína ASC formando un complejo trimolecular que permite la activación de la caspasa.

Se caracteriza por episodios recurrentes de monoartritis u oligoartritis piogénica estéril, lesiones cutáneas purulentas y acné quístico grave. La artritis es destructiva y suele comenzar en la infancia, afectándose predominantemente hombros, codos, rodillas y tobillos, a veces después de traumatismos leves. La artritis suele asociarse a proliferación del perostio, con anquilosis en algunos casos. El líquido sinovial es de aspecto purulento, aunque los cultivos son negativos. La biopsia sinovial muestra un infiltrado polimorfonuclear.

La afectación articular suele preceder a la cutánea, que aparece en la pubertad en forma de acné quístico que afecta la cara, el tórax o la espalda, o bien de pioderma gangrenoso. Estas lesiones cutáneas son frecuentes y muy dolorosas y requieren tratamiento con analgésicos opiáceos.

El tratamiento consiste en administrar de forma precoz dosis altas de corticoides sistémicos. Los derrames sinoviales deben aspirarse o realizar un drenaje abierto e infiltrarse con corticoides. Es importante el cuidado local de las lesiones en el pioderma, así como el tratamiento analgésico adecuado. Recientemente se han comunicado casos aislados con buena respuesta a distintos inmunosupresores y agentes biológicos como talidomida, ciclosporina, etanercept, adalimumab, infliximab y anakinra. En general se considera que la inhibición de la IL-1 es más eficaz para la artritis piogénica y el bloqueo de TNFα para las manifestaciones cutáneas.

## SÍNDROMES CON EXANTEMA CUTÁNEO PUSTULOSO

### Deficiencia en el antagonista del receptor de la IL-1

La deficiencia en el antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA) es una enfermedad autosómica recesiva, descrita en 2009 y causada por mutaciones del gen *IL1RN* (9 diferentes descritas hasta el momento), que codifica la proteína antagonista del receptor de la IL-1. El defecto de función del antagonista del receptor permite una hiperactivación de la vía IL-1. Clínicamente se caracteriza por dermatitis pustulosa de inicio temprano, osteomielitis multifocal y periostitis, asociadas con elevación de los reactantes de fase aguda. La fiebre, si aparece, suele ser de bajo grado. Se han comunicado buenas respuestas al tratamiento con anakinra, con rápida resolución de los síntomas y normalización de los reactantes de fase aguda.

### Síndrome de Majeed

Enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *LPIN2*. Clínicamente se caracteriza por la tríada osteomielitis multifocal recurrente, dermatosis neutrofílica y anemia congénita. Se han comunicado buenas respuestas a los AINE, corticosteroides, IFNγ, bisfosfonatos y antagonistas del TNFα. Se han conseguido buenos resultados con anakinra y canakinumab, lo que sugiere que la IL-1 podría estar involucrada en su patogénesis.

## ENFERMEDADES POLIGÉNICAS

Hay una serie de enfermedades de las que conocemos su naturaleza autoinflamatoria, pero que no presentan un patrón hereditario monogénico. Entre este grupo de enfermedades poligénicas se encuentran entidades como la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), la gota o la enfermedad de Behçet, entre otras.

Diferentes observaciones indican que la AIJ es etiopatogénicamente diferente de las otras formas de AIJ y hay un consenso sobre el carácter autoinflamatorio de esta entidad. En realidad, la AIJ no es una enfermedad única, sino un síndrome que engloba a diferentes entidades, con una vía patogénica final común que produce la activación permanente del sistema inmune innato. La respuesta a las terapias anti-IL-1 y anti-IL-6 es la prueba más evidente de la relevancia del sistema inmune innato en estas entidades.

La gota es otra enfermedad donde el sistema inmune innato juega un papel patogénico clave. Los cristales de urato monosódico representan una “señal de peligro” que activa al inflammasoma produciendo el procesamiento y secreción de IL-1 $\beta$ , el mediador inflamatorio más importante en la gota. La liberación masiva de citocinas proinflamatorias responsables del ataque agudo se sigue de una restauración del equilibrio entre citocinas pro y antiinflamatorias, con las consiguiente resolución de los síntomas. Por lo tanto, debido a sus características clínicas, su naturaleza inflamatoria y su carácter periódico, la gota se considera una enfermedad autoinflamatoria. La buena respuesta a la colchicina y a los agentes anti-IL-1 durante los brotes agudos refuerza este concepto.

Siguiendo esta tendencia, otras patologías como la pericarditis aguda recurrente o la enfermedad de Behcet se consideran también dentro del espectro de los síndromes autoinflamatorios.

## ENFERMEDADES CUYO CURSO SE MODIFICA POR LAS MUTACIONES EN LOS GENES DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Se han publicado datos que sugieren que las mutaciones en el gen *MEFV* pueden afectar la aparición o el curso de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la vasculitis o la AIJ. Se ha

sugerido que los pacientes con artritis reumatoide y mutaciones en el gen *MEFV* tienen una enfermedad más grave.

## REUMATISMOS INFLAMATORIOS INTERMITENTES ASOCIADOS CON MUTACIONES EN EL GEN *MEFV*

Se ha comunicado la asociación de mutaciones en el gen *MEFV* con la hidrartrosis intermitente y con un subgrupo de pacientes con reumatismo palindrómico que son negativos para los anticuerpos antiproteínas citrulinadas. Estos hallazgos abren nuevas perspectivas en la fisiopatología de estos reumatismos de causa desconocida al proponer un gen de susceptibilidad o modificador del trastorno. Asimismo, si estos hallazgos se confirman en futuros estudios, podrían aportar una prueba diagnóstica y una terapia específica. Estos estudios también sugieren que los mecanismos inflamatorios básicos que se han definido en las enfermedades autoinflamatorias hereditarias pueden estar contribuyendo a la patogenia de reumatismos inflamatorios crónicos idiopáticos mucho más prevalentes.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Almeida de Jesús A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013; 147: 155-74.
- Cañete JD, Arostegui JA, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M et al. An unexpectedly high frequency of *MEFV* mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2784-8.
- Drenth JP, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
- Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1137-47.
- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 135-47.
- Sanmarti R, Cañete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 647-61.





## Sección 8

# Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

EDITOR - JOSÉ ANDRÉS ROMÁN IVORRA

### S U M A R I O C A P Í T U L O S

---

- 42 FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES
- 43 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 44 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 45 SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO
- 46 ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES
- 47 ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO. SÍNDROMES INDIFERENCIADOS
- 48 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



# FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

J.R. MANEIRO FERNÁNDEZ ■ J.J. GÓMEZ-REINO CARNOTA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### TOLERANCIA

##### Concepto

Mecanismos generales de tolerancia

#### AUTOINMUNIDAD

Concepto y características generales

Factores genéticos

Sexo

Factores ambientales

Alteraciones inmunitarias

#### MECANISMOS DE DAÑO TISULAR

Mecanismos inducidos por anticuerpos

Mecanismos inducidos por células

### IMPLICACIÓN DEL ÓRGANO DIANA EN LA AUTOINMUNIDAD

ARTRITIS REUMATOIDE

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ESCLEROSIS SISTÉMICA

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

SÍNDROME DE SJÖGREN

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario está constituido por elementos celulares y elementos humorales, cuyo principal objetivo es la defensa del organismo de agentes externos (infecciones, tóxicos) e internos (células neoplásicas). La respuesta inmunitaria implica 2 procesos: el reconocimiento del antígeno y la elaboración de una respuesta inmunitaria frente a este. Funcionalmente, el sistema inmune está integrado por 2 mecanismos de defensa: la inmunidad natural y la inmunidad adquirida.

La inmunidad natural o innata es la primera línea de defensa del organismo. Está constituida por las barreras epiteliales, elementos celulares (como macrófagos, monocitos, polimorfonucleares y las células *natural killer*) y elementos solubles como el sistema de complemento o los interferones. Esta respuesta inmune se caracteriza por carecer de especificidad y de memoria.

La inmunidad específica o adquirida es mucho más compleja que la inmunidad natural. Esta inmunidad tiene un componente humoral mediado principalmente por anticuerpos y un componente celular mediado principalmente por linfocitos T. Las características de esta respuesta son la especificidad, la diversidad y la memoria. El reconocimiento antigénico en la inmunidad adquirida se realiza mediante receptores específicos y posee, además, la capacidad de responder frente a una gran variedad de antígenos. Tras una primera exposición al antígeno

se generan células de memoria, de forma que en exposiciones sucesivas la respuesta es más intensa y rápida. Otra característica fundamental de este tipo de inmunidad es la autotolerancia, que es la capacidad de discriminar entre lo propio y lo ajeno.

Las alteraciones en la inducción o mantenimiento de la autotolerancia conducen a una respuesta inmune frente a los antígenos propios o reacción de autoinmunidad y constituyen la base del desarrollo de las enfermedades autoinmunes.

## TOLERANCIA

### Concepto

Se define tolerancia como la falta o la disminución de la respuesta inmunitaria frente a antígenos externos o internos. Se trata de un estado activo dotado de especificidad y de memoria. La tolerancia puede llevarse a cabo a nivel central durante la diferenciación de los linfocitos y se lleva a cabo en los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo). Cuando esta falla se ponen en marcha mecanismos de tolerancia periférica sobre las células maduras.

### Mecanismos generales de tolerancia

A continuación se relacionan los mecanismos para establecer la tolerancia (tabla 42.1).

TABLA 42-1

## Mecanismos de tolerancia central y periférica

Características	Linfocitos T	Linfocitos B
Principales localizaciones de inducción de tolerancia	TC: timo TP: órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios y MALT)	TC: médula ósea TP: órganos linfoides secundarios (bazo, ganglios y MALT)
Fase de la maduración sensible a la tolerancia	Linfocito T doble positivo (CD4+/CD8+)	Linfocito B inmaduro
Estímulos de inducción de tolerancia	TC: ausencia de reconocimiento de moléculas de HLA (ausencia de selección positiva) o reconocimiento de autoantígenos en el timo (selección negativa) TP: presentación antigénica, presentación por células presentadoras de antígenos carentes de coestimuladores, estímulos repetidos por antígenos propios	TC: reconocimiento de autoantígenos en la médula ósea TP: reconocimiento de antígenos sin cooperación de linfocitos T o señales de coestimulación
Principales mecanismos de tolerancia	TC: apoptosis y acción de linfocitos T reguladores TP: anergia, apoptosis y supresión	TC: apoptosis y edición del receptor TP: anergia, incapacidad para migrar a folículos linfoides o apoptosis

HLA: *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano); MALT: tejido linfoide asociado a mucosas; TC: tolerancia central; TP: tolerancia periférica.

### Delección clonal

Es el principal mecanismo de tolerancia a nivel central. La delección consiste en que las células autorreactivas, los clones que reconocen antígenos propios, son destruidas mediante apoptosis durante el proceso de maduración. Uno de los mecanismos de delección clonal es la muerte celular programada mediante la vía de las caspasas por activación del Fas-Fas ligando. Este proceso no siempre es irreversible y, en determinadas ocasiones, el linfocito podría evitar la delección mediante un nuevo proceso de reordenación de genes y expresar un nuevo receptor, proceso conocido como edición del receptor.

### Anergia clonal

Mediante este mecanismo, las células autorreactivas no responden al estímulo antigénico. Las células presentadoras de antígenos confieren estimulación antigénica al linfocito en ausencia de señal de coestimulación, necesaria para la activación de los linfocitos, por lo que este entraría en anergia y se mantendría inactivo funcionalmente de forma prolongada o irreversible. Un mecanismo implicado en el desarrollo de anergia es el reconocimiento, por parte de la molécula coestimuladora B7, de un receptor inhibitorio (la molécula CTLA4), que induce tolerancia.

### Supresión activa

Consiste en la inhibición de las células autorreactivas por medio de células reguladoras del sistema inmunitario como pueden ser los linfocitos T reguladores (CD4+ CD25+) mediante la secreción de citocinas inhibitorias como interleucina (IL) 10 o TGF- $\beta$  o bien mediante el contacto célula-célula.

### Ignorancia clonal o silencio inmunológico

Las células autorreactivas son funcionales, pero no se activan porque el antígeno les resulta inaccesible, bien porque se encuentra en baja concentración o bien porque lo impiden

barreras anatómicas. Otra posibilidad es que el antígeno no es presentado apropiadamente, por ejemplo en situaciones donde el antígeno se encuentra en células que expresan pocas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC).

## AUTOINMUNIDAD

### Concepto y características generales

La autoinmunidad se define como la pérdida o ineficacia de los mecanismos naturales de la tolerancia, de forma que se produce una respuesta inmunitaria frente a antígenos propios. En condiciones normales, los mecanismos de tolerancia no son efectivos al 100%, por lo que en individuos sanos hay pequeñas cantidades de células autorreactivas y de autoanticuerpos circulantes. Estos autoanticuerpos son generalmente de tipo IgM, de baja afinidad y no presentan capacidad de lesión tisular. Se postula que estos linfocitos autorreactivos presentan funciones homeostáticas y podrían contribuir en la defensa frente a agentes externos como infecciones. Por lo tanto, la autoinmunidad debe ser entendida como un fenómeno fisiológico. En personas susceptibles genéticamente y ante determinados factores ambientales, esta reacción autorreactiva puede ser mantenida y descontrolada, provocando daño tisular y dando lugar a una enfermedad autoinmune.

En función del órgano u órganos afectados, las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse en enfermedades autoinmunes organoespecíficas y en enfermedades autoinmunes sistémicas. Las enfermedades autoinmunes organoespecíficas se deberían a una pérdida de tolerancia a un número reducido de autoantígenos dirigidos frente a un órgano particular, sin pérdida relevante del control del sistema inmune en su conjunto. Por el contrario, las enfermedades autoinmunes sistémicas son debidas a un fallo global del sistema inmune y producidas

TABLA 42-2

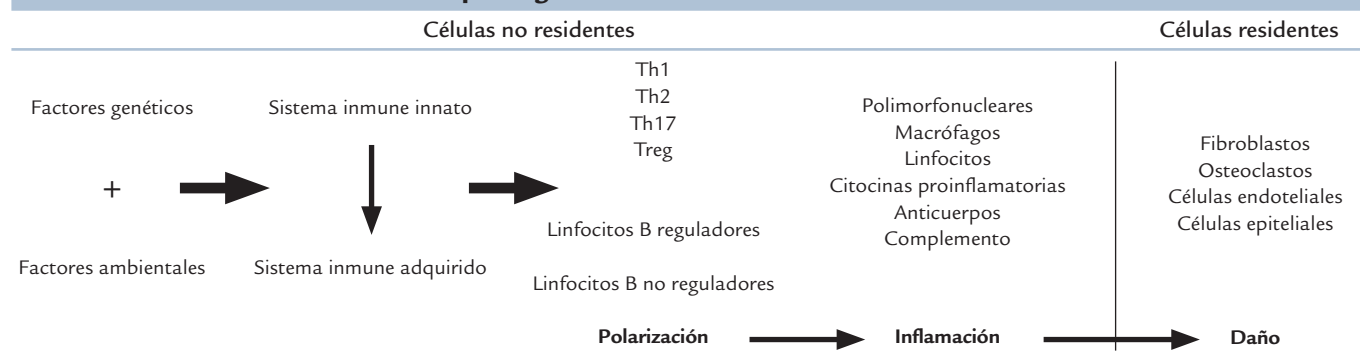
## Clasificación de las enfermedades autoinmunes de acuerdo a la localización del antígeno

Organoespecíficas		Sistémicas
<b>Enfermedad</b>	<b>Órgano</b>	LES
Enfermedad de Addison	Glándulas suprarrenales	AR
Anemia hemolítica autoinmune	Hematíes	Esclerosis sistémica
Síndrome de Goodpasture	Membranas basales (riñón y pulmón)	Miopatías inflamatorias
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroides	Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Graves	Receptor de acetilcolina	Espondilitis anquilosante
Tiroides (receptor de TSH)	Páncreas (células $\beta$ )	
Miastenia gravis		
Diabetes insulino dependiente		

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 42-3

## Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes



por autoanticuerpos no dirigidos frente a ningún órgano en particular, pudiendo afectar a varios de ellos (tabla 42.2).

Las enfermedades autoinmunes se deben entender como enfermedades multifactoriales y son el resultado de la interacción entre factores genéticos, factores ambientales y alteraciones del propio sistema inmune (tabla 42.3).

### Factores genéticos

La presencia de agregación familiar en las enfermedades autoinmunes y la mayor concordancia de estas enfermedades en gemelos monocigotos demuestran que estas enfermedades tienen una base genética. Por lo tanto, el fallo en los mecanismos de tolerancia puede estar condicionado genéticamente.

La mayoría de estas enfermedades son poligénicas y multifactoriales, es decir, es necesaria la interacción de varios genes y factores externos o ambientales para que se desarrolle la enfermedad. Sin embargo hay algunas enfermedades autoinmunes monogénicas cuyo desarrollo está condicionado por una alteración en un determinado gen. Es el caso de los síndromes linfoproliferativos autoinmunes, que se caracterizan por el desarrollo de linfadenopatías, organomegalias y fenómenos autoinmunes y que están condicionados por errores de codificación en el FAS-FAS ligando provocando fallos en la apoptosis.

De todos los genes asociados con la autoinmunidad, una de las asociaciones más estudiadas es con el MHC implica-

do en la presentación de antígenos a las células T. Estudios genéticos han demostrado que la presencia de determinados polimorfismos en el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen* —HLA—) confiere mayor riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes. De igual forma, determinados haplotipos del HLA se han asociado con la producción de autoanticuerpos. Algunos ejemplos de esta asociación es el lupus eritematoso sistémico (LES) con los alelos DR3, la artritis reumatoide (AR) con DR4 y DR1 o las espondiloartropatías con el B27 (tabla 42.4). En modelos animales se ha podido reproducir enfermedades autoinmunes mediante la manipulación de estos genes, como es el caso del HLA-B2705, que induce un enfermedad similar a la espondilitis anquilosante en ratones transgénicos. En el LES, el haplotipo HLA-DR3 se asocia con la producción de anticuerpo anti-ADN. El MHC podría influir en el desarrollo de autoinmunidad mediante el control de la selección y la activación de la célula T. Recientemente se ha sugerido que hay una asociación funcional entre los genes que codifican el MHC y el interferón tipo 1. Esta asociación está basada en el hecho de que en pacientes con LES y síndrome de Sjögren, las células presentadoras de antígenos producen grandes cantidades de interferón tipo 1 y este favorece la sobreexpresión de genes del MHC.

Estudios recientes han demostrado la relevancia de otros genes en el desarrollo de autoinmunidad. El gen *PTPN22* (*protein tyrosin phosphatase non receptor 22*) codifica para una fos-

TABLA 42-4

## Ejemplos de asociación del antígeno leucocitario humano (HLA) y enfermedades autoinmunes

Enfermedad	Alelo HLA	RR	Ratio mujer:varón
Espondilitis anquilosante	B27	87,4	0,3
Uveítis anterior aguda	B27	10	0,4
Síndrome de Goodpasture	DR2	15,9	1
Esclerosis múltiple	DR2	4,8	10
Enfermedad de Graves	DR3	3,7	8
Miastenia gravis	DR3	3	2
LES	DR3	6	15
Diabetes insulino dependiente	DR3/DR4	10	5
AR	DR4/DR1	5	3
Pénfigo vulgar	DR4	15	1
Tiroiditis de Hashimoto	DR5	3	4,5

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; RR: riesgo relativo.

fatasa específica de los linfocitos y provoca una inhibición de la activación de linfocitos T. Determinados polimorfismos de este gen, que favorecerían el escape de linfocitos T autorreactivos de los mecanismos de control de tolerancia, se han relacionado con el desarrollo de enfermedades como la diabetes insulino dependiente, el LES o la AR.

Otros genes relacionados con la autoinmunidad están implicados en el balance de citocinas y otros mediadores solubles. Es el caso del gen factor inhibidor de la migración de macrófago (*MIF*). *MIF* estimula la producción de ciclooxigenasa 2, prostaglandinas y metaloproteasas y está implicado directamente en el proceso inflamatorio. Se han descrito diversos polimorfismos en este gen que condicionan mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades autoinmunes como AR, LES, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad celíaca, entre otras. Otro ejemplo sería el gen de factor regulador de interferón de tipo 5 (*IRF5*). Determinados polimorfismos de este gen que condicionan una mayor producción de interferón de tipo 1 se han asociado con el LES, el síndrome de Sjögren y las miopatías inflamatorias y es probable que se asocie con otras enfermedades como la AR, la EII y la diabetes insulino dependiente.

### Sexo

El hecho de que las enfermedades autoinmunes sean más frecuentes en las mujeres que en los varones, con la salvedad de algunas excepciones como la espondilitis anquilosante, ha llevado a pensar que el sexo es un factor importante en el desarrollo de estas enfermedades. Se ha sugerido que los esteroides sexuales podrían ser responsables de este hecho. Esto se basaría en que, por una parte, los estrógenos estimulan la producción de inmunoglobulina G, favorecen la producción de citocinas e inhiben la inmunidad celular. Por otra parte, los andrógenos parecen favorecer la diferenciación de linfocitos T supresores.

### Factores ambientales

Como se mencionaba anteriormente, para el desarrollo de una enfermedad autoinmune es necesaria no solo una predisposición genética, sino también la influencia de factores

ambientales. Esto viene apoyado en el hecho de que algunas enfermedades autoinmunes presentan variabilidad geográfica y que la concordancia entre gemelos homocigotos no es completa. Hay varios factores ambientales que se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

### Infecciones

Las infecciones son uno de los agentes que más se ha relacionado con el desarrollo o precipitación de enfermedades autoinmunes. Hay varias teorías de cómo los agentes infecciosos podrían desencadenar una enfermedad autoinmune. Una de estas teorías es la del mimetismo molecular. La existencia de similitud entre epítomos del agente infeccioso y epítomos propios provocaría que los linfocitos reconocieran como extraños antígenos propios mediante reacción cruzada. Este mecanismo se ha implicado como desencadenante de autoinmunidad en múltiples modelos animales. Un ejemplo serían las reacciones de citotoxicidad que producen miocarditis en la fiebre reumática, como consecuencia de la reacción cruzada a antígenos de *Streptococcus pyogenes*. Otras teorías hacen referencias al hecho de que durante el proceso infeccioso podrían ser activadas y reclutadas células autorreactivas cercanas al foco de infección favoreciéndose su proliferación (proceso conocido como *bystander activation*). De igual forma, durante la infección, debido a la destrucción tisular, podrían formarse nuevos antígenos que ampliarían la respuesta inmune (proceso denominado *epitope spreading*). Modelos experimentales animales muestran este mecanismo en la encefalomielitis autoinmune, la esclerosis múltiple y la diabetes insulino dependiente.

### Hábito tabáquico

Desde hace años se conoce que el consumo de tabaco es el mayor factor de riesgo prevenible para el desarrollo de la AR, fundamentalmente para AR que presentan anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico y/o factor reumatoide positivo. También se ha relacionado con el LES y con una mayor producción de anticuerpos anti-ADN. Se ha visto que el tabaco interacciona con determinados genes del HLA confirmando mayor riesgo de desarrollo de estas enfermedades a sujetos susceptibles genéticamente. El humo del tabaco se ha asociado con el aumento

en la producción de múltiples citocinas proinflamatorias como TNF, IL-6 o IL-1, entre otras. Asimismo se ha asociado con la activación de macrófagos y células dendríticas.

### **Fármacos y tóxicos**

Son varios los ejemplos de fármacos capaces de inducir desórdenes autoinmunes o síndromes *like*. Es el caso, por ejemplo, del lupus inducido por fármacos y que se ha relacionado con varios fármacos como la hidralazina, la procainamida, los anticonvulsivos, la isoniacida, etc. Generalmente, estos desórdenes suelen desaparecer tras la suspensión del fármaco. La exposición a determinados tóxicos (como la exposición al cloruro de polivinilo) se ha asociado a cuadros esclerodermiformes. También se ha postulado una base autoinmune en el síndrome del aceite tóxico desarrollado en España a partir de 1981 tras la exposición al aceite de colza desnaturalizado, por su similitud con ciertas colagenopatías y por el desarrollo de autoanticuerpos.

### **Radiación ultravioleta**

La exposición a la radiación ultravioleta se ha relacionado con la exacerbación de ciertas enfermedades autoinmunes como el LES o las manifestaciones cutáneas en la dermatomiositis. Se ha descrito que la irradiación de células epiteliales origina apoptosis así como el desplazamiento de antígenos nucleares e intracitoplasmáticos a la membrana, permitiendo la unión de anticuerpos como los anti-SSA, anti-SSB o anti-RNP. Además, la radiación ultravioleta también induce la aparición de moléculas de adhesión, como la ICAM-1, y la producción de citocinas y otros mediadores como prostaglandina 2 e IL-10 facilitando la entrada de linfocitos en la piel. Todo ello podría favorecer la activación de la respuesta inmune, que ocasionaría la aparición de las lesiones cutáneas.

### **Alteraciones inmunitarias**

En las enfermedades autoinmunes pueden encontrarse alteraciones de los linfocitos T, B o más comúnmente en ambos.

#### ***Papel del linfocito T en la autoinmunidad***

Se considera que el fracaso de los linfocitos T es un mecanismo importante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Esto se basaría, por una parte, en la relación entre MHC y las enfermedades autoinmunes y que el papel fundamental del MHC es la presentación de antígenos a las células T y, por otra, las células T ejercen un papel importante en la regulación de la respuesta frente a antígenos peptídicos e inducen la producción de anticuerpos por las células B. La pérdida de la tolerancia central por la incapacidad o la ineficacia de las MHC de tipo II para presentar antígenos propios a concentraciones suficientes podría favorecer la proliferación de células T autorreactivas. Esto también se podría deber a la pérdida en la eficacia de los mecanismos de tolerancia periférica. Se postula que en determinadas circunstancias, como infecciones, se podrían expresar señales coestimuladoras anómalas que provocarían que el linfocito T escape del estado de anergia. De igual forma, fallos en señales inhibitorias de la señal de coestimulación (como el CTLA4) podrían favorecer el fracaso de la anergia.

Además se ha estudiado el papel específico de ciertas poblaciones de linfocitos T en las enfermedades autoinmunes. Los linfocitos T reguladores (Treg) parecen jugar un papel importante en el mantenimiento del balance entre la inmunidad y la tolerancia ejerciendo un efecto supresor sobre los linfocitos T CD4+ y sobre las células dendríticas. En ciertas enfermedades autoinmunes, como la AR y el LES, se ha visto que presentan menores proporciones de linfocitos Treg y su capacidad supresora es menor. Otras subpoblaciones como los linfocitos T $\gamma\delta$  con funciones reguladoras también se han implicado en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el LES.

Un papel importante parecen ejercer los linfocitos T colaboradores (Th), en concreto los linfocitos Th-17, con funciones principalmente proinflamatorias y relacionados con el daño tisular. Valores elevados de estos linfocitos y de IL-17 se han relacionado con enfermedades autoinmunes como la AR, el LES o el síndrome de Sjögren. Incluso en el LES y en la AR, los valores de estos linfocitos parecen relacionarse con la actividad de la enfermedad.

Por lo tanto, en las enfermedades autoinmunes parece haber un desequilibrio entre los linfocitos Treg con funciones antiinflamatorias y los linfocitos Th-17 con funciones proinflamatorias.

#### ***Papel del linfocito B en la autoinmunidad***

Existen varias alteraciones en la función y en las poblaciones de los linfocitos B que se han implicado con el desarrollo de autoinmunidad. Alteraciones en los mecanismos de tolerancia central favorecerían la proliferación de células B autorreactivas antes de que se haya iniciado la respuesta inmune. Por otro lado, la pérdida de los mecanismos de tolerancia periférica podría favorecer la selección de clones autorreactivos tras la puesta en marcha de la respuesta T dependiente. Se ha descrito la presencia en enfermedades autoinmunes de células B hiperreactivas y células con respuesta exagerada a las células T favoreciendo la producción de autoanticuerpos. En pacientes con LES se ha descrito un aumento en sangre periférica de células B de memoria capaces de activarse de forma independiente del linfocito T. También se postula que en los procesos autoinmunes se podría favorecer la maduración y diferenciación de células B a células plasmáticas mediante la acción de las células dendríticas favoreciendo la producción de anticuerpos.

#### ***Papel del sistema inmune innato en la autoinmunidad***

Las alteraciones en el sistema inmune innato y especialmente en las células dendríticas también juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la autoinmunidad. Se ha visto que estas células en las enfermedades autoinmunes presentan una mayor capacidad de presentación de antígeno y una mayor producción de interferón de tipo 1. Como se decía anteriormente, la activación de células dendríticas mediante interferón de tipo 1 tiene capacidad de activar las células B autorreactivas, lo que favorece el desarrollo de autoinmunidad humoral. Pero, además, la activación mantenida de las células dendríticas por inducción del interferón favorece la selección



TABLA 42-5

## Mecanismos de daño tisular en autoinmunidad

Mecanismo fundamental	Enfermedad	Autoantígeno	Daño
Mediadas por anticuerpos (tipo II)	Anemia hemolítica autoinmune	Grupo sanguíneo Rh	Lisis de hematíes por complemento y fagocitos, anemia
	Púrpura trombocitopénica autoinmune	Integrinas de plaquetas (CD41a)	Trombopenia, trastornos de coagulación
	Síndrome de Goodpasture	Fibras de colágeno tipo IV	Vasculitis renal y pulmonar
	Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica	Ampollas epidérmicas
	Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Hipertiroidismo
	Miastenia gravis	Receptor de acetilcolina	Fatigabilidad muscular
Mediadas por inmunocomplejos (tipo III)	LES	ADN, histonas, ribosomas	Vasculitis, nefritis, artritis
Mediadas por células (tipo IV)	AR*	Desconocido	Artritis
	Esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina	Déficits neurológicos
	Diabetes insulino dependiente	Desconocido	Destrucción de células pancreáticas, déficit de insulina

\*Mecanismo mixto mediado por componentes celulares y componente humoral (anticuerpos).

AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

de clones autorreactivos de células T, lo que favorecerá el desarrollo de autoinmunidad celular.

## MECANISMOS DE DAÑO TISULAR

Una vez que se desencadena la respuesta autoinmune, esta va a condicionar un daño frente al órgano u órganos a los que vaya dirigida dicha respuesta. Los mecanismos que ocasiona el daño tisular pueden ser mediados por anticuerpos o por células, o por la acción de ambos mecanismos (tabla 42.5).

### Mecanismos inducidos por anticuerpos

Algunas enfermedades autoinmunes se caracterizan porque el daño tisular se produce por acción directa de autoanticuerpos dirigidos frente a un antígeno o antígenos específicos. Se corresponderían con una reacción inmunológica de tipo II. Es un mecanismo general en las enfermedades autoinmunes organoespecíficas. La acción de estos anticuerpos puede ocasionar la muerte celular mediante activación de complemento, como es el caso de la anemia hemolítica autoinmune. Pueden ocasionar el fallo de receptores celulares ocasionando una inhibición de la acción como en la diabetes insulino dependiente. Por el contrario pueden favorecer una actividad incontrolada de los receptores como enfermedad de Graves-Basedow, donde autoanticuerpos selectivos frente el receptor de la TSH (hormona estimuladora del tiroides) causarían una activación incontrolada del tiroides dando lugar a hipertiroidismo. En otras ocasiones pueden coincidir varios mecanismos de acción de los autoanticuerpos como en la miastenias gravis, donde la acción de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina ocasiona daño de unión neuromuscular por activación del complemento, favorece la endocitosis y la degradación de los receptores de acetilcolina y puede bloquear directamente la acción de estos receptores.

En otras ocasiones, el mecanismo del daño tisular se produce por acción de inmunocomplejos, reacción inmunoló-

gica de tipo III. Los inmunocomplejos se forman durante la respuesta autoinmune cuando hay antígenos solubles disponibles. Con la finalidad de eliminar estos antígenos se produce la unión con anticuerpos específicos que serán aclarados por la acción celular. Cuando la formación de inmunocomplejos excede la capacidad de su aclaramiento, estos precipitan ocasionado daño tisular. Un ejemplo típico de enfermedad autoinmune causada por inmunocomplejos es el LES. La precipitación de inmunocomplejos ocasiona el daño en los vasos de pequeño tamaño dando lugar a vasculitis y daño renal. Las manifestaciones cutáneas, articulares y la glomerulonefritis son ejemplo de manifestaciones causadas por inmunocomplejos en el LES.

### Mecanismos inducidos por células

Los mecanismos de daño mediados por células son reacciones inmunológicas de tipo IV. Estas pueden ser mediadas por linfocitos T CD4+ o linfocitos T CD8+.

Las células T CD4+ pueden ocasionar daño tisular de forma directa o indirecta a través de células B autorreactivas. Estas células producen citocinas proinflamatorias capaces de inducir el daño local. Se ha implicado la acción de estas células en el proceso inflamatorio articular de la AR. Además parecen jugar un importante papel favoreciendo la producción de los anticuerpos que ocasionan el daño tisular. Se ha demostrado que las células CD4+ se encuentran infiltrando el órgano diana en enfermedades como la miastenia gravis, la enfermedad de Graves-Basedow o la diabetes insulino dependiente.

Los linfocitos CD8+ también han sido implicados en la patogenia de enfermedades autoinmunes. Estas células se han encontrado infiltrando los islotes de Langerhan en la diabetes insulino dependiente y es posible que puedan favorecer el daño inducido por autoanticuerpos. Este tipo celular también se ha relacionado en la púrpura trombocitopénica autoinmune provocando la lisis de plaquetas.

## IMPLICACIÓN DEL ÓRGANO DIANA EN LA AUTOINMUNIDAD

Además de los mecanismos anteriormente mencionados como desencadenantes de autoinmunidad, las interacciones entre el órgano diana y el sistema inmune son importantes para el desarrollo de la autorreactividad. Se postula que dicho órgano u órganos no actúan solo como diana de la autoinmunidad, sino que favorecen su mantenimiento y su propagación. En el síndrome de Sjögren, las glándulas salivales son capaces de activar el proceso inflamatorio expresando moléculas de adhesión, moléculas MHC de clase II y moléculas coestimuladoras favoreciendo el reclutamiento y la activación de los linfocitos.

En diferentes enfermedades autoinmunes se pueden encontrar infiltrados linfoides ectópicos. Aunque el rol de estos infiltrados es desconocido y no parecen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad, sí parecen contribuir al daño tisular y a la pérdida de la función. Se han descrito alteraciones en la estructura de estos centros germinales ectópicos que podrían favorecer a una menor capacidad en el aclaramiento de autoantígenos y a la selección de clones autorreactivos. En enfermedades relacionadas con determinados autoanticuerpos como anti-SSA (anti-Ro) y anti-SSB (anti-La) pueden producirse dentro de infiltrados linfocitarios y estos centros germinales ectópicos se relacionan con mayores concentraciones de autoanticuerpos.

## ARTRITIS REUMATOIDE

Se ha asociado su desarrollo con el MHC de tipo II, especialmente el DR1 y el DR4, y se ha sugerido la presencia de un epítipo compartido (secuencia de 8 aminoácidos en posición 67-74 en la cadena  $\beta$ 1 del DR) que conferiría una mayor susceptibilidad de padecer la enfermedad. Como enfermedad poligénica que es, se ha asociado también a otros genes, como el PTPN22 o el MIF. Entre los factores ambientales que parecen relacionarse en el desarrollo de AR destaca el hábito tabáquico, especialmente en formas seropositivas de la enfermedad. En la fisiopatología de AR intervienen elementos de la respuesta humoral y elementos de la respuesta celular, así como células no residentes relacionadas con la producción de citocinas y anticuerpos y células residentes responsables del daño local articular. La respuesta inflamatoria parece iniciarse a nivel de la membrana sinovial infiltrada por linfocitos T CD4+, especialmente linfocitos Th17, que producen grandes cantidades de IL-17. Esta citocina, con gran capacidad inflamatoria, favorece la activación de células residentes como los fibroblastos y otras células inflamatorias como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, aumentando la producción de otras citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 o IL-6. Las citocinas proinflamatorias actuarían como moléculas efectoras no solo favoreciendo el mantenimiento de la inflamación, sino favoreciendo también la activación de la osteoclastogénesis mediante la vía RANK-RANKL, provocando el daño articular.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES se ha relacionado con el MHC de clase II como el DR3 o el DRB1 y más recientemente con otros genes como el IRF5. Se ha postulado que la respuesta autoinmune fuera desencadenada por una infección viral, pero no se ha demostrado ningún antígeno responsable. La radiación ultravioleta es el factor ambiental que más se ha asociado con la actividad del LES. Como se mencionaba anteriormente, el consumo de ciertos fármacos también puede desarrollar *lupus-like* o favorecer la reactivación de la enfermedad. El sexo y los esteroides sexuales parecen jugar también un papel relevante en el desarrollo de esta enfermedad dado que es casi 10 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. La respuesta inmunitaria en el LES es ocasionada por anticuerpos debido a la selección de clones de células B autorreactivas por pérdida en los mecanismos de tolerancia y apoptosis, favoreciéndose la activación y la supervivencia celular. Esta proliferación de células B autorreactivas y su activación por respuestas fundamentalmente T dependientes favorece la producción de autoanticuerpos y de inmunocomplejos que ocasionan daño tisular, como en el caso de las manifestaciones cutáneas, articulares o renales.

## ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) también se ha asociado con el HLA de tipo II, y concretamente con el HLA-DRB1, pero también con otros genes relacionados con la diferenciación y activación de células T como STAT4. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes se han implicado en su desarrollo infecciones virales pero sin datos concluyentes. La exposición crónica a determinados tóxicos como pesticidas o derivados del benceno, entre otros, se ha relacionado con el desarrollo de cuadros esclerodermiformes. En la ES se producen 3 fenómenos que condicionan su fisiopatología y que son la activación del sistema inmune, la vasculopatía y la fibrosis. Tanto los linfocitos B, dada la presencia de autoanticuerpos, como sobre todo los linfocitos T parecen estar implicados en esta patología. La activación de estas células favorece la producción de citocinas proinflamatorias y factores profibróticos como el TFG- $\beta$ , que aumenta la síntesis de colágeno e inhibe la degradación de la matriz extracelular originando el proceso de fibrosis característico de la enfermedad. La producción de estos mediadores profibróticos favorecería la fibrosis de la íntima vascular y otros mediadores solubles como la endotelina o la angiotensina II, con funciones vasoconstrictoras, favorecerían la aparición del vasoespasmio y el daño endotelial.

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

En cuanto a los factores genéticos, presentan una fuerte asociación con el HLA, como el HLA-DRB1. La presencia del anticuerpo anti-Jo1 se asocia con HLA-DR3. Algunas formas de miopatía inflamatoria presentan variabilidad estacional, como el síndrome antisintetasa durante la primera parte del año o el anti-SRP en la última parte, lo que podría sugerir una

asociación con infecciones. Se han realizado modelos animales con picornavirus, coxsackie 131 y virus-221A de la encefalomiocarditis. La exposición a la radiación ultravioleta también se ha relacionado con la actividad de la enfermedad en las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis. La polimiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión son enfermedades mediadas por linfocitos T citotóxicos (CD8+) y se corresponden con una respuesta celular mediada por el MHC de tipo I, que ocasionaría el daño muscular mediante la liberación de perforinas, provocando la lisis de las fibras musculares. Por el contrario, la dermatomiositis se corresponde con una enfermedad con mecanismo humoral dirigido frente al endotelio vascular. Mediante la activación de complemento con formación del complejo de ataque a la membrana (C5b-C9) que se deposita en el endotelio vascular se favorece la destrucción de haces de fibras musculares perivasculares por hipoperfusión, isquemia y necrosis.

## SÍNDROME DE SJÖGREN

Se ha relacionado con el HLA-DR3 y el DR5 pero también con otros genes como el IRF5. También se ha sugerido que el

desencadenante de la respuesta autoinmune pudiera ser una infección viral, pero esto no ha sido demostrado. Se ha observado una sobreexpresión de moléculas del HLA de tipo II en las células epiteliales de las glándulas salivales como posible origen del proceso autoinmune. Esto favorecería la activación de linfocitos T CD4+ mediante la presentación antigénica y, por lo tanto, la producción de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas serían responsables de la inhibición de acetilcolina, provocando el síndrome seco así como la activación mono y policlonal de linfocitos B, que ocasionan la hipergammaglobulinemia y la producción de anticuerpos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Luning Prak ET, Monestier M, Eisenberg RA. B cell receptor editing in tolerance and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1217: 96-121.
- Singh RP, Waldron RT, Hahn BH. Genes, tolerance and systemic autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 664-9.
- Su D, Shen M, Li X, Sun L. Roles of  $\gamma\delta$  T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 985753.
- Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 85-95.
- Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819-31.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

I. VILLA BLANCO ■ J. CALVO ALÉN

## CONTENIDO

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

Bases genéticas

Células dendríticas plasmocitoides. La firma del interferón

Neutrófilos y NETosis

Célula B

Célula T

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

Manifestaciones generales

Manifestaciones cutáneas

Manifestaciones osteomusculares

Nefropatía lúpica

Manifestaciones del aparato respiratorio

Manifestaciones cardíacas

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Manifestaciones hematológicas

Manifestaciones del aparato digestivo

Hallazgos inmunológicos

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

## TRATAMIENTO

Tratamiento de la afectación cutánea

Tratamiento de las manifestaciones articulares

Tratamiento de la nefropatía lúpica

Tratamiento de las manifestaciones

cardiopulmonares

Tratamiento de las manifestaciones

neuropsiquiátricas

Tratamiento de las manifestaciones

hematológicas

Tratamiento de las manifestaciones del aparato digestivo

Terapias biológicas

Medidas complementarias

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## EPIDEMIOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede aparecer a cualquier edad, pero en la mayor parte de los pacientes se inicia entre los 15 y los 40 años, con un predominio femenino de 9:1. La enfermedad aparece antes de los 15 años en un 10-15% de los casos y en un porcentaje similar por encima de los 50-55 años. La edad de inicio de los síntomas puede modificar las características clínicas e inmunológicas de los pacientes. En pacientes con edad de inicio por debajo de los 15 años la relación mujer/varón es de 7:1 y habitualmente padecen formas más graves de la enfermedad, principalmente nefropatía, afectación neurológica y trombopenia. En el LES de inicio tardío (por encima de los 50-55 años) también se reduce el predominio femenino con una relación entre sexos de 4-6:1 debido probablemente a la aparición de la menopausia y la consiguiente disminución en la producción de estrógenos. Estudios

multiétnicos han mostrado una mayor frecuencia de lupus de inicio tardío en personas de raza caucásica y las manifestaciones clínicas predominantes son la artritis, el síndrome de Sjögren, la serositis y la afectación pulmonar

La incidencia y prevalencia del LES está influenciada por la edad, el sexo o la procedencia étnica de la población estudiada. La incidencia global varía entre 1-10 casos por 100.000 habitantes y año. En Europa, la tasa abarca desde los 2,2 nuevos casos en España a los 5 en Francia, mientras que en Estados Unidos se presentan de 0,7 a 7,2 nuevos casos, debido principalmente a las diferencias étnicas poblacionales. La tasa de prevalencia real es difícil de establecer porque varía sustancialmente según las comunidades étnicas que se consideren. En Europa se han reportado tasas desde los 25 casos por 100.000 habitantes de Irlanda, a los 40 en Francia y 91 en España. En Estados Unidos se han comunicado cifras de entre 7 y 253 casos por 100.000 habitantes dependiendo de variables como la metodología uti-

lizada, el sexo o la etnicidad. El LES se ha descrito en todos los continentes, es raro en África, pero, curiosamente, común entre descendientes de africanos asentados en otras partes del mundo, y es especialmente relevante en el área caribeña y Estados Unidos. Las tasas de incidencia y prevalencia son 2-3 veces más altas entre población con ascendencia africana o asiática que entre caucásicos, y las tasas más altas se observan entre nativos norteamericanos y aborígenes australianos. Igualmente, la etnicidad también se asocia a diferencias en el curso clínico de la enfermedad, y los pacientes de origen afroamericano, latinoamericano y orientales presentan formas más graves con mayor afectación renal y una morbimortalidad aumentada. Se debe tener en cuenta que países o grupos sociales con peores condiciones socioeconómicas tienen un acceso más difícil a la sanidad y, por consiguiente, a tratamientos específicos, por lo que independientemente del origen étnico de los pacientes, las condiciones sociales y económicas pueden condicionar la presentación clínica y el pronóstico del LES.

## ETIOPATOGENIA

A pesar de los avances que se han producido, la etiopatogenia del LES continúa sin estar totalmente aclarada. Al igual que ocurre en otro tipo de patologías autoinmunes, en el LES parece claro que algún factor ambiental (probablemente más de uno) actuando sobre individuos genéticamente predispuestos es capaz de desencadenar la enfermedad. Se ha especulado mucho sobre la posibilidad de que este agente (o agentes) inductor sea algún tipo de microorganismo (fundamentalmente virus), pero no hay nada demostrado al respecto. No obstante, sí se conoce que factores ambientales o exógenos al sistema inmune como la exposición a la luz solar, el fumar o los estrógenos se asocian con la enfermedad, así como con la gravedad de algunas de sus manifestaciones. Si estos agentes son realmente factores etiológicos o únicamente tienen un papel facilitador de la enfermedad no se conoce con exactitud. Puesta en marcha la enfermedad, el resultado final es la hiperproducción de autoanticuerpos frente a numerosos autoantígenos. Los principales mecanismos lesionales en esta enfermedad vendrán mediados por estos autoanticuerpos. Estos pueden reaccionar frente a determinadas dianas tisulares provocando daño directo mediante fijación del complemento o reacciones de citotoxicidad mediadas por anticuerpos. Por otro lado, esta gran carga de anticuerpos dirigidos frente a diversos antígenos puede formar inmunocomplejos que, al depositarse en diversos tejidos, pueden provocar una reacción inflamatoria y una lesión tisular secundaria.

A continuación se resumen las bases genéticas y las alteraciones fenotípicas y funcionales documentadas en los pacientes con LES de las diferentes subpoblaciones celulares (del sistema inmune innato) que intervienen en el desarrollo etiopatogénico de la enfermedad.

### Bases genéticas

Estudios de agregación familiar en el LES han demostrado claramente la relevancia de la predisposición genética en esta

enfermedad. Asimismo se ha visto cómo la concordancia en la aparición de LES entre gemelos univitelinos varía entre el 25 y el 59%, mientras que en los bivitelinos solo alcanza el 5%, subrayando la influencia de la carga genética en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, las bases genéticas de esta enfermedad son complejas debido a diversas circunstancias, como: el gran número de genes implicados; la magnitud del efecto de cada gen de forma individual, que es pequeña, requiriéndose para llegar a un determinado umbral para el desarrollo de la enfermedad de la interacción o del efecto aditivo de varios genes; las modificaciones epigenéticas, como los grados de metilación del ácido nucleico, que cada vez parecen tener más relevancia, o las importantes diferencias que se observan en los tipos de genes asociados según se estudien diferentes comunidades étnicas, dificultando llegar a principios generalizables.

En los últimos años, los estudios de asociación genética se han multiplicado con la aplicación de las técnicas de asociación de genoma ampliado (Genome Wide Association), el desciframiento del genoma humano (proyecto HAP-MAP) y el desarrollo de estudios colaborativos y consorcios de estudios genéticos que han permitido realizar estudios con gran número de muestras. Se ha descrito un gran número de asociaciones genéticas, aunque muchas de ellas no han sido replicadas y probablemente, en muchos casos, el efecto real del gen identificado sobre la predisposición a padecer la enfermedad sea casi irrelevante. Entre las asociaciones más relevantes destacan las realizadas con genes de la región HLA (*human leukocyte antigen*), y específicamente con los que codifican moléculas de clase II como el *DRB1\*0301 (DR3)*, el *HLA-DRB1\*1503* y el *HLA-DRB1\*1501 (DR2)* en caucásicos; el *DRB1\*1501* en orientales, o el *HLA-DRB1\*08* en hispanos. En esta misma región génica, también se encuentran los genes del C4 y C2, cuyas deficiencias se asocian al desarrollo de LES. Fuera de esta región se han reportado asociaciones con otros numerosos genes, que se pueden agrupar en 3 grandes grupos: genes relacionados con el aclaramiento y procesamiento de inmunocomplejos (C1q, *mannose binding lectin [MBL]*, genes de la familia del receptor FC de las inmunoglobulinas, FcγR [FcγRI, FcγRII y FcγRIII], PCR o el de la integrina alpha M [ITGAM]), genes relacionados con la señalización TLR/interferón alfa (INFα) (IFF5, STAT4, TREX1, TNFAIP3 y TNIP1, IRAK-MECP2) y genes relacionados con la transducción de la señal inmune en las células T y B (PDCD1, PTPN22, IL-10, TNFSF4, BLK, BANK1, LYN o ETS1).

### Células dendríticas plasmocitoides. La firma del interferón

Las células dendríticas plasmocitoides (CDP) son una pequeña población de células mononucleares circulantes, que se caracterizan por su alta producción de INFα, vital para la defensa antiviral. En los últimos años se ha demostrado la asociación de valores altos de INFα con diversas enfermedades autoinmunes sistémicas y especialmente con el LES. En esta enfermedad se ha visto una clara asociación entre la actividad clínica, los valores de INFα y la activación de una serie de

genes dependientes de la acción de dicho interferón. Es precisamente a este patrón de activación génica de genes INF $\alpha$  dependientes lo que se le ha denominado firma del INF $\alpha$ . Esta firma se ha encontrado asociada a diversas enfermedades autoinmunes como al síndrome de Sjögren o en algunos subgrupos de pacientes con artritis reumatoide (AR), pero donde su asociación se ha visto de forma más fehaciente ha sido en el LES. El INF $\alpha$  tiene efectos de estimulación de la respuesta inmunitaria como el aumento en la expresión de moléculas HLA de clase I así como de diversas quimiocinas y de sus receptores, activación y aumento de la supervivencia de los linfocitos T, inhibición del desarrollo de células T reguladoras o la inducción del cambio de isotipo y formación de células plasmáticas en la célula B. Además tiene diversos efectos en el endotelio vascular que favorecen el desarrollo de aterosclerosis. Todas estas acciones justifican que pueda tener un papel central en la patogénesis del LES. La principal fuente de producción de INF $\alpha$  son las CDP. Estas células se activan a través de los denominados *toll-like receptors* (TLR) y especialmente los TLR 7 y 9, que están localizados intracitoplasmáticamente en el retículo endoplásmico. Uno de los principales factores de estimulación es el material nucleico (ARN y ADN), que puede ser exógeno (de origen viral fundamentalmente) o endógeno proveniente de células apoptóticas. En este último caso, el material nucleico puede unirse a anticuerpos anti-ARN o ADN y estos complejos fijarse a la superficie de estas células a través de los receptores Fc $\gamma$  IIa, sufriendo un proceso de endocitosis para pasar al citoplasma e interactuar con los TLR. Alternativamente, el material nucleico puede ser protegido de su degradación y ayudado a pasar la membrana citoplasmática de estas células por antimicrobianos endógenos como el LL37, que son producidas por neutrófilos y macrófagos. Estos mecanismos de producción de INF $\alpha$  son fisiológicos, pero en los pacientes con LES están aumentados. El porqué se produce esto, probablemente se debe a varias causas. En primer lugar, en los pacientes con LES se ha descrito un aumento en la apoptosis y, por tanto, de material nucleico endógeno ofertado. En segundo lugar, el fondo genético de muchos pacientes puede asociarse a una producción aumentada de INF $\alpha$ . Así, diversos polimorfismos de determinados genes (*IRF5*, *TLR7* o *STAT4*) asociados al LES presentan alelos de riesgo en este sentido. Finalmente, en el LES falla la retroinhibición fisiológica que ejercen las células *natural killer*, inducidas por los macrófagos, sobre las CDP debido a que la inducción macrofágica es deficitaria.

### Neutrófilos y NETosis

Al igual que ha ocurrido con otra subpoblación celular del sistema inmune innato, como las CDP, los neutrófilos han recibido, recientemente, una especial atención sobre su implicación patogénica en el LES. Diversos estudios han señalado que los neutrófilos de los pacientes con LES presentan algunas características especiales en comparación con controles sanos, como una disminución de su capacidad fagocítica, que podría estar en relación con una peor eliminación de material apoptótico o una mayor capacidad de agregación y activación

intravascular. Asimismo se ha observado que en los pacientes con LES se detecta en sangre periférica una mayor cantidad de formas relativamente inmaduras de neutrófilos, que por su menor densidad se denominan "*low density granulocytes*" que, aunque deficientes en algunas funciones, tienen un fenotipo proinflamatorio con mayor capacidad de producir daño endotelial. También es conocido desde hace tiempo que los neutrófilos participan en el daño tisular en esta enfermedad, como lo demuestran hechos como el hallazgo de infiltración neutrofílica en las lesiones glomerulares de la nefritis lúpica o en algunos tipos de lesiones cutáneas, la prevención de la lesión glomerular en modelos animales depleccionados de neutrófilos o que la concentración urinaria de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo, producto de degradación de los neutrófilos, sea un marcador de actividad de la nefritis lúpica. Más recientemente ha sido la descripción del fenómeno de NETosis y su implicación patogénica en el LES. La NETosis es una función fisiológica de los neutrófilos por la cual sufren un fenómeno de muerte celular que se acompaña de la extrusión extracitoplasmática de material cromatínico acompañado de proteínas neutrofílicas, algunas con capacidad antimicrobiana natural como el LL37. Este material forma una especie de red que puede atrapar a determinados microorganismos y destruirlos, y es una primera línea de defensa frente a determinadas infecciones. Este fenómeno está sujeto a diversos controles debido a la toxicidad que puede presentar frente a diversas estructuras como el endotelio vascular. Diversas enzimas, principalmente la DNasa I, digieren este material para eliminarlo de la circulación. En los pacientes con LES, al menos en un subgrupo de ellos, se ha demostrado que hay un déficit en la eliminación de este material. Esto se debe a diversos factores como la producción de anticuerpos anti-DNasa que bloquean su actividad o la presencia de protectores del material de NETosis como anticuerpos anti ese material, la LL37 o fracciones del complemento como el C1q, que hacen funciones de escudo frente a la actividad enzimática de la DNasa. La persistencia estable de este material en sangre, que se correlaciona con actividad lúpica e hipocomplementemia, permite que sirva de estímulo para las CDP. De hecho se piensa que es muy posible que sea la NETosis la principal fuente, más que la apoptosis, de material nucleico extracelular estimulador de esta subpoblación celular. Como se ha señalado, la estimulación de las CDP conduce a la producción de INF $\alpha$  que, además de sus efectos proinflamatorios, induce un aumento de la activación neutrofílica y del fenómeno de NETosis creando un circuito de retroalimentación positiva.

### Célula B

El linfocito B es una de las células nucleares del sistema inmune adaptativo. Las células B del adulto son producidas en la médula ósea en forma de células pro-B y durante su ontogenia y final diferenciación en células plasmáticas van migrando a diferentes compartimientos tisulares (sangre periférica, órganos linfoides secundarios, etc.) y se pueden diferenciar diversas subpoblaciones linfocitarias B (pro-B, pre-B, célula B inmadura, transicional, *naïve*, plasmablasto, célula plasmática

y célula B memoria), que se pueden diferenciar en función de los cambios que se producen en su receptor de membrana y de diversos marcadores de superficie. Su función más característica es la diferenciación final a células plasmáticas y la producción de anticuerpos, tanto de forma T independiente (sin la colaboración del linfocito T) o más específicamente dependiente de la interacción con dicho linfocito. Adicionalmente, la célula B aglutina otra serie de funciones no menos relevantes como: formación de centros germinales (lugar de génesis de las células plasmáticas), presentación antigénica a la célula T (esta forma de presentación antigénica podría ser especialmente relevante en autoinmunidad), transferencia de antígenos a las células presentadoras de antígeno “profesionales” (células dendríticas y macrófagos), expansión epitópica en la respuesta inmune y secreción de diversos tipos de citocinas y quimiocinas que participan en la repuesta inmunoinflamatoria. Dentro del repertorio natural de la célula B se encuentran diversos clones de células autorreactivas, que con el fin de mantener la tolerancia inmunológica serán inutilizadas mediante diversos mecanismos como la delección clonal, la inducción de anergia o la edición del receptor (probablemente el mecanismo más importante y que consiste en la inducción de un cambio en la especificidad de este, que pasa de autorreactivo a no autorreactivo mediante reordenamientos en el ADN génico). Fallos en estos mecanismos debidos a diversas circunstancias pueden conducir al desarrollo de enfermedad autoinmune. Entre estas situaciones que potencialmente pueden romper la tolerancia se podrían citar: similitud molecular con antígenos exógenos que induzcan respuesta a antígenos propios, presencia de autoantígenos con modificaciones postraslacionales o autoantígenos escondidos (crípticos) que son erróneamente interpretados como exógenos, elevación de ciertos factores solubles como el BAFF/BLyS o el INF $\alpha$ , que pueden expandir ciertas subpoblaciones linfocitarias, alteraciones o defectos en el procesamiento antigénico, señalización de la célula B o en el proceso de edición del receptor B o fallos en la regulación por parte de la célula T (células T-reg).

Han sido muy numerosos los estudios que han abordado de forma específica en el LES las alteraciones que se observan en los linfocitos B y sería muy complejo analizarlos en profundidad. En conjunto se puede afirmar que esta enfermedad se caracteriza a este nivel por una hiperactividad marcada de esta estirpe linfocitaria y que, aunque no conocemos con exactitud la causa (o causas) original que lo provoca, probablemente esto se deba a una alteración de la cooperación con la célula T (aumento de la estimulación o fallo en la regulación), a determinadas alteraciones en el perfil citocínico del medio (p. ej., elevaciones de BAFF/BLyS o INF $\alpha$ ) y/o a una predisposición genética. Específicamente, en el LES se han detectado las siguientes alteraciones de los linfocitos B: alteraciones en la edición de receptor y en la delección clonal, anormalidades en la señalización intracelular, las ya comentadas elevaciones de ciertas citocinas como BAFF/BLyS o INF $\alpha$  u otras como interleucina (IL) 6, elevación de ciertas subpoblaciones linfocitarias como: plasmablastos, células plasmáticas, células transicionales o células pregerminales CD38+ o alteraciones en determinadas

proteínas de superficie, como aumento de expresión de ciertas moléculas de coestimulación (CD80/86, CD40L) o disminución del receptor del complemento CR2. Todas estas alteraciones, ya sean primarias o secundarias, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad lúpica y a proporcionar vías de retroalimentación positiva que mantengan la cronicidad de esta.

### Célula T

El linfocito T tiene un papel central en la respuesta inmune y, por tanto, es razonable pensar que también debe tener un papel relevante en una patología autoinmune como el LES. En los diferentes estudios que se han realizado, centrados en el funcionalismo de la célula T, tanto en pacientes con LES como en modelos animales, se han identificado una serie de alteraciones que se pueden agrupar en 3 niveles diferentes: alteraciones de las vías de señalización intracelular, anormalidades funcionales de ciertos factores de transcripción y, finalmente, alteraciones en el control epigenético, como hipometilación del ADN o acetilación de las histonas. Estas anormalidades observadas en el contexto del LES son bastantes complejas y en algún caso paradójicas, pero globalmente confluyen en producir una distorsión del patrón de expresión génica en estas células. Este defecto puede ser primariamente mediado por cualquiera de los tipos de alteraciones que se han mencionado, pero finalmente conduce a una alteración fenotípica y funcional de la célula T creándose un círculo vicioso en el que alteraciones de señalización inducen una expresión génica anormal que, a su vez, puede provocar mayores anormalidades en las vías de señalización.

Al margen de los mecanismos moleculares íntimos que operan en el LES en la célula T, de una forma global, se puede decir que, finalmente, conducen a que el umbral de activación de estas células descienda y que, por tanto, puedan tener una respuesta anómala ante determinados estímulos y en un contexto que pueda ser considerado como facilitador (fondo genético, microambiente citocínico proinflamatorio, etc.). Así, se han documentado, en pacientes lúpicos frente a controles sanos, incrementos de la producción de INF $\gamma$  e IL-17, citocinas proinflamatorias procedentes de las subpoblaciones linfocitarias facilitadoras de la respuesta inmune como las CD4 TH1 y TH17, respectivamente. Con respecto a otras subpoblaciones linfocitarias T se han descrito alteraciones funcionales en las células T-reg, probablemente mediadas por el déficit en la producción de IL-2 típico de esta enfermedad, hiperactividad y defectos en la citotoxicidad en las células CD8, que pudiera limitar su capacidad para lisar células B autorreactivas y expansión de células T doble negativas cuyo significado es todavía incierto.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

El espectro de las manifestaciones clínicas y de laboratorio en el LES varía desde síntomas y parámetros característicos, que en ocasiones pueden ser diagnósticos, hasta hallazgos inespecíficos comunes a otras enfermedades.

## Manifestaciones generales

Los síntomas generales de la enfermedad como fiebre, anorexia, astenia, fatiga y pérdida de peso se deben tanto a la base inflamatoria del LES como a las complicaciones secundarias a la afectación específica de cada órgano o aparato. Son habituales al inicio de la enfermedad, bien de forma única o asociados a otra clínica más específica, y en pacientes con lupus de inicio tardío por encima de los 50 años.

La fiebre se ha observado como síntoma inicial en el 35-40% de los pacientes. En todos los casos se debe excluir una infección intercurrente así como la existencia de un brote o actividad de la enfermedad. La pérdida de peso y la anorexia suelen ir ligadas a un estado de actividad de la enfermedad o a una infección que ocasionan malestar general y una menor ingesta de alimentos. La astenia y la fatiga son difíciles de definir. Con el término astenia nos referimos a la sensación de cansancio o falta de fuerzas o energías suficientes para el desarrollo de una actividad, que está presente antes de iniciarla y que no se recupera con el reposo. Se define fatiga fácil al cansancio que aparece con pequeños esfuerzos de forma desproporcionada, el cual no está presente al iniciar la actividad, y se recupera con el reposo. Tanto la astenia como la fatiga fácil están presentes en un 80% de los pacientes durante algún momento de la evolución de la enfermedad, pudiendo asociarse a cuadros depresivos o fibromiálgicos. No siempre se correlacionan con la actividad del LES, son poco específicos y no forman parte de ningún criterio de LES. Sin embargo, en muchos pacientes representan el problema más incapacitante y principal motivo de consulta, condicionando una sensación de no curación. El ejercicio físico regular y una buena información al paciente ayudan a disminuir su intensidad.

## Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas en el LES se pueden dividir en 2 grandes grupos: lesiones específicas, que muestran una dermatitis en la interfase (alteraciones en la unión dermoepidérmica), e inespecíficas, que no asocian dicha dermatitis y que suelen aparecer durante la evolución de la enfermedad. Las lesiones específicas, a su vez, se dividen en 3 grandes grupos:

- *Lupus eritematoso cutáneo crónico*. Engloba lesiones crónicas que tienden a dejar algún tipo de cicatriz cuando curan. La variante más común es el lupus eritematoso discoide (localizado —con buen pronóstico—, generalizado —donde solo un 10% tendrá enfermedad inactiva— y palmoplantar). Otras formas menos comunes son el lupus hipertrófico o verrugoso, el lupus tumidus, la paniculitis lobulillar lúpica, el lupus mucoso, la perniosis lúpica y la superposición entre lupus discoide/lichen plano. Ha sido incluido dentro de los nuevos criterios SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de LES, aunque solo entre un 5-10% cumplirá criterios, en general los pacientes con lupus discoide generalizado.
- *Lupus eritematoso cutáneo subagudo*. Alrededor de un 50% de los pacientes cumplirá criterios de LES, aunque

solo un 10% presentará afectación renal o neurológica. Se caracteriza por brotes recurrentes, desencadenados por luz solar, de lesiones maculopapulosas, eritematosas, que afectan escote, cuello, espalda y dorso de brazo, antebrazo y mano (respetando nudillos). Evoluciona hacia una forma anular o papuloescamosa y cura sin dejar atrofia o cicatriz. En un 70% de los casos asocia anticuerpos anti-Ro y anti-La.

- *Lupus eritematoso cutáneo agudo*. Corresponde al clásico exantema malar, inflamatorio, fotosensible, en alas de mariposa y no cicatricial. En la última clasificación también se incluye el lupus bulloso, la necrosis epidérmica tóxica, el exantema maculopapular y el exantema fotosensible. Constituye una manifestación más sin repercusión clínica dentro de pacientes con afectación sistémica.

Dentro de las manifestaciones inespecíficas se incluyen: la vasculitis leucocitoclástica, la vasculitis livedoide y las lesiones tipo enfermedad de Degos, la livedo reticularis, el fenómeno de Raynaud y la cutis laxa, entre otras.

La alopecia no cicatricial es frecuente, difusa, de evolución transitoria, reversible y suele aparecer tras una cirugía mayor, infecciones o embarazo. Ha sido incluida como un criterio independiente dentro de la nueva clasificación de LES.

## Manifestaciones osteomusculares

La afectación osteomuscular es la sintomatología más frecuente del LES. Cualquier zona puede verse afectada: articulaciones, hueso, partes blandas periarticulares y músculos.

La clínica articular varía desde simples artralgias hasta una artritis deformante, en ocasiones erosiva. La artritis se diagnostica en un 69-95% de los pacientes con LES. Se presenta en cerca de un 80% de los casos en el momento del diagnóstico y en un 50% de los brotes de actividad. El inicio típico de la artritis lúpica es en forma de poliartrosis simétrica, intermitente, a nivel de pequeñas articulaciones, aunque cualquier articulación puede verse afectada. Habitualmente afecta a muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas y rodillas, siendo poco frecuente la artritis en codos, hombros y tobillos. La exploración física muestra dolor, enrojecimiento y tumefacción articular, menor a la presente en la AR, limitación de la movilidad articular y rigidez matinal. El líquido sinovial suele ser claro, con una viscosidad mayor a la presente en la AR, con menos de 5.000 células en el recuento celular y predominio linfocitario. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y complemento no está recomendada por su escasa utilidad.

Mientras que la mayor parte de los pacientes no desarrolla deformidades, un pequeño porcentaje de estos puede evolucionar hacia una artritis deformante. La artropatía de Jaccoud, que puede simular una AR, se debe a una laxitud ligamentosa que ocasiona subluxaciones articulares reducibles. Se diferencia de la AR por la ausencia de erosiones radiológicas. Se presenta en manos y pies, llegando a afectar a cerca de un 10% de los pacientes. Se asocia a un lupus de larga evolución



## CUADRO 43-1

**International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS). Clasificación abreviada de la nefritis lúpica (2003)**

<b>Clase I</b>	Nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos
<b>Clase II</b>	Nefritis lúpica mesangial proliferativa
<b>Clase III</b>	Nefritis lúpica focal <sup>a</sup>
<b>Clase IV</b>	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) <sup>b</sup>
<b>Clase V</b>	Nefritis lúpica membranosa <sup>c</sup>
<b>Clase VI</b>	Nefritis lúpica con esclerosis avanzada

<sup>a</sup>Indicar la proporción de glomérulos con lesiones activas (A) y crónicas (C).

<sup>b</sup>Indicar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y semilunas.

<sup>c</sup>La clase V puede coexistir con las clases III y IV debiendo ser diagnosticadas ambas clases.

Se debe indicar el grado (leve, moderado, severo) de atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, severidad de la arteriosclerosis y otras lesiones vasculares.

al síndrome de Sjögren, no siendo específica del LES, puesto que también está descrita en pacientes con esclerodermia y dermatomiositis. Ocasionalmente, pacientes con LES pueden presentar una artritis erosiva que cumpliría criterios de AR. Este cuadro de solapamiento también denominado “rhusus” se observa en cerca de un 2% de los casos, asociándose débilmente a la presencia de anticuerpos anti-CCP.

La afectación periarticular en forma de tendinosis, tenosinovitis o rotura tendinosa también está presente en el LES. La ecografía de la mano ha objetivado la presencia de tenosinovitis, indistinguible a la presente en AR, en un 44% de los pacientes.

La necrosis avascular del hueso u osteonecrosis se describió por primera vez en 1960 en pacientes con LES en tratamiento esteroideo. Desde entonces, otros factores de riesgo como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), la afectación del sistema nervioso central (SNC), la presencia de fenómeno de Raynaud y la vasculitis se han correlacionado específicamente con su aparición en pacientes con LES. Suele afectar huesos largos, principalmente cabeza femoral, humeral y platinos tibiales, de forma simétrica. Al inicio del cuadro, los pacientes presentan un dolor local, mecánico, intermitente, que suele evolucionar hacia un dolor continuo, aunque también se han diagnosticado casos en pacientes asintomáticos que reciben tratamiento crónico esteroideo a dosis altas.

Aunque las mialgias y la sensación de debilidad muscular no son quejas infrecuentes en el LES, solo unos pocos casos se podrán diagnosticar de una miopatía lúpica inflamatoria o un síndrome lupus-miositis por superposición con una poli-miositis.

### Nefropatía lúpica

La nefropatía lúpica (NL) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el LES. Afecta al 30-55% de los pacientes y se presenta al inicio de la enfermedad en el 10% de los casos en el adulto y en el 30% en edad infantil. Pueden afectarse todos los componentes anatómicos del riñón, si bien destaca el daño glomerular. Existen, en fun-

ción del tipo de afectación glomerular, diversas formas anatómopatológicas que se han tratado de clasificar en las últimas décadas.

La clasificación de la NL ha evolucionado en los últimos 50 años debido a los avances que han permitido una mejor descripción e identificación de las lesiones histopatológicas. La primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue formulada en 1974 en Buffalo, Nueva York, y fue modificada en 1982 y 1995. Con el fin de incorporar los nuevos conocimientos clinicopatológicos y patogénicos y eliminar las ambigüedades de las clasificaciones antiguas, en 2004 se publicó una nueva clasificación que mantiene la simplicidad de la original de la OMS, pero que incorpora aspectos sobre actividad y cronicidad así como modificaciones cualitativas y cuantitativas que afectan a las diferencias entre los tipos III y IV de nefropatía (cuadro 43.1).

#### Clase I: nefropatía lúpica mesangial mínima

Se caracteriza por la acumulación en el mesangio de inmunocomplejos identificados por inmunofluorescencia o por inmunofluorescencia y microscopía electrónica, sin observarse alteraciones en la microscopía óptica. Su prevalencia oscila entre el 2-25% y no suele acompañarse de alteraciones en el sedimento.

#### Clase II: nefropatía lúpica mesangial proliferativa

La clase II se define como una nefritis mesangial proliferativa y se caracteriza por la presencia de cualquier grado de hiperplasticidad mesangial (definida por la presencia de 3 o más células mesangiales en una sección de 3 µm) en asociación con la presencia de depósitos inmunes en el mesangio. La identificación de cualquier depósito subendotelial por microscopía óptica o de alguna lesión cicatricial glomerular segmentaria o global se debe interpretar como la secuela de una proliferación endocapilar, necrosis o semilunas, que existía previamente; es incompatible con la clase II y debe clasificarse como de tipo III o IV. Afecta a un 10-20% de los pacientes. Suele presentarse en forma de microhematuria transitoria y/o proteinuria escasa, aunque en la NL no siempre es buena la correlación clinicopatológica.

#### Clase III: nefropatía lúpica focal

Se afecta menos del 50% de los glomérulos, por microscopía óptica, en forma de lesiones proliferativas, activas o inactivas, segmentarias (< 50% del glomérulo) o globales (> 50% del glomérulo), endocapilares o extracapilares (semilunas epiteliales), y en ocasiones acompañadas de áreas de necrosis glomerular. Lesiones mesangiales focales o difusas, en forma de proliferación mesangial o depósitos inmunes, pueden acompañar a las lesiones glomerulares. Para poder correlacionar el grado de afectación con el pronóstico del paciente se debe describir la presencia de lesiones activas y crónicas, el porcentaje de glomérulos afectados por este tipo de lesiones, así como la presencia acompañante de necrosis fibrinoide o semilunas. Igualmente se debe indicar la presencia de cualquier tipo de lesión vascular o tubulointersticial. El diagnóstico específico de

una combinación de NL clases III y V requiere una afectación membranosa en al menos el 50% del área capilar glomerular de al menos un 50% de los glomérulos, por microscopia óptica o inmunofluorescencia.

Esta forma afecta a un 15-30% de los pacientes, en forma de proteinuria de 24 h > 1 g, sedimento alterado, síndrome nefrótico ocasional, aclaramiento de creatinina normal o algo disminuido y algunos datos serológicos alterados.

#### **Clase IV: nefropatía lúpica difusa**

Es la forma más frecuente (30-40%) y más grave de NL. Cursa con proteinuria moderada o intensa (100%), síndrome nefrótico (60-90%), microhematuria (70%), hipertensión (40%) e insuficiencia renal (50%) y, en ocasiones, llega a comportarse como una glomerulonefritis rápidamente progresiva y se acompaña de valores elevados de anti-ADNn y una disminución significativa del complemento.

Las anomalías son semejantes a las del tipo III, pero en este caso afectan a más del 50% de los glomérulos. Se subdivide en segmentaria (IV-S) y global (IV-G) por el diferente pronóstico de estas. Esta clase incluye las lesiones en “asa de alambre”, por engrosamiento de la pared capilar, debidas a la presencia masiva de depósitos, predominantemente subendoteliales. Es típica la presencia de necrosis focal con cuerpos hematocínicos, semilunas y trombos hialinos en los capilares del glomérulo. La presencia de esclerosis asociada empeora el pronóstico. Al igual que en la forma focal se deben describir los índices de actividad y cronicidad, la proporción de glomérulos afectados de lesiones agudas y crónicas, la necrosis fibrinoide y las semilunas así como cualquier lesión tubulointersticial o vascular.

#### **Clase V: nefropatía lúpica membranosa**

Representa el 10-25% de los casos. Se presenta en forma de proteinuria muy abundante acompañada de un síndrome nefrótico franco, con o sin sedimento alterado, y con una actividad inmunológica poco alterada.

Se caracteriza por depósitos inmunes granulares subepiteliales globales o segmentarios (o sus secuelas morfológicas) a lo largo de la pared de los capilares glomerulares, en ocasiones acompañados de depósitos inmunes mesangiales. Suele acompañarse de glomerulosclerosis segmentaria y focal. Puede ocurrir combinada con las clases III y IV, en cuyo caso se deben diagnosticar ambos tipos.

#### **Clase VI: nefropatía lúpica esclerosante**

Es una forma poco frecuente y designa a las biopsias con  $\geq$  90% de los glomérulos con esclerosis global atribuible al lupus y sin evidencia de lesiones activas glomerulares. Puede representar la fase evolutiva final de las clases III, IV y V.

Independientemente de esta clasificación, también es posible la transformación y/o evolución de un tipo histológico a otro de forma espontánea o debido al tratamiento.

El diagnóstico de la NL se basa en la evaluación clínica junto a la determinación de la excreción de proteínas en orina de 24 h, la evaluación de la función renal y de las alteraciones

en el sedimento urinario, así como la determinación de los valores de complemento y anti-ADN. Según esto, y ante una sospecha de NL, la mayoría de expertos considera indicada la realización de una biopsia renal, pues proporciona la información más real acerca del tipo, gravedad y pronóstico de la afectación renal.

#### **Manifestaciones del aparato respiratorio**

Las manifestaciones respiratorias se presentan en cerca de un 25% de los pacientes con LES. Se clasifican en primarias (debidas a la enfermedad) y secundarias a otras patologías. La afectación parenquimatosa pulmonar primaria es poco frecuente. Se manifiesta en forma de enfermedad intersticial pulmonar crónica o neumonitis lúpica aguda. La prevalencia de la neumonitis lúpica alcanza un 0-14% de los pacientes, apareciendo en la mitad de los casos al inicio de la enfermedad. Clínicamente se presenta de forma aguda en forma de disnea, fiebre, tos, dolor pleurítico e hipoxemia arterial. La radiología muestra un patrón acinar difuso en lóbulos inferiores, normalmente bilateral y con un derrame pleural acompañante en la mitad de los casos. La importancia del cuadro radica en su alta morbimortalidad. Hasta un 50% de los pacientes fallece y la mitad de los supervivientes mantendrá infiltrados pulmonares con cronificación de la neumonitis.

Las principales causas de afectación parenquimatosa secundaria son el síndrome de distrés respiratorio del adulto, las infecciones, las neoplasias, la toxicidad por fármacos y la sarcoidosis. La realización temprana de una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia está indicada en pacientes con afectación parenquimatosa, de cara al diagnóstico diferencial entre estas patologías.

La pleuritis, además de ser un criterio de clasificación, es la manifestación pulmonar más común asociada al LES. Entre un 30 y un 50% de los pacientes desarrollan un derrame pleural durante el curso de la enfermedad. Cursa con dolor pleurítico, en la mayoría de los casos, fiebre, tos y dificultad respiratoria. La toracocentesis y el análisis del líquido pleural permiten realizar el diagnóstico diferencial con infecciones, neoplasias o insuficiencia cardíaca congestiva.

La afectación vascular pulmonar por el LES se divide en enfermedad tromboembólica, asociada a AAF, y no tromboembólica. Dentro de esta última se incluyen la hemorragia difusa alveolar y la hipertensión arterial pulmonar. El primer caso produce un cuadro de insuficiencia respiratoria crítico que puede tener el desenlace fatal de no lograr una respuesta al tratamiento. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente en el LES y tiene un curso análogo a la forma primaria. Globalmente, la afectación vascular se desarrolla en menos de un 10% de los pacientes.

El síndrome del pulmón encogido ocasiona una disnea de esfuerzo, que empeora con el supino, y dolor pleurítico. Se debe a una afectación de la musculatura diafragmática con pérdida progresiva de volumen pulmonar que produce un patrón restrictivo, en ausencia de lesión parenquimatosa, y elevación del diafragma. La radiología simple y las pruebas de función respiratoria permiten su diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas debidas a lesiones en las vías aéreas superior e inferior son infrecuentes. Se han descrito casos de inflamación de mucosa laríngea, úlceras, cricoaritenoiditis, parálisis de cuerda vocal, angioedema de vía superior, bronquiectasias, adelgazamiento de pared bronquial y casos aislados de bronquiolitis obliterante y neumonía organizada criptogénica.

### Manifestaciones cardíacas

El LES puede afectar a las 3 capas tisulares cardíacas. La pericarditis, además de ser un criterio de clasificación, es la manifestación más frecuente, afecta a un 40% de los enfermos y se acompaña de una pleuritis en el 70% de los casos. Suele ser de intensidad leve-moderada y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, por lo que debería descartarse LES ante una pericarditis aguda idiopática. La semiología clínica, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma nos permiten llegar al diagnóstico estando, en caso de riesgo de taponamiento, indicada la realización de pericardiocentesis y el análisis del líquido pericárdico. El miocardio puede afectarse en forma de miocardiopatía o miocarditis lúpica. La miocarditis lúpica se define por la presencia de una taquicardia desproporcionada a la temperatura corporal, cambios en la onda T o ST en el ECG y la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia sin derrame, ritmo de galope, trastorno del ritmo cardíaco o elevación de enzimas cardíacas. Algunos enfermos desarrollan una miocardiopatía con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca sin datos de miocarditis o actividad de la enfermedad. Se debe descartar que se deba a una miocarditis previa o secundaria al tratamiento con antipalúdicos, los cuales se depositan en el miocardio en forma de espirales de alambre induciendo arritmias, bloqueos cardíacos y miocardiopatía restrictiva o dilatada. La ecocardiografía transesofágica es la prueba más sensible para analizar la afectación endocárdica, cuya forma más clásica es la denominada endocarditis de Libman-Sacks, que produce verrugas fibroinflamatorias. Las válvulas más afectadas son la mitral y la aórtica, predominando, desde el punto de vista clínico, la insuficiencia valvular sobre la estenosis. Se pueden producir fenómenos cardioembólicos y predisponen para la sobreinfección valvular.

### Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES incluyen síndromes neurológicos por afectación del SNC, periférico y autónomo, y cuadros psiquiátricos.

En 1999, un comité multidisciplinar de consenso del American College of Rheumatology (ACR) incluyó 19 síndromes neuropsiquiátricos dentro de los criterios de LES, así como los métodos de valoración más indicados, las causas a excluir y los posibles factores contribuyentes.

El comité de consenso incluyó 5 cuadros psiquiátricos dentro de los criterios de LES: la disfunción cognitiva, el delirio, la ansiedad, las alteraciones del estado de ánimo y la psicosis. Globalmente afectan a un 17-75% de los pacientes y varían en cuanto a etiología, forma y momento de presentación. Los

principales factores asociados a su aparición son la fisiopatología de la enfermedad, el uso de esteroides y los diversos estresores psicosociales relacionados con la cronicidad del LES. La ausencia de tests diagnósticos sensibles y específicos hace que el diagnóstico requiera la realización de pruebas de imagen, tests psiquiátricos y psicológicos, análisis inmunológicos y una valoración multidisciplinar en presencia de actividad de la enfermedad. Diversos anticuerpos, principalmente anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-P ribosomal, antiantígeno reactivo cerebral, anti-N metil D aspartato y anticélulas endoteliales se han correlacionado con el desarrollo de la clínica, aunque su papel en la patogénesis de las manifestaciones está en investigación.

La afectación neurológica puede causar alteraciones focales, difusas o una combinación de ambas siendo los signos y síntomas desde leves y transitorios hasta graves y potencialmente mortales. La enfermedad cerebrovascular (isquémica o hemorrágica) ocurre en cerca de un 15% de los pacientes y su incidencia en adultos jóvenes es 10 veces superior a la de la población normal debido a la arteriosclerosis acelerada asociada al LES. Otras manifestaciones del SNC son: la enfermedad desmielinizante, la cefalea, las convulsiones, los trastornos del movimiento, la meningitis aséptica, las neuropatías craneales y la mielopatía. La afectación del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía, mononeuritis múltiple, síndrome de Guillain-Barré o disfunción autonómica es poco frecuente.

### Manifestaciones hematológicas

Son frecuentes y afectan a las 3 series, así como al sistema de coagulación y fibrinolítico y varias de ellas son criterios clasificatorios del LES. La anemia es la alteración más frecuente y afecta a un 57-78% de los pacientes. La más característica es la forma hemolítica, pero la más frecuente es la secundaria a trastorno inflamatorio crónico. Adicionalmente puede ser debida a insuficiencia renal, ferropenia, fármacos, infección, hiperesplenismo, mielofibrosis, mielodisplasia o aplasia medular. La leucopenia y la linfopenia son frecuentes en el LES, no así la granulocitopenia o la agranulocitosis, y se asocian habitualmente a enfermedad activa. La plaquetopenia en el LES puede estar producida por autoanticuerpos antiplaquetarios o dirigidos frente a los receptores de la trombopoyetina en los megacariocitos, asociada a anemia hemolítica microangiopática o a un síndrome antifosfolípido secundario o debida a toxicidad por fármacos. La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) puede ser la primera manifestación del LES, ya que entre un 6 y un 15% de pacientes con PTI aislada desarrollan años después un LES, por lo que en este tipo de pacientes la presencia de un test de ANA positivo obliga a realizar seguimiento de estos pacientes. La asociación de una trombocitopenia autoinmune y una anemia hemolítica autoinmune se denomina síndrome de Evans y es típica y casi exclusiva del LES. Las complicaciones hemorrágicas de la trombopenia no son esperables mientras la cifra de plaquetas no baje de las 30.000.

Las adenopatías se suelen detectar al inicio de la enfermedad o asociadas a brotes de actividad y afectan al 50% de los

pacientes. La presencia de adenopatías y fiebre en una mujer joven con ANA positivos se denomina enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

### Manifestaciones del aparato digestivo

Se observan en el 2-30% de los pacientes, aunque síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas o vómitos se pueden ver hasta en el 50% de los casos.

Las úlceras orales constituyen uno de los criterios de la enfermedad y afectan a un 20% de los pacientes. Pueden ser eritematosas, discoides o úlceras dolorosas. Las lesiones eritematosas son indoloras, planas y se localizan en el paladar duro mientras que las discoides suelen ser levemente dolorosas y duras a la palpación, localizándose en la mucosa. A nivel faríngeo y gastroesofágico, las manifestaciones más comunes son la disfagia, el reflujo gastroesofágico y las úlceras.

El dolor abdominal, en un paciente con LES, puede ser debido a la propia enfermedad, secundario a efectos adversos del tratamiento o por causas no relacionadas con el LES y se presenta entre un 8 y un 37% de los pacientes. El diagnóstico diferencial exige, en ocasiones, la realización de pruebas invasivas como laparotomías exploradoras junto a pruebas de imagen y análisis clínicos. Las causas más graves son la vasculitis intestinal de pequeño vaso y la trombosis intestinal. Clínicamente puede presentarse como una hemorragia gastrointestinal, ascitis o como un abdomen agudo secundario a isquemia e infarto con perforación posterior. La ascitis también puede ser debida a una inflamación del peritoneo o secundaria a un síndrome nefrótico o pericarditis constrictiva pudiendo, en ocasiones, tanto el tratamiento inmunosupresor como el esteroideo, enmascarar los síntomas. Otras manifestaciones intestinales son la pseudoobstrucción intestinal, los cuadros de malabsorción o las enteropatías pierde proteínas y la colitis lúpica.

La hepatoesplenomegalia con alteración de las enzimas hepáticas es relativamente común en el LES y generalmente es transitoria. De forma más infrecuente se han descrito casos de hepatitis y pancreatitis autoinmune secundarias al LES, así como casos de síndrome de Budd-Chiari en pacientes con síndrome antifosfolípido secundario.

### Hallazgos inmunológicos

Las pruebas de laboratorio más características del LES son las inmunológicas. La presencia de ANA detectados por técnicas de inmunofluorescencia es el test más representativo y su negatividad prácticamente descarta el diagnóstico de LES. El test de ANA puede presentar diversos patrones de inmunofluorescencia, el patrón homogéneo es el más específico de LES y el moteado el más frecuente. Adicionalmente se pueden detectar diversos autoanticuerpos anti diversos antígenos específicos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena que se observan en un 70% de los pacientes son muy específicos, se asocian a la presencia de nefritis y sus títulos se correlacionan con la actividad de la enfermedad, por lo que se utilizan para monitorizarla. También se pueden determinar diversos anticuerpos frente a determinantes antigénicos de distintas ribonucleopro-

teínas de localización nuclear como los anticuerpos anti-Sm, totalmente específicos del LES pero únicamente presentes en un 30% de los casos, los anti-SSa, que se asocian a lesiones de lupus cutáneo subagudo, los anti-SSb o los anti-U1RNP, todos ellos presentes entre un 15 y un 25% de los pacientes. Se han descrito otros muchos tipos de anticuerpos frente a otras estructuras moleculares o celulares (anticuerpos anti-proteína P ribosomal, asociados por algunos autores a manifestaciones neuropsiquiátricas, anticuerpos anti-Ku, antineuronales, anti-Ciq, antinucleosomas, antihistonas, específicos del lupus inducido por fármacos o anticélula endotelial), pero todos ellos con menor prevalencia y relevancia que los citados anteriormente. Finalmente, un grupo de autoanticuerpos son los llamados AAF (anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína o el llamado anticoagulante lúpico y que se detecta mediante pruebas coagulométricas). Estos anticuerpos se asocian a la presencia de un síndrome antifosfolípido secundario y su descripción más detallada se abordará en el capítulo correspondiente.

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico del LES en la práctica clínica diaria se basa en la conjunción de diversas manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio y/o resultados de biopsias, característicos de la enfermedad. La ausencia de hallazgos clínicos o analíticas patognomónicas del LES ha ocasionado la necesidad de elaborar unos criterios que nos permitan clasificar a los pacientes de forma homogénea. Estos criterios no son obligatorios para establecer el diagnóstico de la enfermedad en la práctica clínica diaria. Sin embargo, sí lo son para la selección de pacientes de cara a ensayos clínicos o proyectos de investigación. Los criterios clasificatorios del ACR de LES datan de 1982 y fueron revisados, sin validarse, en 1997 (cuadro 43.2), cuando se incluyeron los anticuerpos anticardiolipina en el criterio inmunológico, sin concretar títulos ni número de determinaciones positivas y se eliminó la presencia de células LE. Estos criterios se han mostrado útiles durante muchos años, aunque diversos autores han reconocido varias de sus limitaciones, como el excesivo peso de las manifestaciones cutáneas o el hecho de que casos claros de LES, como pacientes con NL y patrón serológico compatible, no puedan ser clasificados como tales.

Recientemente, el grupo de trabajo SLICC ha propuesto en 2012 unos nuevos criterios clasificatorios que tratan de superar los puntos débiles de los criterios antiguos y mejorar la capacidad de identificación precoz de los pacientes (cuadro 43.3). Estos nuevos criterios exigen la presencia de 4 criterios, debiendo al menos uno de ellos ser clínico y otro inmunológico, o presentar una NL por biopsia junto a ANA positivos o anti-ADNn positivos. Su sensibilidad es mayor a la de los criterios ACR, pero la especificidad es levemente inferior. Incluye diferentes tipos de lupus cutáneo crónico, alopecia no cicatricial, así como un mismo ítem para el exantema malar y la fotosensibilidad. Redefine la artritis y actualiza el criterio neuropsiquiátrico. A nivel renal incluye el cociente proteínas

**CUADRO 43-2****Criterios del American College of Rheumatology (ACR) clasificatorios de lupus eritematoso sistémico (LES) propuestos en 1982 y revisados en 1997****I. Exantema malar**

- Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales

**II. Lupus discoide**

- Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas

**III. Fotosensibilidad**

- Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar

**IV. Úlceras orales o nasofaríngeas**

- Úlceras orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas indoloras

**V. Artritis**

- No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular

**VI. Serositis**

- Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural
- Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame

**VII. Afectación renal**

- Proteinuria persistente > 500 mg/24 h o > 3 cruces
- Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto

**VIII. Afectación neurológica**

- Convulsiones no explicadas por otra causa
- Psicosis no explicable por otra patología

**IX. Afectación hematológica**

- Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia (< 4.000/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o linfopenia (< 1.500/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o trombopenia (< 100.000/ $\mu$ l) en ausencia de fármacos inductores

**X. Alteración inmunológica**

- Anticuerpos anti-ADNn positivos a título anormal o anticuerpo anti-SM positivo, o AAF positivos

**XI. Anticuerpos antinucleares**

- Positivos a títulos elevados en cualquier momento y en ausencia de otra causa

Cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, confieren una especificidad y sensibilidad del 96%.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ECG: electrocardiograma.

**CUADRO 43-3****Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012****Criterios clínicos**

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano)
- Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas
- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas
- Sinovitis de 2 o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en 2 o más articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 min
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de 1 día)
- Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24 h]  $\geq$  500 mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina)
- Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas
- Anemia hemolítica
- Leucopenia (< 4.000/ $\mu$ l en una ocasión) o linfopenia (< 1.000/ $\mu$ l en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Trombocitopenia (< 100.000/ $\mu$ l en una ocasión), en ausencia de otras causas

**Criterios inmunológicos**

- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio
  - Anticuerpo anti-ADNn por encima del valor de referencia del laboratorio (o > 2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA)
  - Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm
  - Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o RPR falso positivo, o anti- $\beta$ 2 glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto
  - Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
  - Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
- Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo.

Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia unos ANA o anti-ADN positivos.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares.

orina/creatinina sin exigir la recogida durante 24 h y permite clasificar de LES a un paciente con glomerulonefritis lúpica y anticuerpos positivos. A nivel analítico se incluye la anemia hemolítica, reduce la cifra de linfopenia y no requiere más de una determinación analítica positiva. Dentro de los criterios inmunológicos se separa en puntos independientes la positividad de cada anticuerpo y se incluyen los anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína, el Coombs directo positivo y los valores bajos de complemento.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento del LES es bastante complejo y debe ser individualizado, pues siempre va a depender del tipo y severidad

de las manifestaciones que presente el paciente y requiere una cierta experiencia en el manejo de estos pacientes, con el fin de optimizar resultados y minimizar toxicidades.

En la actualidad, y como norma general, todos los pacientes con LES son subsidiarios, con independencia de las manifestaciones que tengan, de tratamiento con antimaláricos, principalmente hidroxiquina (dosis 200-400 mg/24 h), por su menor toxicidad, administrándola sola o en combinación con otros tratamientos para manifestaciones específicas. Este fármaco ha demostrado en sucesivos trabajos que su utiliza-

ción en el LES retrasa el daño acumulado, evita la aparición de brotes, aumenta la supervivencia, mejora el pronóstico renal y disminuye el número de trombosis. Incluso un estudio ha mostrado datos sugestivos de que puede disminuir la ocurrencia de bloqueo cardíaco en recién nacidos de madres portadoras de anticuerpos anti-SSa. Por estos motivos se recomienda la aplicación universal de este fármaco en los pacientes lúpicos.

### Tratamiento de la afectación cutánea

El tratamiento básico de las lesiones cutáneas en el lupus es la combinación de hidroxicloroquina, fotoprotección y utilización adecuada de corticoides tópicos. En el caso de que el paciente presente alguna lesión, más o menos circunscrita, que no responda adecuadamente se puede potenciar el tratamiento local utilizando tacrolimus tópico o corticoides intralesionales. Si, en cambio, el paciente presenta lesiones refractarias al tratamiento más extensas se puede intentar cambiar la hidroxicloroquina por cloroquina (250 mg/24 h) (más potente pero más tóxica) o asociar quinacrina (no comercializada en España). Si tampoco hubiera respuesta clínica se puede intentar el uso de talidomida 100 mg/24 h o lenalidomida, con las que se ha obtenido buenos resultados en lesiones refractarias. Sin embargo, la talidomida no está comercializada en España y hay que monitorizar la posible neurotoxicidad. Por su parte, la lenalenolida sí está comercializada en España, aunque con otras indicaciones, pero su utilización está condicionada por ser extremadamente cara. Adicionalmente se han utilizado otros tratamientos alternativos como dapsona (poco eficaz en lesiones específicas), clofazimina (más útil en lesiones específicas), salazopirina o sales de oro. También puede indicarse, como tratamiento específico de manifestaciones cutáneas refractarias (tras las medidas anteriormente citadas o previamente a algunas de ellas, de acuerdo a la situación general del paciente, al tipo de lesión y a la experiencia del médico), el uso de inmunosupresores habitualmente utilizados en el manejo en otras manifestaciones lúpicas (fundamentalmente metotrexato, azatioprina o micofenolato). Finalmente, en casos de falta de respuesta o intolerancia, se valorará el uso de terapias biológicas (belimumab o rituximab).

### Tratamiento de las manifestaciones articulares

En general, estos pacientes tienen una buena respuesta al uso de antipalúdicos, antiinflamatorios y/ corticoides a dosis bajas. En caso de falta de respuesta se pueden asociar inmunosupresores, principalmente metotrexato y leflunomida. Más infrecuentemente hay que recurrir a otros inmunosupresores como micofenolato mofetil (MM), azatioprina o ciclofosfamida. En los pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento inmunosupresor estándar se puede indicar terapia biológica (ver más adelante).

### Tratamiento de la nefropatía lúpica

El tratamiento de la NL puede variar en función de los hallazgos histológicos. Las formas leves (tipos I y II) pueden no requerir tratamiento o ser controladas únicamente con dosis medias de corticoides. No obstante, la gran mayoría de pacien-

tes con nefritis presentará formas proliferativas (tipos III y IV) que requerirán un tratamiento más agresivo. En estos casos, el tratamiento se divide en 2 fases: inducción y mantenimiento. La fase de inducción conlleva el uso en los 3 primeros días de pulsos intravenosos (i.v.) de metilprednisolona seguido de corticoterapia oral a dosis inicial de 0,5-1 mg/kg de peso de prednisona (o equivalente), con reducción progresiva en los meses siguientes, en combinación con un inmunosupresor. En este sentido, actualmente las guías de tratamiento de la NL de EULAR y ACR indican que la primera opción sería utilizar MM (3 g/24 h) o ciclofosfamida, bien según el protocolo clásico del National Institute of Health o el más moderno de la cohorte EURO-LUPUS, que utiliza menos dosis acumulada de ciclofosfamida. Si no hay respuesta a los 6 meses se probará el inmunosupresor no utilizado en primera instancia y si no hay respuesta se podrá utilizar un anticalcineurínico o terapia biológica con rituximab (ver más adelante). Fuera de este esquema terapéutico, algunos autores han reportado altos índices de respuesta utilizando los llamados tratamiento multidiana (*multi-target*), en los que se combinan, de entrada, el uso de corticoides, ciclofosfamida o MM con un anticalcineurínico (principalmente tacrolimus). Una vez finalizada la inducción, la terapia de mantenimiento se realiza con azatioprina o MM (2 g/24 h).

La glomerulonefritis membranosa (tipo V) es un caso particular de NL. Generalmente conlleva un mejor pronóstico con respecto a la función renal y, por otro lado, su respuesta al tratamiento clásico era menos predecible que en las formas proliferativas. Por ello, de forma habitual, se ha intentado como primer paso el tratamiento con corticoides de forma aislada. Sin embargo, las guías ACR y EULAR aconsejan seguir las mismas indicaciones anteriormente expuestas, con preferencia para el uso de MM en primera instancia y si no hay respuesta ciclofosfamida, anticalcineurínicos o rituximab.

Además de la terapia específica del proceso inflamatorio es importante tener presente la necesidad de tratamientos complementarios. En el caso de hipertensión y dislipemia se deben tratar, en el primer caso, con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y, en el segundo, con estatinas. Los IECA se pueden indicar incluso en normotensos en los casos que haya proteinuria importante o persistente por su efecto antiproteinúrico. Si, a pesar de todo, el paciente sigue con proteinurias significativas se puede asociar tratamiento diurético (especialmente espironolactona), que puede ayudar a reducirla.

### Tratamiento de las manifestaciones cardiopulmonares

La pleuropericarditis también suele responder a tratamiento corticoide a dosis bajas-medias. Si se presentan recidivas frecuentes, a pesar del uso de antipalúdicos, se puede intentar utilizar la colchicina como terapia profiláctica. En caso de refractariedad se valorará la indicación de tratamiento inmunosupresor. Otro tipo de manifestaciones más graves como miocarditis, neumonitis aguda, afectación pulmonar intersticial o hemorragia pulmonar requerirán dosis altas de cor-

ticoides, generalmente en combinación con ciclofosfamida o micofenolato. En el caso de hemorragia pulmonar se suele indicar también el uso de plasmaféresis. Los casos de hipertensión arterial pulmonar asociada al LES requerirán el uso de tratamientos específicos de esta complicación como antagonistas del calcio, inhibidores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o prostanoides.

### Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas

Prácticamente no hay estudios controlados sobre el tratamiento de las distintas manifestaciones neurológicas que pueden verse en el LES. En general, el tratamiento se basará en los corticoides (en función de la severidad del cuadro podrán utilizarse o no de entrada pulsos i.v.) en combinación, en un amplio porcentaje de casos (afectación del SNC, polineuropatías graves, etc.), con inmunosupresores. Por mimetismo con la NL, el inmunosupresor más ampliamente utilizado en estos casos es la ciclofosfamida (oral o i.v.). En determinadas manifestaciones (mielopatía no isquémica, polineuropatía) se han utilizado terapias alternativas como plasmaféresis o inmunoglobulinas i.v. Finalmente, hay buena experiencia en series de casos reportados del uso de terapia biológica (rituximab) en pacientes con afectación del SNC. Determinadas manifestaciones concretas como la epilepsia o la psicosis pueden requerir, además del tratamiento de fondo de la enfermedad, medicaciones sintomáticas específicas como los anticonvulsivos o los antipsicóticos. Queda al margen de esta discusión el tratamiento de las manifestaciones isquémicas del SNC, que por estar más ligadas al síndrome antifosfolípido (primario o secundario al LES) se tratará en el capítulo correspondiente.

### Tratamiento de las manifestaciones hematológicas

La anemia hemolítica habitualmente se trata con dosis altas de corticoides con buena respuesta. Si se presentan recidivas frecuentes o no se puede descender la dosis de corticoides se utilizarán inmunosupresores (generalmente azatioprina o ciclofosfamida, aunque también se han reportado éxitos con micofenolato). Se ha reportado alguna serie de éxito terapéutico en anemia hemolítica autoinmune (AHA) con danazol y últimamente también se han visto buenos resultados con rituximab. En ciertos casos refractarios se puede considerar la esplenectomía. En el caso de la trombopenia de origen autoinmune, el tratamiento se valorará cuando la cifra de plaquetas baje de 30.000. Igual que con la AHA, la primera línea de tratamiento serán los corticoides y si hay falta de respuesta se puede añadir danazol o inmunosupresores. El rituximab también se ha utilizado con éxito en casos de trombopenias refractarias. En caso de que se requiera una respuesta rápida al tratamiento se pueden utilizar gammaglobulinas i.v., pero este tratamiento debe complementarse con otro de mantenimiento, ya que si no las cifras de plaquetas volverán a descender. La esplenectomía se ha utilizado en el pasado en trombopenias autoinmunes refractarias al tratamiento. En los últimos años había caído en desuso ante la aparición de nuevas opcio-

nes terapéuticas y al achacársele transitoriedad en sus efectos terapéuticos. Recientemente, algunos estudios han mostrado que la esplenectomía puede conseguir índices de respuesta mantenidos en alto porcentaje de casos, por lo que se le puede considerar una buena opción en casos de mala respuesta al tratamiento estándar. Finalmente se pueden considerar otras opciones como el uso de trombopoyéticos (romiplostin y eltrombopag), especialmente en casos de falta de respuesta medular y bajo supervisión hematológica, o el belimumab, aunque no hay datos definitivos sobre su utilidad real en este contexto.

El tratamiento de las posibles manifestaciones trombóticas, que generalmente se asocian a la presencia de un síndrome antifosfolípido secundario, se tratará en el capítulo correspondiente

### Tratamiento de las manifestaciones del aparato digestivo

Este grupo de manifestaciones son menos prevalentes en el LES; distinguiremos: la vasculitis mesentérica y las pancreatitis y hepatitis autoinmunes. El manejo de la vasculitis mesentérica sigue las pautas de otros tipos de vasculitis necrosantes sistémicas y generalmente se basa en la utilización de corticoides a dosis altas y ciclofosfamida i.v. Con respecto a la pancreatitis y hepatitis autoinmunes, el tratamiento indicado son los corticoides y si se requiere uso de inmunosupresores el que más experiencia acumula es la azatioprina.

### Terapias biológicas

La llegada de las terapias biológicas en el LES ha abierto nuevas expectativas de cara a su manejo. No obstante, a día de hoy, no se pueden establecer paralelismos con lo acontecido en otras patologías reumatológicas donde su impacto ha sido mucho mayor y las indicaciones sobre su utilización más claramente establecidas. Aunque hay muchas moléculas en desarrollo, actualmente en práctica clínica solo se pueden considerar 2: belimumab y rituximab. El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 dirigido frente al BAFF/BLyS. Ha sido el primer agente específicamente aprobado para el tratamiento del LES en los últimos 50 años. La indicación para la que ha sido aprobado es la de LES activo (grado moderado o severo) que no se controla con tratamiento estándar. La propia definición de la indicación crea ciertas incertidumbres acerca de en qué casos utilizarlo. La experiencia poscomercialización y los análisis *post-hoc* de los estudios pivotaes indican que los escenarios clínicos donde parece más eficaz son pacientes activos con manifestaciones articulares y mucocutáneas. En la actualidad, no se puede decir nada sobre su utilidad en nefritis y afectación grave del SNC, porque estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

El rituximab ofrece la cara contraria del belimumab. Los estudios destinados a lograr su aprobación en el tratamiento del LES fueron fallidos, entre otras cosas por problemas metodológicos. Sin embargo hay numerosas experiencias de series de pacientes con diversas manifestaciones graves refractarias al tratamiento estándar (nefritis, manifestaciones neurológi-

cas, citopenias) que respondieron al tratamiento con rituximab. De hecho hay un protocolo en desarrollo de tratamiento con rituximab y dosis bajas de micofenolato, sin utilización de corticoides (salvo los pulsos iniciales) (RITUXILUP), con buenos resultados preliminares.

### Medidas complementarias

Además del tratamiento específico de las diversas manifestaciones lúpicas se deben observar una serie de medidas complementarias. Hay que recomendar a los pacientes que no fumen por la influencia específicamente nociva del tabaco sobre el LES, además de ser un factor de riesgo vascular. Ya se ha comentado la necesidad de realizar una fotoprotección adecuada, especialmente si hay manifestaciones cutáneas.

Se debe prestar especial atención a posibles comorbilidades como todas las que comporten riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión o dislipemia, o al desarrollo de osteoporosis inducida por corticoides. En el caso de obesidad se deben tomar las medidas necesarias para regular el peso, la hipertensión se debe tratar preferentemente con IECA por su efecto renoprotector y la dislipemia con estatinas. Finalmente, de cara a la osteoporosis se seguirán las guías establecidas para el manejo de esta problemática. Recientemente, algunos expertos han insistido en la necesidad de evaluar de forma rutinaria los valores de vitamina D y suplementar a los pacientes que sean deficitarios no solo por sus efectos óseos, sino, y especialmente, por sus efectos positivos inmunológicos y cardiovasculares, aunque no hay consenso definitivo al respecto.

Se aconseja que todos los pacientes con LES reciban la vacuna antineumocócica debido a la posibilidad de esplenía

funcional característica del LES. En el caso de una esplenectomía es obligatorio recibirla antes de la intervención. También se aconseja la vacunación antigripal en el caso de llevar tratamiento inmunosupresor. En este caso, no se deben aconsejar vacunas con gérmenes vivos atenuados. No hay recomendaciones definitivas sobre la indicación de la vacuna frente al virus del papiloma humano, a pesar del constatado aumento de la prevalencia de lesiones displásicas de cérvix y más en tratadas con ciclofosfamida.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EU;AR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T. *Systemic Lupus Erythematosus*, 5th ed. San Diego, Elsevier, 2011.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.





## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

P. TEJÓN MENÉNDEZ ■ J.M. PEGO REIGOSA

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

ETIOPATOGENIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombosis venosas

Trombosis arteriales

Complicaciones obstétricas

Manifestaciones neurológicas

Manifestaciones oculares

Manifestaciones cardíacas

Manifestaciones renales

Manifestaciones cutáneas

Manifestaciones hematológicas

Manifestaciones pulmonares

Manifestaciones digestivas

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

PRONÓSTICO

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) fue descrito por primera vez en 1983 por Graham Hughes como una forma de trombofilia inducida por autoanticuerpos y caracterizada clínicamente por trombosis y complicaciones obstétricas recurrentes.

El SAF puede clasificarse como primario, cuando aparece de forma aislada, o secundario, cuando se asocia con otras enfermedades autoinmunes, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia exacta del SAF primario, estimándose una prevalencia del 30% en los pacientes con LES.

Los abortos recurrentes afectan al 1% de la población que desea tener descendencia y alrededor de un 10-15% de estas mujeres son diagnosticadas de SAF. Las muertes fetales en el segundo y tercer trimestres ocurren hasta en un 5% de los embarazos de mujeres con SAF, siendo cada vez menos frecuentes por los avances en esta área. No obstante, otras complicaciones obstétricas como la preeclampsia o la insuficiencia placentaria aparecen en el 5-10% de las gestaciones de mujeres con SAF.

Como otras enfermedades autoinmunes, el SAF es más frecuente en mujeres, con una relación mujer:varón de 7:1 en

pacientes con LES y 3,5:1 en el SAF primario. La edad media de aparición es en torno a los 35 años.

## ETIOPATOGENIA

Los anticuerpos implicados en la patogenia de esta enfermedad son los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), los cuales reconocen fosfolípidos libres y/o unidos a proteínas de membrana, con capacidad de acción sobre la cascada de la coagulación, el complemento y el endotelio vascular.

Hay varios tipos de AAF y se detectan por 3 pruebas analíticas: el test de anticuerpos anticardiolipina (ACL), el test de anticuerpos anti $\beta$ 2-glucoproteína I (anti $\beta$ 2-GPI) y el anti-coagulante lúpico (AL).

Los anticuerpos ACL se miden por técnicas de inmunoensayo (ELISA). Reaccionan frente a la cardiolipina (un fosfolípido aniónico), pero también con la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol, el fosfatidilglicerol, la  $\beta$ 2-GPI, la protrombina y la anexina V. El isotipo IgG confiere un mayor riesgo de trombosis.

Los anticuerpos anti $\beta$ 2-GPI, también determinados por ELISA, están dirigidos a la  $\beta$ 2-GPI, también denominada apolipoproteína H, que actúa como anticoagulante natural inhibiendo la coagulación y la agregación plaquetaria. Dichos autoanticuerpos también se unen a otros fosfolípidos con carga negativa desencadenando la cascada de la coagulación.

**CUADRO 44-1****Criterios para el diagnóstico del anticoagulante lúpico (AL)****Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos**

- Al menos deben realizarse 2 tests
- El RVVT es el test de elección
- El segundo test de elección es el TTPa
- El AL es positivo si uno de los test demuestra una prolongación en los tiempos de coagulación

**Identificación del inhibidor**

- Se mezcla el plasma del paciente y el control en relación 1:1
- El AL puede no ser concluyente si el tiempo de trombina es prolongado
- Se considera la presencia de un inhibidor cuando no se observa corrección en el test de cribado realizado con la mezcla de plasma normal pobre en plaquetas

**Test de confirmación**

- Para diferenciar el AL de los inhibidores específicos de factores de coagulación se utilizan ensayos basados en 3 características:
  - Concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor
  - Concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor
  - Concentración alterada de los fosfolípidos para neutralizar al inhibidor

**Exclusión de otras coagulopatías**

- Por ejemplo: inhibidores de factores de la coagulación

La determinación del AL se ve afectada en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales o heparina

RVVT: tiempo de veneno de víbora de Russell; TTPa: tiempo de trombo-plastina parcial activado.

El AL está constituido por una serie de inmunoglobulinas (normalmente IgG, IgA o una mezcla) que interfieren en las pruebas de coagulación in vitro dependientes de fosfolípidos, pero no inhiben específicamente ninguno de los factores de coagulación. Los tests más utilizados son el tiempo de veneno de víbora de Russell (RVVT) y el tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTPa) (cuadro 44.1).

En el registro de pacientes con LES de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER), estos anticuerpos estaban presentes en algún momento del curso de la enfermedad en el 20% (ACL IgM), el 25% (ACL IgG), el 14% (anti $\beta$ 2-GPI IgM e IgG) y el 24% (AL) del total de 3.650 pacientes con LES.

La explicación más aceptada para el desarrollo de estos autoanticuerpos es que se forman en sujetos predispuestos genéticamente debido a la exposición a un agente que podría ser infeccioso. Únicamente se conoce que los pacientes con enfermedades autoinmunes como el LES tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar dichos autoanticuerpos. La teoría más aceptada en la actualidad es que debe haber 2 factores para que se produzca la trombosis. El primero de ellos es la presencia de los AAF, que tienen efectos trombóticos al actuar sobre las células endoteliales, monocitos y plaquetas, y un efecto proinflamatorio por medio de la activación de la vía del complemento. El segundo factor es un desencadenante que activa el proceso de la coagulación y puede ser una infección, una cirugía o una inmovilización prolongada. Se cree que no

solo activan la coagulación y la inflamación, sino que además interactúan con proteínas como la protrombina, el factor X, la proteína C o la plasmina inactivando los factores anti-coagulantes e impidiendo así la fibrinólisis. El anticuerpo anti $\beta$ 2-GPI se une a la enzima óxido nítrico sintetasa inhibiendo la producción de óxido nítrico, lo que favorece la trombosis, pues el óxido nítrico actúa inhibiendo la agregación plaquetaria y disminuyendo la adhesión de moléculas implicadas en la formación de coágulos.

En el SAF catastrófico, la infección, cirugía u otros factores desconocidos ejercen un daño inflamatorio sobre el endotelio y se produce un aumento del estrés oxidativo, que es la base de su patogenia. La hipótesis más aceptada es que estos individuos presentan un factor genético de riesgo protrombótico que hace que, ante un desencadenante, se inicie un proceso acelerado de trombosis. En este caso hay una predilección por la afectación de la microvasculatura, con la consiguiente liberación de citocinas que ocasiona una disfunción en el endotelio, afectando además al sistema renina-angiotensina, a la liberación de endotelina 1, al péptido natriurético, a las prostaglandinas, a los leucotrienos y al sistema dopaminérgico, dando lugar a una grave disfunción multiorgánica.

Las complicaciones obstétricas se han atribuido a trombosis e infartos placentarios, aunque no siempre se ha podido demostrar trombosis placentaria. En algunos casos, únicamente se han hallado signos histopatológicos de inflamación debidos a la presencia de productos de degradación del complemento, del factor tisular, a un aumento de células *natural killer* en el endometrio y a factores angiogénicos. Teorías más recientes implican a los anticuerpos anti $\beta$ 2-GPI, que se unen a la  $\beta$ 2-GPI inhibiendo el crecimiento y desarrollo de los trofoblastos alterando el proceso de placentación. Se conoce además que dichos autoanticuerpos interrumpen la acción de la anexina V impidiendo su acción anticoagulante en el sincitiotrofoblasto placentario.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clásicas del SAF son los episodios trombóticos y las complicaciones obstétricas. Las formas más frecuentes de presentación son las trombosis venosas y los abortos. Los factores que determinan la predilección de la trombosis por la circulación venosa o arterial son desconocidos. Además de la trombosis y la morbilidad obstétrica hay otras manifestaciones clínicas típicas como la livedo reticularis, la trombocitopenia, la valvulopatía cardíaca y la nefropatía, que no forman parte de los criterios diagnósticos pero son frecuentes en esta entidad.

**Trombosis venosas**

Se pueden afectar vasos de cualquier tamaño y territorio. Las trombosis más frecuentes son las que afectan al sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, pudiendo provocar tromboembolia pulmonar (TEP) secundaria. El lugar de trombosis parece estar relacionado con el tipo de AAF. Así,

los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y TEP presentan AL con mayor frecuencia mientras que aquellos con coronariopatía, accidente cerebral vascular (ACV) y enfermedad arterial periférica presentan mayor probabilidad de tener valores elevados de ACL IgG o IgM.

### Trombosis arteriales

Las arterias principalmente afectadas son las intracraneales, manifestándose como ACV. La asociación de ACV isquémico y livedo reticularis recibe el nombre de síndrome de Sneddon y aproximadamente en el 50% de los casos se detectan AAF.

### Complicaciones obstétricas

Las mujeres con SAF tienen un riesgo más elevado de abortos recurrentes, muerte fetal, preeclampsia/eclampsia, crecimiento intrauterino retardado y prematuridad. En las mujeres con preeclampsia o síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) debería tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollar un SAF catastrófico, principalmente si han tenido antecedentes de trombosis o abortos previos.

### Manifestaciones neurológicas

Las más frecuentes son el deterioro cognitivo, que puede ser de grado muy variable, y las lesiones en la sustancia blanca del sistema nervioso central, similares a las que aparecen en la esclerosis múltiple. Se usa el término “esclerosis lupoidé” para describir la asociación de síntomas similares a los de la esclerosis múltiple con hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de LES o SAF. También se han descrito casos de mielopatía, corea, migraña, epilepsia y sordera neurosensorial, que se han relacionado con la presencia de AAF.

### Manifestaciones oculares

En algunos casos pueden ser asintomáticas o producir visión borrosa, amaurosis fugax o defectos en la campimetría visual debido a la oclusión de la vena o arteria central de la retina, de alguna de sus ramas o a la neuropatía óptica isquémica anterior.

### Manifestaciones cardíacas

El SAF puede producir valvulopatías, enfermedad coronaria, hipertrofia y disfunción ventricular, formación de trombos intracardíacos o hipertensión pulmonar. La manifestación más frecuente es la valvulopatía cardíaca, con una prevalencia de hasta el 80% si se usan técnicas diagnósticas de alta sensibilidad como la ecografía transesofágica. A pesar de su elevada prevalencia, únicamente el 4-6% de los pacientes con SAF y valvulopatía precisarán una actitud quirúrgica. La insuficiencia valvular es más frecuente que la estenosis y generalmente afecta a la válvula mitral, siguiéndole en frecuencia la aórtica. En el SAF puede observarse un engrosamiento valvular, la aparición de nódulos en la válvula mitral o la formación de vegetaciones, dando lugar a una endocarditis no bacteriana o de Libman-Sacks, que provoca insuficiencia valvular. Los síndromes coronarios agudos son menos prevalentes que los ACV.

### Manifestaciones renales

Son consecuencia de la oclusión de vasos sanguíneos y se pueden afectar desde los capilares glomerulares hasta las arterias y venas renales. Las lesiones pueden ser agudas y se presentan como una hipertensión arterial con proteinuria e insuficiencia renal en el contexto de una microangiopatía trombótica o pueden manifestarse de forma crónica.

### Manifestaciones cutáneas

La más frecuente es la livedo reticularis, que aparece hasta en el 25% de los casos y su presencia se asocia con episodios isquémicos cerebrales u oculares. También son frecuentes las úlceras y los nódulos cutáneos, el fenómeno de Raynaud, la necrosis digital, la gangrena digital, la tromboflebitis, las hemorragias en astilla, la púrpura y la equimosis.

### Manifestaciones hematológicas

Destaca la trombocitopenia, una de las manifestaciones más frecuentes en el SAF. Las cifras de plaquetas oscilan en torno a 50.000-140.000/ $\mu$ l. La existencia de trombopenia no excluye la posibilidad de aparición de complicaciones trombóticas. Los episodios de sangrado son más raros y en estos casos debe sospecharse la presencia de anticuerpos frente a la protrombina.

### Manifestaciones pulmonares

La TEP está presente en un tercio de los pacientes con SAF que desarrollan una TVP. Otras manifestaciones pulmonares asociadas a esta entidad son la trombosis de la arteria pulmonar o la hemorragia alveolar.

### Manifestaciones digestivas

Los fenómenos trombóticos pueden dar lugar a perforación esofágica, úlcera gástrica o duodenal o a infartos esplénicos o pancreáticos. A nivel hepático, el SAF puede causar el síndrome de Budd-Chiari por obstrucción del flujo venoso suprahepático o producir infartos hepáticos, hipertensión portal o cirrosis.

Menos del 1% de los pacientes con SAF presenta una forma clínica catastrófica, que se caracteriza por una afectación multiorgánica rápidamente progresiva secundaria a múltiples trombosis (cuadro 44.2). Se trata de una entidad rara, pero con una elevada mortalidad a pesar del tratamiento anticoagulante e inmunosupresor.

## DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar el SAF en pacientes con episodios trombóticos sin causa aparente o de repetición, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia o prolongación del TTPa.

Los criterios de clasificación del SAF que se usan en la actualidad son los de Sydney (cuadro 44.3), que requieren la presencia de al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio. Se trata de criterios de clasificación y ante la sospecha de un SAF no se debe retrasar el tratamiento, aun cuando no se cumplan los criterios.

Un episodio trombótico en el pasado se considera un criterio clínico si se realizó un diagnóstico por medios apropia-

**CUADRO 44-2****Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico**

1. Evidencia clínica de afectación de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de 1 semana
3. Confirmación histopatológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos 1 órgano o tejido
4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (AL y/o ACL y/o antiβ2-GPI)

Síndrome antifosfolípido catastrófico definido: los 4 criterios.

Síndrome antifosfolípido catastrófico probable: *a)* los 4 criterios, pero solo 2 áreas afectadas; *b)* los 4 criterios en ausencia de confirmación analítica; *c)* criterios 1, 2 y 4, y *d)* criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer episodio entre 1 semana y 1 mes después de su presentación, a pesar de anticoagulación.

GPI: glucoproteína I.

**CUADRO 44-3****Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido****Criterios clínicos**

- Trombosis vascular: 1 o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en el pequeño vaso)
- Morbilidad durante el embarazo
  - Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de, al menos, 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto
  - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: *a)* eclampsia o preeclampsia grave, o *b)* características reconocibles de insuficiencia placentaria
  - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas

**Criterios de laboratorio**

Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas

- AL determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis
- Anticuerpos ACL tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL o > percentil 99)
- Anticuerpos antiβ2-GPI tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99)

AL: anticoagulante lúpico; GPI: glucoproteína I.

dos y se excluyeron otras causas alternativas. Hay que tener en cuenta que la trombosis venosa superficial no está incluida como criterio clínico. Respecto a la patología obstétrica, la pérdida fetal es el criterio más específico, mientras que el aborto espontáneo recurrente es el criterio más sensible. La preeclampsia y la insuficiencia placentaria son criterios relativamente inespecíficos.

Los AAF deben confirmarse al menos 12 semanas después de la primera determinación positiva, puesto que puede

detectarse una elevación transitoria en sujetos de la población general o en relación con infecciones virales. Por otra parte, también debería evitarse el diagnóstico de SAF en los individuos en los que el intervalo entre la realización del test y la manifestación clínica es mayor de 5 años. Los tests deberán repetirse si el paciente presenta un nuevo episodio clínico.

En la mayoría de los casos, los anticuerpos antiβ2-GPI se encuentran asociados a otros AAF, pero hasta en un 11% de los pacientes son los únicos AAF detectados. La concordancia entre AL y los anticuerpos ACL es aproximadamente del 85%. Como la concordancia entre los diferentes tests no es completa se recomienda la realización de las 3 pruebas de forma rutinaria.

Para los pacientes con clínica sugestiva de SAF que presentan los AAF de forma persistentemente negativa se ha acuñado el término "SAF seronegativo". En algunos de estos pacientes, los anticuerpos IgA ACL o IgA antiβ2-GPI pueden ser positivos. Se han descrito otros anticuerpos dirigidos a fosfolípidos o factores de proteínas como la protrombina, la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol, la anexina V, el complejo vimentina/cardiolípidina o fosfatidilserina/protrombina. Sin embargo, el principal inconveniente es que dichos autoanticuerpos no forman parte de las pruebas de cribado debido a la ausencia de técnicas de laboratorio estandarizadas para su detección. Por ello se debería contemplar la posibilidad de un diagnóstico de SAF cuando hay datos clínicos sugestivos, a pesar de que los AAF sean negativos, pues el seguimiento de estos pacientes y el adecuado tratamiento antitrombótico pueden prevenir la recurrencia de la trombosis y mejorar el pronóstico maternofetal.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial debe incluir todas las enfermedades o situaciones que predispongan al desarrollo de episodios tromboticos.

Ante la trombosis venosa se debe realizar el diagnóstico diferencial con trombofilias congénitas (déficit de proteínas C y S, factor V Leiden), neoplasias, síndromes mieloproliferativos y síndrome nefrótico.

Ante una trombosis arterial habría que descartar aterosclerosis, causas de émbolos como fibrilación auricular, mixoma atrial, endocarditis, disfunción ventricular y otras etiologías como la púrpura trombótica trombocitopénica, la poliarteritis nodosa u otras formas de vasculitis.

La presencia de trombosis arterial y venosa sugiere trombocitopenia inducida por heparina, disfibrinogenemia, déficit del factor del plasminógeno, hiperhomocisteinemia, trastornos mieloproliferativos y vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo), entre otros.

En el caso de los abortos recurrentes, el diagnóstico diferencial debe incluir anomalías anatómicas, infecciones del aparato genitourinario, desequilibrios hormonales o anomalías genéticas.

Los AAF pueden ser positivos en infecciones bacterianas (leptospirosis, sífilis, enfermedad de Lyme o tuberculosis),

virales (hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), fármacos (clorpromazina, fenitoína, hidralazina, procainamida) y neoplasias (tumores sólidos, linfomas, leucemia mieloide y linfoides). En estos casos, los AAF raramente se asocian a cuadros de trombosis.

## PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de estos pacientes debe ser individualizado. Además de la positividad de los AAF deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo para la trombosis, como la presencia de una enfermedad autoinmune subyacente o la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular. En la profilaxis primaria, ante la carencia de grandes estudios prospectivos que demuestren el beneficio de administrar dosis bajas de aspirina, la mayor parte de los autores recomienda su uso por sus escasos efectos secundarios y su potencial beneficio, en especial en los pacientes con mayor riesgo trombótico. Otras circunstancias como las neoplasias, las infecciones o la enfermedad autoinmune asociada deberían ser tratadas de manera intensiva. En el caso de un episodio de trombosis hablamos de profilaxis secundaria y el tratamiento está basado en el uso de los anticoagulantes orales y heparina.

Las recomendaciones sobre profilaxis y tratamiento del SAF son las siguientes:

### 1. Profilaxis primaria.

- Los portadores de AAF sin manifestaciones clínicas deberían recibir tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de riesgo como cirugía, inmovilización prolongada o puerperio. Los pacientes con perfil serológico de alto riesgo (AL positivo, triple positividad para los AAF o positividad persistente de anticuerpos ACL a títulos medios-altos), con enfermedad autoinmune sistémica, con otros factores de riesgo cardiovascular o embarazadas deberían recibir profilaxis a largo plazo con aspirina a dosis bajas y realizar un control estricto de dichos factores.
- Los pacientes portadores de AAF con LES deberían realizar control analítico regular de los AAF y recibir tromboprofilaxis con dosis bajas de aspirina e hidroxicloquina.

### 2. Profilaxis secundaria.

- Los pacientes con SAF y un primer episodio trombótico venoso deberían recibir tratamiento anticoagulante oral para conseguir un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3.
- Los pacientes con SAF y trombosis arterial deberían ser tratados con anticoagulación oral, con el objetivo de conseguir un INR > 3.

Estudios observacionales han demostrado una elevada tasa de recurrencia en pacientes con SAF en los que se suspende el tratamiento antitrombótico, por lo que, en general, se recomienda un tratamiento de duración indefinida. Si el episodio

recurrente ocurre en el paciente anticoagulado con un INR entre 2 y 3, una alternativa sería aumentar el INR a 3-4 o añadir bajas dosis de aspirina o hidroxicloquina.

Aproximadamente un 75% de los pacientes presenta un título estable de AAF. En caso de negativización persistente de los AAF, algunos autores sugieren la suspensión de la terapia anticoagulante o antiagregante, aunque esto debería tomarse con cautela, pues la negatividad de los AAF no elimina el riesgo trombótico.

En el caso del SAF catastrófico, el abordaje terapéutico debe ser agresivo. El tratamiento se basa en la combinación de altas dosis de heparina intravenosa (i.v.), altas dosis de corticoides i.v. y, si hay datos de microangiopatía (trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática), plasmaféresis con o sin inmunoglobulinas i.v. En caso de que se identifique el factor desencadenante, también debe tratarse de manera intensiva. Hay publicados casos con buena respuesta a rituximab, eculizumab y al trasplante autólogo de médula ósea. La mayoría de los pacientes que sobreviven al primer episodio permanecen sin nuevos episodios tromboembólicos mientras reciben la anticoagulación de forma indefinida.

El manejo terapéutico del SAF en las embarazadas debe evitar el riesgo tromboembólico de la mujer y proteger a su vez al feto-neonato. El tratamiento de base es la antiagregación con aspirina. La asociación o no de anticoagulantes dependerá de la historia obstétrica y de los episodios trombóticos previos. La HBPM es el tratamiento anticoagulante de elección durante el embarazo, por su eficacia y seguridad, ya que no atraviesa la barrera maternoplacentaria. La tabla 44.1 muestra las recomendaciones más aceptadas por los expertos.

El American College of Obstetricians and Gynecologists publicó en 2012 una guía sobre este síndrome que recomendaba en mujeres con SAF y un episodio trombótico previo, la anticoagulación con HBPM (preferiblemente tinzaparina o fondaparinux) durante el embarazo y 6 semanas después del parto, pudiendo posteriormente continuar el tratamiento con anticoagulación oral. La asociación beneficiosa de heparina y aspirina de forma profiláctica en este grupo de pacientes está aún por demostrar. En las mujeres con SAF con historia previa de abortos se recomienda la administración de heparina a dosis profilácticas y aspirina a bajas dosis durante el embarazo y hasta 6 semanas después. En las mujeres embarazadas con SAF sin ningún episodio trombótico previo, la mayoría de los expertos recomienda un seguimiento clínico y la profilaxis con aspirina (74-100 mg/día) durante el embarazo iniciada antes de la concepción.

En casos de SAF obstétrico refractario se podría valorar añadir un fármaco anti-TNF a la aspirina, la heparina y la hidroxicloquina y/o prednisolona. Finalmente, los casos que no responden al esquema terapéutico previo podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas i.v. o plasmaféresis.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de estos pacientes depende principalmente del tipo de manifestación clínica, siendo el peor pronóstico los

TABLA 44-1

## Recomendaciones para el manejo terapéutico del síndrome antifosfolípido (SAF) en el embarazo

Positividad de AAF	Dosis bajas de aspirina
SAF con abortos recurrentes tempranos (sin trombosis previa)	Dosis bajas de aspirina junto a heparina no fraccionada (5.000-7.500 UI s.c. cada 12 h) o HBPM a dosis profilácticas
SAF con muerte fetal o parto pretérmino por preeclampsia o insuficiencia placentaria (sin trombosis previa)	Dosis bajas de aspirina más HBPM a dosis profilácticas de riesgo alto
SAF con trombosis previa	Dosis bajas de aspirina más HBPM a dosis terapéuticas

HBPM: heparina de bajo peso molecular; s.c.: subcutánea.

casos de SAF catastrófico, con una mortalidad del 33% de los casos.

El manejo multidisciplinar y la vigilancia estrecha de las mujeres con SAF antes y durante el embarazo han mejorado su pronóstico. Se recomienda una valoración preconcepcional que determine la oportunidad del embarazo, con una historia clínica y obstétrica detallada, debiendo informar a la paciente de los potenciales riesgos maternos y fetales. El control del embarazo debe ser estrecho desde el punto de vista clínico, analítico y ecográfico. Los principales objetivos de la atención obstétrica en el segundo y el tercer trimestres son la vigilancia de la hipertensión materna y la proteinuria. A partir de las semanas 32-34, o antes si se sospecha insuficiencia placentaria, se recomienda una monitorización fetal cercana hasta el parto. Después de la semana 20 de gestación se recomienda el estudio ecográfico con Doppler del flujo de las arterias umbilical y uterina para evaluar el riesgo de preeclampsia, insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento, lo que tiene un elevado valor predictivo negativo. La interrupción oportuna del embarazo por deterioro del estado fetal puede favorecer el pronóstico perinatal.

En el SAF, la tasa de mortalidad es variable según los estudios y las principales causas descritas son las infecciones, el infarto agudo de miocardio y los ACV.

En el LES, la presencia de AAF se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad a una edad más temprana. Este aumento de mortalidad no siempre es consecuencia de episodios tromboembólicos, sino que también se ha relacionado con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

En general, no hay diferencias en las manifestaciones clínicas si se trata de un SAF primario o secundario. Aunque los anticuerpos ACL IgM son más frecuentes en el SAF secundario a LES, este hecho no se correlaciona con un aumento de los episodios trombóticos. La distinción entre SAF primario y secundario a LES no siempre es clara. Ambas condiciones pueden cursar con trombocitopenia, anemia, daño renal y manifestaciones neurológicas. La presencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena o anti-ENA no es habitual en el SAF primario y sugiere al LES como causa de esta entidad. En la bibliografía son pocos los casos descritos de pacientes con SAF primario que evolucionan desarrollando un LES. Algu-

nos de estos pacientes han desarrollado la enfermedad incluso después de 10 años. En estos casos, la presencia de títulos elevados de ANA, valores bajos de complemento y linfopenia son factores predictivos del desarrollo de LES.

Un factor importante para predecir el riesgo trombótico de los pacientes con SAF es el perfil de los AAF. Parecía haber un mayor riesgo con la positividad del AL para el desarrollo de trombosis y complicaciones obstétricas, aunque en los últimos años se han postulado los anticuerpos anti $\beta$ 2-GPI como los más relacionados con las complicaciones tromboembólicas. Indiscutiblemente, el riesgo más elevado para un episodio trombótico ocurre en pacientes con triple positividad para los 3 tests, aunque hay menos información disponible para correlacionar esta asociación con las pérdidas fetales. Otro factor pronóstico importante es la persistencia de los autoanticuerpos a título elevado en el tiempo.

En los pacientes que sobreviven al episodio inicial que lleva al diagnóstico del SAF, el manejo terapéutico adecuado consigue reducir el riesgo de recurrencia, pero esta posibilidad no se elimina y, en algunos casos, la repetición de un nuevo episodio trombótico puede ser fatal.

La evolución del SAF hacia un SAF catastrófico ocurre de manera excepcional.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013; 22: 6-17.
- Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
- Barbhaiya M, Erkan D. Top 10 clinical research developments in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 367.
- Khamasha MA, Munther A. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. En: Khamashta MA, editor. London, Springer, 2000.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206-18.

## SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

J.C. ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

## Infecciones virales

## Factores predisponentes

## HISTOLOGÍA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## Manifestaciones glandulares exocrinas

## Manifestaciones extraglandulares/no exocrinas

## PRUEBAS DE LABORATORIO

## Hematológicas

## Serológicas

## Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

## DIAGNÓSTICO

## ÍNDICES DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

## TRATAMIENTO

## Manifestaciones glandulares

## Manifestaciones extraglandulares

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida. Se caracteriza por la sequedad de mucosas, principalmente bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia). Se denomina epitelitis autoinmune, por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas diana de la respuesta inflamatoria provocada por la infiltración linfoplasmocitaria, los autoanticuerpos y mediadores de la inflamación. En la mayoría de los casos, la enfermedad se localiza en las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares), pero puede afectar diversos órganos (manifestaciones extraglandulares). Se considera primario (SSP) si aparece de forma aislada, y secundario si se asocia a otra enfermedad autoinmune,

## EPIDEMIOLOGÍA

El SS es de distribución universal, con predominio femenino (9:1), entre los 40 y 60 años. La prevalencia varía entre el 0,5 y el 4% de la población adulta y la incidencia es de 4 casos/100.000.

## ETIOPATOGENIA

Es multifactorial. Es probable que la interacción de diversos factores (genéticos, hormonales, inmunológicos), que condicionan una determinada susceptibilidad individual, junto con factores externos, posiblemente infecciones virales, influya en su aparición y mantenimiento.

## Infecciones virales

Producirían una alteración inicial de la regulación de la respuesta inmune que, en un sujeto predispuesto, desarrollaría la enfermedad. Los virus implicados son: herpesvirus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus humano [VHH] 6, VHH-8), retrovirus (virus linfotrópico de células T humano tipo I [HTLV-I], virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), flavivirus (virus de la hepatitis C [VHC], virus de la hepatitis G), parvovirus B19 y adenovirus. Algunos (HTLV-I, VIH, VHC) pueden producir un síndrome seco e infiltrado linfocitario similar al SS.

## Factores predisponentes

- *Factores hormonales.* El SSP es más frecuente en mujeres, especialmente durante la edad fértil.



**CUADRO 45-1****Causas de xerostomía**

- Fármacos
- Radioterapia cervical
- Síndrome de Sjögren
- Envejecimiento
- Miscelánea
  - Deshidratación
  - Respiración bucal
  - Obstrucción nasal
  - Enfermedades psiquiátricas
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Diabetes mellitus
  - Hiperlipoproteinemia V
  - Gastritis atrófica
  - Sida
  - Infección por VHC

Sida: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; VHC: virus de la hepatitis C.

- **Factores inmunológicos.** En la infiltración predominan los linfocitos T CD4, con tendencia a la inversión del cociente sérico CD4/CD8. La expansión policlonal de linfocitos B es la responsable de las características serológicas del SSP. La expansión oligoclonal se relaciona con el aumento de riesgo de aparición de linfomas.
- **Factores genéticos.** Como el HLADR3.

## HISTOLOGÍA

El SSP se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario de predominio CD4 en forma de acúmulo focal de células mononucleares en diversos órganos glandulares y extraglandulares. Se pueden encontrar infiltrados aislados entre los lóbulos, aunque los acinos y ductos alejados de los focos linfocitarios no muestran infiltración relevante. La estroma de la glándula está conservada, lo que lo diferencia del linfoma. El hallazgo de al menos un *focus* (acúmulo de más de 50 linfocitos/4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular salival) es muy sugestivo de SS, pero no específico, pues puede observarse en ancianos sanos, si bien no se produce un aumento de infiltración linfocitaria durante el envejecimiento. La *sialoadenitis crónica* es un hallazgo frecuente en biopsias de glándulas salivales, pero no se asocia con el SS ni con sus estadios finales.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Manifestaciones glandulares exocrinas

Los síntomas de hiposecreción glandular son los más frecuentes.

#### Afectación de las glándulas salivales

**Xerostomía.** El flujo salival (FS) basal o no estimulado depende principalmente de las glándulas submaxilares, pero el FS estimulado proviene más de las parótidas. No se manifiesta hasta que se ha perdido el 50% del volumen de saliva. La pre-

valencia en población general alcanza el 30%, predomina en mujeres y aumenta con la edad. En el SSP es con frecuencia el síntoma de presentación. Las causas de xerostomía se señalan en el cuadro 45.1. Entre los fármacos, los más frecuentes son los antihistamínicos, los anticolinérgicos (antidepresivos, antipsicóticos), los diuréticos y los anorexígenos.

#### Manifestaciones clínicas de la xerostomía.

- **Síntomas.** La xerostomía aparece con la sensación consciente de falta de saliva o de humedad bucal. Suele iniciarse de forma insidiosa con: halitosis y alteración del sabor de los alimentos; quemazón bucal y labial; dificultad para hablar y para comer alimentos sólidos; intolerancia para alimentos ácidos.
- **Signos.** En pacientes con SS, con frecuencia se obtienen FS muy bajos, incluso de 0 ml tras estímulo con pilocarpina. La ausencia de saliva en el suelo de la boca indica xerostomía grave. Las mucosas aparecen menos húmedas, con pérdida de su brillo y la lengua puede estar depapilada y con fisuras. Al perder el efecto tampón de la saliva se incrementa la aparición de caries e infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*. La candidiasis eritematosa crónica (30%) indica hiposecreción grave, provoca ardor bucal e intolerancia a alimentos ácidos y picantes.

**Hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivales.** Ocurre en el 30-50% de los pacientes, de forma episódica o crónica. Habitualmente firme, difusa y no se observa inflamación. Los cambios son más evidentes en las parótidas. Ante una glándula dura o de consistencia nodular, sospechar una neoplasia.

**Evaluación diagnóstica.** El diagnóstico se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante medición del FS (sialometría). Para el diagnóstico diferencial, nos apoyaremos en pruebas que analizan tanto la función (gammagrafía salival, FS estimulado) como la estructura (biopsia) de las glándulas salivales.

1. **Sialometría.** Para medir el FS se recoge la saliva pluri-glandular, ya sea basal o tras estímulo.
  - Estudio del FS basal o no estimulado. En la población el FS basal es variable. Se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 h durante 5-15 min según las técnicas y siempre tras 1 h, al menos, sin estímulos; comer, beber, fumar o cepillado dental. Para recolectar la saliva completa se recoge el FS mediante la técnica de salivación: con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositando en un recipiente graduado la saliva que de forma espontánea le llega a la boca. Se considera normal si el FS es  $\geq 1,5$  ml en 15 min.
  - Estudio del FS estimulado. Informa de la capacidad de secreción de las glándulas salivales ante estímulos: "reserva glandular". El método es igual al del FS basal. Los estímulos principales son: a) gustativos: zumo de limón (0,1 ml/ácido cítrico); b) mecánicos: goma de parafina, que mastica 2 a 5 min; c) farmacológicos:

algunos autores usan pilocarpina (sialogogo potente) sabiendo que el efecto aparece 1 h después y persiste unas 3 h. Primero se recoge el flujo basal, se administran 5 mg vía oral y se repite el FS 1 h después. Consideramos normal un FS estimulado > 1,5 ml en 15 min. Los efectos secundarios o colinérgicos son escasos (11%), leves y autolimitados, como sudoración o náuseas. Debería evitarse su uso en cardiopatas y en pacientes asmáticos. No obstante se aconseja disponer de atropina (subcutánea o intravenosa) para complicaciones graves.

Las ventajas de utilizar pilocarpina en FS estimulado (prueba de pilocarpina) son múltiples: *a)* valora la gravedad de la xerostomía, ya que evalúa la reserva funcional glandular; *b)* indica qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y la dosis tolerada sin complicaciones; *c)* puede utilizarse para el control de la respuesta del tratamiento; *d)* referencia para otras sustancias sialogogas.

2. **Gammagrafía salival.** La gammagrafía de glándulas salivales (GS) con tecnecio 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) aporta más información dinámica que anatómica. Solo la glándula parótida y la submandibular son capaces de concentrar el  $^{99m}\text{Tc}$  de forma suficiente, que permite su visualización. Se administran 10 milicurios de  $^{99m}\text{Tc}$  y se obtienen imágenes de actividad en las glándulas salivales y también de tiroides, mucosas bucal y nasal.

- Estudio normal (grado I). *a)* fase de aflujo vascular. Flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales; *b)* fase de concentración. Aumento de actividad, gradual y simétrico, en las glándulas parotídeas y submandibulares, durante los primeros 5-15 min; *c)* fase secretora. En los minutos 15 a 30 postinyección, la actividad intraglandular disminuye y el  $^{99m}\text{Tc}$  se transporta a la saliva apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 min, la actividad en la boca es mayor que en las glándulas. Tras estímulo con limón aparece captación en la boca.
- Estudio patológico.
  - Grado II (leve). Dinámica normal, pero con concentración disminuida del trazador; o una captación normal con enlentecimiento en la secuencia. Al final, la actividad en boca es inferior a la normal.
  - Grado III (moderado). Marcado enlentecimiento de la concentración y de la excreción del trazador. No se observa actividad en la boca al final de la prueba.
  - Grado IV (grave). Ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba.
- Indicaciones. Es una técnica con alta sensibilidad, pero escasa especificidad. La ventaja principal es la visualización dinámica (captación, excreción) de la función y de la reserva glandular.
  - Pacientes con xerostomía. Podría ser útil la GS, si el paciente no colabora o no realiza correctamente el FS basal. Diversos estudios demuestran buena relación entre el resultado de la GS y el FS basal

y estimulado. En un estudio en 117 pacientes con xerostomía, el FS basal normal se correlacionó con grado I (normal) o II (disfunción leve) en la GS. Los pacientes con FS basal disminuido que no respondían a pilocarpina presentaban afectación avanzada (grados III y IV) en la GS. Por tanto, el FS estimulado con pilocarpina podría evitar en ocasiones la realización de la GS.

- Otras indicaciones: *a)* anomalías del desarrollo glandular, en agenesia o aplasia glandular; *b)* procesos glandulares obstructivos, encontramos captación normal y retraso o incluso ausencia de la eliminación; *c)* fistulas y lesiones traumáticas, evitaría la realización de sialografía; *d)* comprobación poscirugía de la extirpación total glandular en el manejo terapéutico tumoral.
3. **Biopsia de glándulas salivales.** Per se no demuestra la xerostomía. Sin embargo puede diferenciar la involución glandular por la edad de patologías que infiltran las glándulas salivales como el SS, la sarcoidosis o el linfoma. Las indicaciones son la confirmación de un diagnóstico de sospecha de SS, especialmente cuando hay manifestaciones sistémicas o extraglandulares, así como la exclusión y el diagnóstico diferencial de otras patologías que cursan con xerostomía y/o hipertrofia glandular.
4. **Otros métodos.** La sialografía puede ser útil para la patología obstructiva glandular. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) de las glándulas salivales son de elección para el estudio de masas glandulares.
5. **Actitud ante un paciente con xerostomía.** Primero valorar si el paciente recibe fármacos con acción xerogénica y evaluar problemas locales. Si continúa con síntomas se aconseja realizar un FS no estimulado, con 2 situaciones posibles:
  - FS basal normal ( $\geq 1,5$  ml). Repetir el FS y si es normal insistir en la posible toma de fármacos. Si el paciente mantiene un FS basal entre 1,6 y 2 ml se podría solicitar una GS: *a)* si la GS es normal (grado I) o leve (grado II) es menos probable que se trate de un SS; *b)* aunque poco probable, si el grado de la GS fuera avanzado (III o IV) se debe descartar el SS.
  - FS basal disminuido ( $< 1,5$  ml). En este caso, la posibilidad de SS, sobre todo en menores de 60 años, es alta. Se realiza el FS estimulado con pilocarpina; si es patológico ( $< 1,5$  ml) se debe buscar un SS; si es normal ( $\geq 1,5$  ml), no descarta SS, pero se debe valorar: edad, diabetes mellitus, fármacos o escasa colaboración del paciente en la prueba.

**Xeroftalmia.** La prevalencia alcanza al 15% de la población general, si bien menos del 30% tiene SS. Afecta a cerca del 90% de los pacientes con SS. Con frecuencia es el síntoma de inicio, asociado o no a xerostomía. Se caracteriza por hiposecreción acuosa lacrimal, manteniendo en muchos casos la producción lipídica y mucinosa.

## CUADRO 45-2

## Prevalencia (%) de manifestaciones glandulares, extraglandulares y autoanticuerpos en 1.010 pacientes con síndrome de Sjögren (SS)

■ Mujer: 93
■ Edad al inicio: 53
■ Xerostomía: 96
■ Xeroftalmia: 96
■ Parotidomegalia: 27
■ Gammagrafía salival alterada: 76
■ Biopsia labial positiva: 79
■ Artralgia: 48
■ Fenómeno Raynaud: 18
■ Artritis: 15
■ Afectación pulmonar: 11
■ Neuropatía periférica: 11
■ Vasculitis: 9
■ Afectación renal: 5
■ Afectación SNC: 2
■ Pancreatitis: 0,5
■ ANA: 85
■ Anti-Ro: 52
■ Factor reumatoide: 48
■ Anti-La: 34
■ Crioglobulinas: 10
■ C3, C4 bajo: 9

ANA: anticuerpos antinucleares; SNC: sistema nervioso central.

**Causas.** Además del SS, la atrofia glandular senil o el uso de fármacos xerogénicos. Destacar actividades que precisan atención y provocan disminución del parpadeo, como exposición prolongada a la televisión o al ordenador.

#### Manifestaciones clínicas.

- **Síntomas.** Se caracteriza por la sensación de picor, quemazón, cuerpo extraño o de arenilla ocular que empeora con el parpadeo y mejora con lágrimas artificiales. A diferencia de la blefaritis empeora durante el día, por efecto de la evaporación.
- **Signos.** Hiperemia ocular, pérdida del brillo conjuntival y fotofobia. En pacientes con sequedad importante se aprecian secreciones espesas o filamentosas, dado que no se puede diluir, lo que provoca visión borrosa. A diferencia de las infecciones, en el ojo seco la secreción es blanquecina, escasa y localizada en el ángulo interno ocular.

#### Evaluación diagnóstica.

- Pruebas cuantitativas de hiposecreción lagrimal. Se utilizan como pruebas iniciales ante la sospecha de hiposecreción ocular: *a)* menisco interno lagrimal. Útil como exploración inicial de la superficie ocular en pacientes con sospecha de ojo seco. Indica hiposecreción; *b)* prueba de Schirmer. Es la más usada. Se realiza sin anestésico. Se considera patológica si es  $\leq 5$  mm en 5 min.
- Pruebas cualitativas de hiposecreción lagrimal con colorantes. Se utilizan colorantes que tiñen las zonas de epi-

telio corneal dañadas, con lámpara de hendidura: Rosa de Bengala, fluoresceína y Verde de lisamina. Todos son irritantes oculares, por lo que se debe irrigar con suero fisiológico. La *puntuación de Bijsterveld* establece valores en función del grado de tinción: 0, no se tiñe; 1, algunos puntos dispersos; 2, puntos agrupados, y 3, se observan manchas. Un resultado  $\geq 4$  en cada ojo es patológico.

- **Otras pruebas.** El tiempo de rotura de la película lacrimonasal (*break-up time*). Es patológico si es  $< 10$  s. La medición de la osmolaridad o valores lagrimales de lisozima, lactoferrina o  $\beta_2$ -microglobulina no son de utilidad en la práctica clínica.

#### Otras mucosas.

- **Sequedad nasal (30%).** Aparecen costras nasales, en ocasiones epistaxis y hasta alteración del olfato. Puede incrementar la xerostomía al dormir con la boca abierta.
- **Sequedad cutánea (30-60%).** Se relaciona con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas. Puede causar prurito y en ocasiones lesiones por rascado.
- **Sequedad genital.** Puede provocar dispareunia, aumento de infecciones locales y síntomas vulvares. No se relaciona con el grado de xeroftalmia o de xerostomía.

### Manifestaciones extraglandulares/no exocrinas

#### Manifestaciones extraglandulares

Pueden ser la forma de presentación de la enfermedad o detectarse antes que las manifestaciones glandulares típicas y retrasar el diagnóstico del SSP (cuadro 45.2).

**Osteomuscular.** Las artralgias son frecuentes (48%). La artritis (15%), oligoarticular e intermitente, afecta más a manos y rodillas, no erosiva. El factor reumatoide (FR) aparece en el 50-75% y los antipeptidos cíclicos citrulinados en menos del 10%. En un 15% se asocia fibromialgia. En raras ocasiones se detecta miopatía inflamatoria. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos puede ser útil. En pacientes con artritis se aconseja la hidroxiquina y si no hay respuesta valorar metotrexato.

**Fenómeno de Raynaud.** Se detecta en el 18% de los pacientes con SSP. Se asocia a síntomas articulares, vasculitis cutánea, ANA, anti-Ro y anti-La. A diferencia de la esclerodermia, no presenta úlceras y son infrecuentes las complicaciones isquémicas graves. El tratamiento suele ser con vasodilatadores.

**Tiroides.** La afectación tiroidea es frecuente (36-70%), aunque como hipotiroidismo subclínico.

**Vasculitis cutánea.** Aparece en el 10% de los pacientes con SSP. La vasculitis leucocitoclástica es la más frecuente (95%). Se presenta como púrpura palpable y con menor frecuencia asociada a vasculitis crioglobulinémica y a vasculitis urticarial. Suelen ser pacientes con gran expresión clínica sistémica. Se relaciona con artritis, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis, ANA, FR, anti-Ro e incremento de la mortalidad. La presencia de vasculitis, crioglobulinas y C4 bajo se considera factor de

mal pronóstico entre los pacientes con SSP, asociándose a presencia de manifestaciones extraglandulares y aumento de la mortalidad.

En pacientes con afectación leve o exclusivamente cutánea hay que mantener una actitud expectante. Ante deterioro clínico, crioglobulinas o manifestaciones extraglandulares hay que utilizar corticoides, con frecuencia asociados a inmunosupresores. En casos refractarios, el rituximab es una opción a considerar.

**Pulmonar.** La afectación pulmonar se detecta en el 11% de los pacientes.

1. *Vía aérea.* Se manifiesta por sequedad nasal, faríngea, laríngea, traqueal y bronquial. Clínicamente con tos poco productiva, que puede confundirse con cuadros de rinitis alérgica o de bronquitis. La exploración suele ser poco expresiva o normal. El manejo se basa en los 3 pilares de la sequedad glandular: *a)* prevenir: uso de humidificadores, evitar ambientes secos; *b)* sustituir: con hidratación abundante y espray nasal (agua de mar esterilizada) y bucal (saliva artificial); *c)* estimular: probar con N-acetilcisteína oral.
2. *Parénquima pulmonar.* La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la más frecuente. Con menor frecuencia puede desarrollar amiloidosis y linfoma.
3. *EPI.* Puede ser la forma de presentación de la enfermedad. En los pacientes con SSP suele ser precoz y aparecer en los primeros 4 años de la enfermedad. El derrame pleural debe hacer sospechar la existencia de linfoma.

En la evaluación de pacientes con sospecha de EPI se debe valorar:

- Radiología de tórax. Mala correlación clínica-histológica y puede no detectarse alteraciones cuando ya el paciente las presenta en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar.
- Pruebas funcionales respiratorias. En el 20% de los pacientes asintomáticos con pruebas funcionales respiratorias normales se detectan alteraciones de EPI en la TACAR pulmonar.
- Lavado bronquioalveolar. En el SSP predominan los linfocitos CD4, incluso de forma subclínica. Es de ayuda para el diagnóstico diferencial, para descartar la presencia de neoplasias o infección. La presencia de linfocitosis > 15% (alveolitis de alto grado) se relaciona con sintomatología (tos, disnea), alteración de la difusión pulmonar (DLCO) y peor pronóstico a largo plazo.

Las formas histológicas principales de la EPI en los pacientes con SSP son:

- Neumopatía intersticial no específica (60%). Presenta buen pronóstico, con supervivencia a los 5 años del 83%. Buena correlación del resultado de la TACAR (imágenes reticulares en vidrio deslustrado) y el resultado histológico.

- Neumopatía intersticial usual (6%). Cursa de forma insidiosa con tos y disnea progresiva. En la TACAR predomina la fibrosis con áreas en panal.
- Neumopatía intersticial linfocítica (1%). Es una proliferación bronquial linfoide benigna. Aunque responde a corticoides, su pronóstico es peor (mortalidad a los 5 años del 50%). El 5% evoluciona a linfoma.

El tratamiento inicial de la EPI es con prednisona, 1-2 mg/kg/día 1 a 2 meses. Si no hay respuesta (progresión en la TACAR o disminución > 10% en DLCO) se añade tratamiento inmunosupresor, inicialmente ciclofosfámido en bolos, como inductor de la remisión, y azatioprina de mantenimiento.

4. *Seudolinfoma y linfoma.* Elseudolinfoma es un verdadero linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado, de células B, tipo MALT. Aunque es el 1% de todos los LNH, a nivel pulmonar es el tumor más frecuente (65%). Suele ser un hallazgo radiológico casual y provocar escasa sintomatología. En la TACAR se aprecian nódulos o consolidación uni/bilateral. El diagnóstico se realiza mediante biopsia pulmonar. El tratamiento se basa en la cirugía combinada con quimioterapia asociada o no a radioterapia. Rituximab es atractivo y se plantea como tratamiento combinado a otras terapias.

**Sistema nervioso.** La afectación del sistema nervioso (SN) periférico alcanza al 11% de los pacientes y la del SN central (SNC), al 2%. Suele preceder en el 40-80% de los casos al diagnóstico del SSP.

- Manifestaciones neuropsiquiátricas. La prevalencia de depresión es del 30% y la fatiga profunda del 65%.
- SN periférico. Se suele acompañar de otras manifestaciones extraglandulares del SSP y de alteraciones analíticas como hipergammaglobulinemia, linfopenia y crioglobulinas. Predomina el dolor neuropático. Se presentan como neuropatía sensitivomotora, neuropatía sensitiva pura no axonal (exclusiva del SSP) o como vasculitis (mononeuritis múltiple) y neuropatías de pares craneales.
- SNC. Con menor frecuencia aparece mielitis transversa, neuromielitis óptica, déficits focales y, en raras ocasiones, vasculitis cerebral. En RM cerebral se pueden apreciar imágenes hiperintensas en la sustancia blanca, múltiples, de pequeño tamaño, que aparecen en la esclerosis múltiple. Se pueden detectar estas imágenes en sujetos asintomáticos de significado incierto y en pacientes con hipertensión arterial, migraña y depresión.

En menos del 3%, el SSP puede coincidir con la esclerosis múltiple. Sin embargo, la sintomatología glandular, manifestaciones sistémicas o la detección de anticuerpos anti-Ro o anti-La, señalan al SSP como diagnóstico.

Respecto al tratamiento: *a)* control estricto de los factores de riesgo cardiovascular; *b)* en pacientes asintomáticos, con

lesiones en la sustancia blanca detectadas por RM se aconseja control evolutivo; *c*) en caso de progresión clínica o datos de actividad (déficit focal, mielitis transversa, encefalopatía) se utilizarán corticoides asociados a inmunosupresores (ciclofosfamida); *d*) los casos refractarios se tratarán con inmunoglobulinas, plasmaféresis y rituximab.

Según la afectación del SN, algunos fármacos han demostrado mayor eficacia: corticoides, escasa eficacia en neuropatía axonal y no axonal; ciclofosfamida en bolos, de elección en mononeuritis múltiple, mielitis transversa; inmunoglobulinas, en la neuropatía sensitiva y es eficaz en radiculoneuropatía; plasmaféresis, algunos casos de mielitis aguda y extensa; rituximab, plantear en casos de neuromielitis óptica y de afectación del SNC desmielinizante.

**Renal.** Aparece en el 5% de los pacientes. Puede provocar glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa. Es más frecuente la nefritis intersticial o la acidosis tubular (imposibilidad para acidificar la orina, el pH urinario < 6, a pesar de la presencia de acidosis metabólica). En casos avanzados de hipokalemia y formación de cálculos renales se precisa bicarbonato e incluso corticoides.

**Linfoma.** El riesgo a lo largo de la vida es del 5%. Aumenta con la evolución de la enfermedad: en los primeros 5 años es de 6,4 (intervalo de confianza [IC], 1,3-18,7), a los 10-15 años de 20 (6,8-48,6). Suelen ser LNH de células B, de bajo grado, tipo MALT. El riesgo de linfoma se relaciona con valores elevados de  $\beta$ 2-microglobulina, vasculitis cutánea, valores descendidos de C3/C4, linfocitos CD4 o ratio CD4/CD8 < 0,8.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

### Hematológicas

Anemia normocítica y normocrómica y, con menos frecuencia, leucopenia o trombopenia. Se suele detectar una velocidad de sedimentación globular elevada, en relación con hipergammaglobulinemia policlonal, y en cambio una proteína C reactiva normal.

### Serológicas

Son frecuentes la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide (90%), los ANA y los autoanticuerpos más específicos: anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En ocasiones se detectan otros anticuerpos (antifosfolípidos, anticuerpos anticito-plasma de neutrófilo, ribonucleoproteína, etc.). En pacientes con inmunoglobulinas monoclonales circulantes se ha detectado un incremento significativo de procesos linfoproliferativos (*odds ratio*: 8,13; IC del 95%, 1,64-51,54). Las crioglobulinas se asocian al desarrollo de linfomas y a la presencia de vasculitis grave y se debe descartar la presencia de VHC.

### Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

No son específicos del SSP. En el SSP, la incidencia de los anti-Ro es del 40-50% y de los anti-La del 50%. Su presencia se ha asociado con inicio precoz y mayor duración de la enfer-

medad, tumefacción parotídea, esplenomegalia, adenopatías, vasculitis y un incremento del riesgo de linfoma.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SSP es clínico y se identifica por la combinación de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio. Desde su publicación en 2002 se utilizan los criterios de clasificación del grupo de Consenso Europeo-Americano (cuadro 45.3).

## ÍNDICES DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han desarrollado de forma consensuada, en el ámbito internacional, diversos índices para la evaluación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento: *a*) índice de actividad o ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), que incluye 12 ítems, desde la afectación glandular salival, presencia de síndrome constitucional o linfadenopatía, a las manifestaciones extraglandulares; *b*) índice de daño o SSDDI (Sjögren's Syndrome Disease Damage Index), que evalúa aspectos a nivel salival y ocular, neurológico, pleuropulmonar, renal y aparición de enfermedad linfoproliferativa; *c*) evaluación del propio paciente mediante el ESSPRI (EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index), que incluye escala visual analógica (0-10 mm) de dolor, sequedad y fatiga.

## TRATAMIENTO

### Manifestaciones glandulares

#### Tratamiento etiopatogénico

- **Anti-citocinas y anti-linfocito B.** Los resultados con fármacos anti-TNF en el SSP han sido decepcionantes. Sin embargo, algunos estudios realizados con rituximab señalan un efecto positivo en la secreción glandular.
- **Agonistas receptores muscarínicos M3.** La pilocarpina es un parasimpaticomimético que estimula la secreción de las glándulas exocrinas. Tiene acción agonista de los receptores muscarínicos M3, presentes en las glándulas salivales y lagrimales, con escasa acción  $\beta$ -adrenérgica M2 (corazón y pulmón). Su acción sialogoga aumenta la secreción de todas las glándulas salivales. La dosis oral utilizada es de 5 mg de 3 a 4 veces al día. El efecto aparece durante la primera hora y se mantiene unas 3 h. Los efectos secundarios (10-30%) se relacionan con su acción colinérgica: sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. Estudios clínicos no han detectado alteraciones del ritmo cardíaco o de la presión arterial. Ante un efecto secundario grave se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glaucoma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas.

## CUADRO 45-3

## Criterios internacionales revisados para la clasificación del síndrome de Sjögren (SS) primario

**I. Síntomas oculares.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido usted molestias del tipo de sequedad en ojos, diaria, persistente, durante más de 3 meses?
- ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos?
- ¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

**II. Síntomas orales.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?
- ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivales, recurrente o persistente?
- ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?

**III. Signos oculares.** Evidencia objetiva de afectación ocular definida como, al menos, una de las siguientes pruebas positivas:

- Test de Schirmer I realizado sin anestesia ( $\leq 5$  mm en 5 min)
- Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación  $\geq 4$  según el sistema de Bijsterveld)

**IV. Histopatología.** Presencia de sialoadenitis focal linfocítica en la biopsia de glándula salival menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un *focus score*  $\geq 1$ , definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular

**V. Afectación glandular salival.** Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales, definida como, al menos, una de las siguientes positiva:

- Flujo salival no estimulado ( $\leq 1,5$  ml en 15 min)
- Sialografía parotídea con sialectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales
- Gammagrafía de las glándulas salivales con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador

**VI. Autoanticuerpos.** Presencia en el suero de alguno de los siguientes:

- Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, o ambos

#### Normas revisadas para la clasificación

■ SS primario: los pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada; el SS primario puede definirse como sigue:

- El paciente tiene biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad; 90% especificidad)
- El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos (es decir, los grupos III, IV, V, VI) (84% sensibilidad; 95% especificidad)
- Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clinicopidemiológicos

■ SS secundario: pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario.

#### Criterios de exclusión

- Radioterapia de cabeza o cuello previa
- Infección por el VHC, sida
- Linfoma preexistente
- Sarcoidosis
- Enfermedad del injerto contra el huésped
- Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico

Sida: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; VHC: virus de la hepatitis C.

Algunos pacientes refieren mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

#### Tratamiento de la hiposecreción glandular

Con independencia de la glándula a tratar, el enfoque terapéutico se basa en 3 principios: proteger, sustituir y estimular. Además prevenir y tratar las complicaciones.

**Xerostomía.** El alivio sintomático de la xerostomía depende, en gran medida, de la reserva glandular.

**Medidas generales.** Mantener hidratación adecuada y evitar fármacos xerogénicos y ambientes secos. Los humidificadores pueden ser de ayuda.

**Tratamiento sustitutivo.** Se basa en el uso de saliva artificial en aerosol. En pacientes con xerostomía grave utilizar gel lubricante nocturno.

**Tratamiento estimulante de la producción salival.** Los pacientes que mantengan cierta reserva glandular podrán beneficiarse

de sialogogos y así obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes solo en la saliva natural.

- Estímulo mecánico, producido por la masticación y también gustativo, se puede realizar con semillas/huesos de frutas, chicles o caramelos sin azúcar.
- Fármacos sialogogos. Los mucolíticos, como N-acetilcisteína o bromexina, solo han demostrado mejoría subjetiva; los agonistas muscarínicos, como pilocarpina, ya se han comentado anteriormente.

#### Prevención y tratamiento de las complicaciones.

- Caries. Evitar alimentos azucarados; higiene bucal exhaustiva.
- Infección por *C. albicans*. Utilizar nistatina en suspensión, aunque para aumentar el tiempo de permanencia

en la boca utilizar los óvulos vaginales de nistatina y disolverlos en la boca en 30 min. El fluconazol (dosis única de 400 mg) puede ser eficaz.

### **Xeroftalmia.**

*Medidas generales.* Gafas de sol, con protectores laterales y evitar lugares secos.

*Tratamiento sustitutivo. Lágrimas artificiales.* Los lubricantes más utilizados son compuestos de celulosa (carmelosa, hipromelosa y metilcelulosa), hialuronato sódico y, en secreciones espesas, sustancias dispersantes (alcohol polivinílico, dextrano). En secreción mucosa filamentosas, acetilcisteína al 10%. Las pomadas lubricantes oftálmicas para síntomas nocturnos. Se debe evitar las lágrimas con conservantes, para prevenir la irritación local. En casos refractarios usar lágrimas de mayor concentración o tapones de silicona que obstruyen el conducto lagrimal. Si no fuera eficaz se usarán lágrimas de suero autólogo del paciente, con efecto lubricante y propiedades similares a la lágrima natural. Contienen fibronectina, vitamina A y factores de crecimiento.

*Tratamiento estimulante de la secreción lagrimal.* Agonistas receptores muscarínicos. Estudios con pilocarpina y cevimeлина han encontrado mejoría subjetiva y objetiva de la xeroftalmia en pacientes SSP. Ciclosporina A. La xeroftalmia moderada o grave es un proceso inflamatorio. Estudios controlados demuestran la eficacia de CyA en emulsión oftálmica al 0,05 y al 0,1% 2 veces al día durante 6 meses.

### **Otros.**

*Sequedad nasal.* Uso de hidratantes o lubricantes en aerosol con suero fisiológico y agua de mar o bien humidificadores.

*Sequedad cutánea.* Como lubricante, productos grasos (vaselina, ceras). Se prefieren ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). La urea por efecto descamativo, en piel muy seca. Evitar perfumes con alcohol.

*Sequedad vaginal.* Usar solo lubricantes solubles en agua. Para evitar la dispareunia usar lubricantes tipo mucus; también se debe aplicar a la pareja.

## **Manifestaciones extraglandulares**

En este capítulo se han incluido previamente en cada apartado extraglandular.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J; and the GEMESS study group. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-9.
- Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 670-5.
- Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012; 39: 97-102.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 174-81.

# ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

P. GARCÍA DE LA PEÑA LEFEBVRE

## CONTENIDO

### ESCLEROSIS SISTÉMICA

Concepto y clasificación  
Criterios diagnósticos  
Epidemiología  
Etiopatogenia  
Manifestaciones clínicas: descripción, diagnóstico y tratamiento

### SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

Inducidos por tóxicos o medicamentos  
Enfermedades que pueden presentar lesiones

esclerodermiformes  
Reumatismo fibroblástico  
Liquen mixedematoso-escleromixedema  
Escleredema  
Enfermedad de injerto contra el huésped  
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## ESCLEROSIS SISTÉMICA

### Concepto y clasificación

El término de esclerodermia, como su propio nombre indica, hace referencia a la esclerosis de la piel, pero engloba una serie de entidades muy variadas y no es infrecuente que se cometan errores de nomenclatura. Por ello es fundamental que desde el principio se tengan claros los conceptos que se exponen a continuación.

En primer lugar hay que diferenciar 2 grandes grupos de esclerodermias: aquellas en las que se afecta exclusivamente la piel y no hay afectación de otros órganos, a las que denominaremos esclerodermias localizadas o morfeas, y de las que no se hablará en este capítulo, y las que sí afectan a la piel y a otros órganos internos, en cuyo caso nos referiremos a la esclerosis sistémica (ES) (cuadro 46.1). No es infrecuente que en muchos tratados y artículos se haga referencia a esta forma con el término general de esclerodermia. A su vez, la ES puede dividirse en 2 tipos en función de la localización de la afectación cutánea (tabla 46.1), de tal manera que denominaremos:

- ES cutánea difusa (EScd), cuando haya afectación del tronco o/y de las regiones proximales de miembros (esclerodermia proximal).

- ES cutánea limitada (EScl), cuando la afectación cutánea se limite a regiones distales de extremidades (hasta los codos y rodillas) y por encima de las clavículas (cabeza y cuello). El síndrome de CREST es una entidad englobada en la EScl, en la que se dan los siguientes hallazgos clínicos: calcinosis, Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia (*sclerodactily*) y telangiectasias. La ES sin esclerodermia es una forma de la enfermedad en la que no habría esclerosis cutánea asociada y a cuyo diagnóstico se llega por exclusión. Afecta al 5% de los pacientes y para algunos autores sería un subgrupo de la EScl.

### Criterios diagnósticos

En el cuadro 46.2 se recogen los criterios diagnósticos de la ES del American College of Rheumatology (ACR) de 1980. Para hacer el diagnóstico debe estar presente el criterio mayor o 2 criterios menores. Uno de los mayores inconvenientes de estos criterios es que no son adecuados para la fase inicial de la enfermedad y para los pacientes que padecen EScl. Por esta razón se han creado y aprobado los nuevos criterios ACR/EULAR —European League Against Rheumatism— (tabla 46.2), en los que se requiere una puntuación  $\geq 9$ .

### Epidemiología

La incidencia de la ES puede variar entre un 3,7 y un 22,8 de nuevos casos al año por millón de habitantes y la prevalen-



CUADRO 46-1

## Tipos de esclerodermia

## Esclerosis sistémica

- ES cutánea difusa
- ES cutánea limitada
- ES *sine* esclerodermia

## Esclerosis localizada/morfeas (clasificación de Peterson)

- Morfea en placas
- Morfea en gotas
  - Morfea queloidea
  - Liquen escleroso y atrófico
  - Atrofodermia de Pasiini y Pierini
- Morfea generalizada
- Morfea bullosa
- Morfeas lineares o en bandas
  - Morfea en banda
  - Morfea en “*coup de sabre*” (golpe de sable)
  - Hemiatrofia facial
- Morfeas profundas
  - Morfea subcutánea
  - Fascitis eosinófila
  - Morfea profunda
  - Morfea panesclerosante invalidante del niño

## Síndromes esclerodermiformes

- Inducidos por tóxicos o medicamentos (aceite de colza adulterado, cloruro de vinilo, sílice silicona, bleomicina, l-triptófano y otros)
- Enfermedades que pueden presentar lesiones esclerodermiformes: endocrinopatías, fenilcetonuria, porfiria, progeria, acrodermatitis crónica atrófica
- Reumatismo fibroblástico
- Liquen mixedematoso-escleromixedema
- Escleredema (escleredema de Buschke, diabetorum y asociado a mieloma)
- Enfermedad de injerto contra el huésped

## Preesclerodermia

## Síndromes de solapamiento (polimiositis, LES y Sjögren)

ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico.

CUADRO 46-2

## Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica del American College of Rheumatology

## Criterio mayor

- Esclerosis cutánea proximal a articulaciones MCF de las manos o MTF de los pies

## Criterios menores

- Esclerodactilia
- Cicatrices en pulpejos o pérdida de sustancia de estos
- Fibrosis pulmonar basal

MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsofalángicas.

mayor frecuencia afectación cutánea difusa, alteración de la pigmentación y úlceras digitales.

## Etiopatogenia

La ES es una enfermedad multiorgánica, que se caracteriza por la presencia de fibrosis en la piel y múltiples órganos internos como los pulmones, los riñones y el tubo digestivo. Hay un trastorno generalizado de la microcirculación y del tejido conectivo, produciéndose obliteraciones vasculares y un depósito excesivo de proteínas en la matriz extracelular. La etiología de la enfermedad es desconocida, pero sabemos que hay alteraciones a 3 niveles distintos: el tejido conectivo, el endotelio y la inmunidad celular y humoral.

## Tejido conectivo

La fibrosis es un hecho central en la ES, por una lado hay una alteración funcional del fibroblasto que conlleva una alteración de producción de ciertas citocinas y, por otro, una alteración de la regulación de los genes que sintetizan el colágeno. El TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante tipo beta) es producido en grandes cantidades, aumenta el crecimiento y la diferenciación celular de los fibroblastos, y estos sintetizan un exceso de componentes de la matriz extracelular: colágenos tipos I, III, VI, VII, XVI, proteoglicanos, fibronectina, laminina y fibrilina. Además, los fibroblastos esclerodérmicos son resistentes a la apoptosis inducida vía Fas ligando.

## Inmunidad celular

La activación del sistema inmune ocurre en la fase inicial de la enfermedad, los linfocitos T (LT) liberan citocinas que estimulan al fibroblasto para producir colágeno, como la IL-4 (interleucina 4), la cual se encuentra aumentada en plasma,

cia entre 31 y 233 casos por millón de habitantes, según los estudios. Afecta predominantemente a mujeres, con un ratio de 4 casos por cada varón, aunque este predominio es más marcado cuanto más joven sea el paciente al inicio de la enfermedad y menor después de los 50 años de edad. El inicio de la enfermedad puede darse en cualquier edad, aunque es mucho más frecuente en la quinta década de la vida. La etnia también se relaciona con ciertas manifestaciones, de tal modo que en Estados Unidos los hispanos y los afroamericanos tienen con

TABLA 46-1

## Tipos y características de esclerosis sistémica (ES) según la extensión de la afectación cutánea

	ES cutánea difusa	ES cutánea limitada
Afectación cutánea	Rápidamente progresiva e incluye zonas proximales de extremidades y tronco	Lentamente progresiva e incluye zonas distales de extremidades y cara
Anticuerpos más frecuentes	AAT1 y ARN pol III	AAC
Afectación visceral	Frecuente, precoz y más grave	Menos frecuente y menos grave
Complicación pulmonar	EPID	HAP
Hallazgo capilaroscópico predominante	Áreas avasculares	Megacapilares
Pronóstico	Malo	Bueno salvo casos con HAP

AAC: anticuerpos anticentromero; AAT: anticuerpos antitopoisomerasa; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

**TABLA 46-2**  
**Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica —ES— (ACR-EULAR 2013)**

Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas de las manos (criterio suficiente)		9
Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a las MCF pero proximal a las IFP)	4
Lesiones en pulpejos de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	Úlceras en pulpejos	2
	Cicatrices en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
EPID/HAP (máxima puntuación 2)	Enfermedad pulmonar intersticial difusa	2
Fenómeno de Raynaud	HAP	2
Anticuerpos específicos de ES (AAT1, AAC y ARN pol) (máxima puntuación 3)	AAC	3

AAC: anticuerpos anticentrómero; AAT: anticuerpos antitopoisomerasa; ACR: American College of Rheumatology; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EULAR: European League Against Rheumatism; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.

en las células mononucleadas de sangre periférica y en los LT de los lavados broncoalveolares o en las biopsias de piel esclerodérmica.

#### Tejido endotelial

Hay una alteración en el equilibrio entre las prostaglandinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras. La producción, por parte de las células endoteliales (CE), de endotelina-1 está aumentada y la prostaciclina y el óxido nítrico (ON) están disminuidos. Durante la evolución de la enfermedad se produce una proliferación de las CE, con un engrosamiento de la íntima, lo cual lleva a un estrechamiento de la luz de los vasos; además, dichas células sufren fenómenos apoptóticos que alteran su permeabilidad. Se cree que uno de los factores que podría contribuir a la activación de las CE son los anticuerpos anti-CE. El descenso basal del ON, sintetizado constitutivamente por el endotelio, contribuye al daño vascular porque favorece el vasospasmo, la agregación plaquetaria, la regulación de las moléculas de adhesión y aumenta el espesor de la pared vascular.

#### Autoanticuerpos en la esclerodermia

El 95% de los pacientes con esclerodermia tiene anticuerpos antinucleares (ANA). En la práctica médica son una herramienta útil para diagnosticar, clasificar y pronosticar la enfermedad. Entre todos los anticuerpos que se detectan, los más útiles para el clínico, hasta el momento, son:

- Los anticuerpos antitopoisomerasa 1 (AAT1 o anti-Scl 70). Son específicos de las ES y están presentes entre un 20-30% de estas; la mayoría son formas difusas de la enfermedad.
- Los anticuerpos anticentrómero. Están presentes en el 30-40% de las ES, el 40-80% de las EScl y el 2-5% de las EScd.
- Los anticuerpos anti-ARN polimerasa (ARN pol). Los anticuerpos anti-ARN pol I son específicos de la ES,

donde aparecen entre un 4 y un 33%, según los estudios. Los pacientes con anticuerpos anti-ARN pol I y III tienen una afectación cutánea más grave y mayor riesgo de afectación renal.

- Los anticuerpos antifibrilarina. Se asocian a una afectación cutánea difusa, manifestaciones osteomusculares, alteraciones radiológicas del tubo digestivo, hipertensión arterial pulmonar, comienzo de la enfermedad a edad temprana y raza negra.
- Los Pm-Scl. Aparecen en un 3% de los pacientes con ES y se asocian a artritis, miositis, afectación cutánea limitada, un mejor pronóstico y responden favorablemente a los corticoides.
- Los Th/To/RNP. Son específicos de la ES, donde aparecen en un 4% de los casos.

#### Factores genéticos

El antecedente familiar es el factor de riesgo más importante, aunque por debajo del 1% para cada miembro de la familia. Entre los genes relacionados están ciertos haplotipos de HLA y su asociación con ciertos anticuerpos. Pero el gen que más se ha relacionado con la susceptibilidad es el de la fibrilina 1, como se ha observado en los indios Choctaw y en los japoneses. También se cree que el microquimerismo jugaría un papel en la etiopatogenia de la enfermedad.

#### Manifestaciones clínicas: descripción, diagnóstico y tratamiento

##### Manifestaciones vasculares

El fenómeno de Raynaud (FRy) aparece en el 90-95% de los casos y, en la mayoría de las ocasiones, es el síntoma inicial, precediendo incluso en años al resto de los síntomas. Su localización más frecuente son los dedos de las manos, aunque también puede presentarse en los pies, labios, orejas y lengua y aparece espontáneamente o como respuesta al frío o al estrés



**FIGURA 46-1** ■ Raynaud. Mujer de 70 años con esclerodactilia y cicatrices en 4.º y 5.º dedos.



**FIGURA 46-3** ■ Mujer de 52 años con esclerodactilia y úlceras sobre la 2.ª interfalángica proximal que afecta a mano derecha y actitud en flexo de los dedos.



**FIGURA 46-2** ■ Varón de 67 años con esclerodactilia que presenta fenómeno de Raynaud

(figs. 46.1 y 46.2). El FRy no se presenta siempre de forma típica, en la ES, a medida que progresa la enfermedad, las crisis suelen hacerse más frecuentes y pueden no diferenciarse sus 3 fases (palidez, cianosis y eritema). La isquemia crónica conlleva la aparición de lesiones tróficas a modo de cicatrices en pulpejos “en mordedura de rata”, úlceras o flictenas. Dichas úlceras son dolorosas, tórpidas, se sobreinfectan con frecuencia y cicatrizan con dificultad. Se localizan en los pulpejos de los dedos y la superficie extensora de las metacarpofalángicas e interfalángicas y en un 40% de los casos aparecen en las piernas. Otras localizaciones son los codos, los tobillos, los dedos de los pies y el trago de las orejas (fig. 46.3). Cuando se produce una mala evolución de estas puede haber necrosis que lleve a tener que amputar algún dedo.

La capilaroscopia es la técnica empleada para el estudio del FRy, el patrón de la ES se caracteriza por la coexistencia de pérdida de capilares, que pueden producir áreas avasculares,

dilataciones (megacapilares), ramificaciones y destrucción de la arquitectura normal del lecho ungueal. Se han propuesto 3 nuevos patrones capilaroscópicos: el precoz, el activo y el tardío. Bajo el término “preesclerodermia” denominamos aquellos en los que el FRy se acompaña de hallazgos capilaroscópicos patológicos y ANA positivos sin otros hallazgos clínicos.

El tratamiento del FRy debe ser un proceso gradual y personalizado. Las medidas generales, como la protección contra el frío, evitar los cambios bruscos de temperatura, abandono del hábito tabáquico y evitar el uso de fármacos vasoconstrictores, entre otras, son fundamentales en su manejo. También debe prestarse especial atención al cuidado de las úlceras cuando estas aparezcan y descartar su sobreinfección. Los antagonistas del calcio se siguen empleando, aunque la tolerancia no siempre es buena y pueden aumentar el reflujo gastroesofágico. Se pueden emplear los antagonistas del receptor de la angiotensina, losartán, y en casos de mayor gravedad se emplean perfusiones intravenosas (i.v.) de iloprost durante 6 h 5-6 días consecutivos. El inhibidor de la endotelina, bosentán, previene la aparición de nuevas úlceras y los inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenafil y tadalafil, han mostrado ser eficaces en el tratamiento del FRy. Otros tratamientos empleados son la simpatectomía, cervical y lumbar, aunque están en desuso por falta de eficacia a largo plazo. También se usa la cámara hiperbárica en el tratamiento de úlceras refractarias. Queda por ver el lugar que ocuparán otros fármacos como la N-acetilcisteína, las estatinas y la fluoxetina o los neuroestimuladores.

#### **Manifestaciones cutáneas**

Se presentan en el 95% de los pacientes con ES y constituyen una de las primeras manifestaciones. La afectación cutánea se caracteriza clásicamente por seguir una evolución en 3 fases: edematosa, indurativa y atrófica, que pueden acompañarse de prurito. Estas fases pueden superponerse apareciendo distin-

tas fases en un mismo momento; cuando se ven afectadas las manos se denomina esclerodactilia. Otros signos que aparecen son: las contracturas en flexión de los dedos, codos y rodillas, la microstomía, los cambios en la pigmentación (sobre todo en cuero cabelludo, párpados y parte alta del tórax, dando un patrón en “sal y pimienta”) y el “signo del cuello” (bridas endurecidas que se ven cuando se fuerza la extensión). En ocasiones, la piel afectada puede volver gradualmente a la normalidad. La palpación de la piel, mediante el *score* modificado de Rodnan, ha resultado ser un método fiable para valorar el engrosamiento.

Las medidas generales, como la buena hidratación de la piel junto con la evitación de todas las situaciones que la resequen, son un pilar fundamental del tratamiento. Usaremos la hidroxicina o la difenhidramina en los casos que cursen con prurito intenso. La fisioterapia es importante y los casos con afectación cutánea y osteomuscular más grave deben ser remitidos a un servicio de rehabilitación. En cuanto al tratamiento farmacológico, hoy por hoy no hay evidencia de que ningún fármaco haya modificado el curso natural de la afectación cutánea. El uso de fármacos modificadores de la enfermedad debe iniciarse en los pacientes en los que haya posibilidad de reversibilidad. Se emplean el metotrexato (MTX), la ciclofosfamida (CFM) y, más recientemente, el mofetil micofenolato (MMF) y el antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF). Sigue habiendo partidarios de la D-penicilamida, aunque no se ha demostrado su eficacia. La ciclosporina se desaconseja dada su relación con la aparición de una crisis renal hipertensiva. Otras opciones terapéuticas en estudio son el trasplante de grasa autóloga y el suero caprino hiperinmune. En casos graves de la enfermedad se ha realizado trasplante de médula ósea autóloga, con resultados dispares.

Las telangiectasias, 75%, son más frecuentes en la EScl, se sitúan principalmente en la parte alta del tronco, cara y manos (fig. 46.4). En ocasiones suponen un problema estético, para lo cual se puede emplear el maquillaje y el láser. Las calcinosis, más frecuentes en la EScl, pueden aparecer en cualquier parte del organismo, aunque son más frecuentes en los dedos, antebrazos, cerca de las articulaciones de los codos, rodillas, en cresta ilíaca y zonas paravertebrales (fig. 46.5). En ocasiones pueden ulcerarse y sobreinfectarse. En general no se aconseja su extirpación, ya que se reproducen. Se emplea la colchicina, la warfarina, la minociclina, el alendronato y los anti-TNF, pero con resultados más que cuestionados.

### Manifestaciones osteomusculares

Las manifestaciones osteomusculares son muy frecuentes en el transcurso de la enfermedad, sobre todo en las fases iniciales. La afectación articular aparece entre el 45-90% de los casos. Rigidez matutina, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y tobillos pueden ser los primeros síntomas de la enfermedad. También puede presentarse una poliartritis simétrica y tenosinovitis, son frecuentes los roces y las contracturas tendinosas por fibrosis de las vainas tendinosas, que potenciados por la afectación cutánea puede llevar a las características deformidades en flexo. La presencia de 1



FIGURA 46-4 ■ Varón de 27 años con esclerosis sistémica limitada que presenta múltiples telangiectasias en la cara.



FIGURA 46-5 ■ Mujer de 47 años afectada de esclerosis sistémica cutánea limitada con calcinosis que afecta a 2.º dedo de la mano derecha, la cual se reprodujo tras ser extirpada quirúrgicamente.

o más roces tendinosos es un factor de mal pronóstico. Los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides a dosis inferiores a 10 mg, la hidroxicloroquina, el MTX y, en casos refractarios, los anti-TNF son parte del arsenal terapéutico. Las contracturas se deben tratar con fisioterapia y en ocasiones con artrodesis.

La afectación ósea es muy característica y consiste en la resorción de los penachos de las falanges distales, acroosteólisis, que si progresa puede llevar a mutilaciones importantes. La afectación muscular es muy frecuente en la ES y puede presentarse en forma de mialgias, debilidad de extremidades de predominio proximal y aumentos leves de creatinfosfocinasa (CPK). La miositis inflamatoria (valores altos de CPK, debilidad muscular proximal, EMG patológico y con un patrón inflamatorio en la biopsia muscular) será tratada con CE a dosis más altas y, en caso de mala evolución, se añadirá azatio-

prina (AZA), MTX, inmunoglobulinas i.v. o anti-TNF. Otros cuadros miopáticos son los relacionados con ciertos tratamientos como los corticoides o la D-penicilamina.

### Manifestaciones digestivas

La afectación digestiva es la más frecuente tras la cutánea y se presenta en el 75-90% de los pacientes con ES. El esófago es la porción del tubo digestivo que más se afecta, el 80-90% de los casos, y aunque suele hacerlo en las fases precoces de la enfermedad, no hay una buena correlación entre los síntomas y el grado de afectación. Muchos casos pueden ser asintomáticos, pero los síntomas más frecuentes son la disfagia a sólidos y la pirosis. Complicaciones del reflujo gastroesofágico son regurgitación, tos nocturna o en relación con el decúbito, neumonías por microaspiración, ronquera, dolor torácico atípico y esofagitis. El reflujo gastroesofágico mantenido o no tratado puede acabar produciendo un esófago de Barrett en el 10-40% de los pacientes. El estudio de la motilidad esofágica se realiza mediante una manometría esofágica, los hallazgos típicos son: disminución o ausencia del peristaltismo de la porción distal del esófago e hipotonía del esfínter esofágico inferior. Las medidas antirreflujo gastroesofágico (elevar el cabecero de la cama, evitar el consumo de tabaco y alcohol, hacer comidas menos copiosas y más frecuentes, evitar la ingesta de ciertos alimentos y fármacos) deben explicarse al paciente, aunque no presente síntomas. El tratamiento farmacológico irá encaminado a conseguir 3 objetivos: la supresión ácida mediante los inhibidores de la bomba de protones; aumentar la motilidad esofágica mediante procinéticos; evitar o disminuir la dosis de los fármacos que disminuyan el tono del esfínter esofágico inferior.

La mayoría de las veces, la afectación gástrica es silente y consiste en una disminución del peristaltismo que conlleva una prolongación del vaciado gástrico y una dilatación gástrica. Clínicamente es la causante de vómitos, plenitud posprandial y saciedad precoz. Las hemorragias digestivas pueden producirse como consecuencia de esofagitis, gastritis o ectasias vasculares, las cuales pueden aparecer en cualquier parte del tubo digestivo; cuando se localizan en el antro pueden dar lugar al llamado “*watermelon*”.

El intestino delgado (ID) puede afectarse hasta en un 50% de los casos, da síntomas como plenitud posprandial, náuseas, vómitos y anorexia. El duodeno es la porción que más se afecta, aunque el yeyuno y el íleon también lo están en un 20%. Cuando el ID se dilata y pierde su tono se puede producir sobrecrecimiento bacteriano, que si no se trata puede llevar a un cuadro de malabsorción. Aparece en el 30% de los pacientes, es un signo de mal pronóstico y altera principalmente la absorción de glucosa, calcio, vitamina B12 y ácido fólico. Produce diarrea, aunque no siempre está presente, distensión abdominal, meteorismo y pérdida de peso. Debe ser tratado con antibioterapia durante 7-10 días y si esta medida fracasara se mantendrá el tratamiento durante 30 días. Otra complicación que puede sobrevenir es la pseudoobstrucción intestinal debida a una marcada dilatación de la porción proximal del ID y aparecen niveles hidroaéreos pero no hay un obstáculo

mecánico. El octreótido subcutáneo (s.c.) o/y la eritromicina han demostrado ser eficaces en su manejo. El intestino grueso y el recto, aunque en menor frecuencia, también se afectan en la ES. Hay una disminución del tono y de la motilidad del colon, que tampoco se correlaciona con los síntomas. Suele haber estreñimiento, aunque en ocasiones puede dar diarrea o alternancia del ritmo intestinal. El primero debe tratarse con laxantes estimulantes y no aumentando la fibra. Otras alternativas son la administración intermitente de soluciones de polietilenglicol, colchicina o misoprostol. Complicaciones menos frecuentes son: el megacolon, la neumatosis quística y los vólvulos. La afectación rectal produce la pérdida del tono muscular de los esfínteres, provocando prolapso rectal e incontinencia anal. La neuroestimulación del nervio sacro es una opción terapéutica.

La afectación del hígado es poco frecuente. Bajo el nombre de síndrome de Reynolds se conoce la asociación de la cirrosis biliar primaria; la mayoría de los casos descritos se asocian a formas limitadas de la enfermedad.

### Afectación pulmonar

La afectación pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES y no pocas veces asintomática en sus fases iniciales. En la actualidad ha desbancado a la afectación renal como primera causa de muerte.

**Enfermedad pulmonar intersticial difusa.** La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se presenta con mayor frecuencia en la EScd y los síntomas y signos más frecuentes son la disnea, la tos seca, los crepitantes secos de predominio basal. La mayor progresión de la afectación pulmonar se produce los primeros años de la enfermedad. Las pruebas de función respiratoria siguen siendo la prueba de elección en la detección precoz de la afectación pulmonar. La espirometría muestra un patrón restrictivo ( $\downarrow$ FVC,  $\downarrow$ FEV<sub>1</sub>,  $\downarrow$ TLC, FEV<sub>1</sub>/FVC normal) y disminución de la capacidad de difusión del monóxido carbónico ( $\downarrow$ DLco). Los 2 parámetros más usados son el %FVC y el %DLco porque en la EPID suelen disminuir proporcionalmente mientras que en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) la alteración de la DLco aislada es más frecuente. Una DLco  $<$  40% o un deterioro muy rápido de esta es un indicador de alto riesgo de mortalidad. La radiografía simple de tórax, aunque forma parte de la valoración inicial de todo paciente con ES, no es el mejor método para valorar el daño pulmonar, puede mostrar un patrón reticular o reticulonodular bilateral de predominio en los 2 tercios inferiores. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) permite valorar la naturaleza y el grado de la extensión de las lesiones parenquimatosas. La realización de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) es un tema controvertido, pero debería realizarse en todo paciente con una TACAR patológica y en el que nos planteemos una actitud terapéutica. Un recuento celular patológico en el LBA es un marcador de afectación pulmonar más grave y se debe considerar marcador de mal pronóstico, especialmente la neutrofilia ( $>$  3% de polimorfonucleares) y la eosinofilia ( $>$  2% de eosinófilos). Se aconseja la realización de un broncoaspirado y procesamien-

to de las muestras para cultivo para descartar la presencia de infecciones silentes, sobre todo si se va a iniciar una terapia inmunosupresora. Hay controversia en cuanto a la realización de la biopsia transbronquial para el estudio histológico por su escasa rentabilidad diagnóstica. Los patrones histológicos predominantes en la ES son neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial usual. Actualmente se está investigando nuevos marcadores séricos para la EPID, como la proteína surfactante D y el KL-6.

Hasta el momento, ningún tratamiento ha mostrado un poder curativo, se debe estar especialmente atentos durante los 6 primeros años de enfermedad para intentar frenar su evolución y estabilizar la función pulmonar. Su manejo va a depender de 3 variables: grado de extensión, grado de inflamación y deterioro funcional. Las medidas generales como la vacunación frente a la gripe y al neumococo, el tratamiento precoz de las infecciones respiratorias y la fisioterapia respiratoria son fundamentales. El tratamiento del reflujo gastroesofágico en este grupo de pacientes es fundamental, dicha complicación se ha relacionado con la presencia de EPID. Los fármacos empleados son dosis bajas de corticoides, CFM oral o i.v., MMF y AZA. Recientemente se han publicado casos tratados con éxito con rituximab y también queda por dilucidar el rol que pueden jugar fármacos como la pirfenidona y la N-acetilcisteína, que se emplean en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Un esquema terapéutico que se está utilizando en la actualidad es el tratamiento inicial con CFM i.v. y posteriormente utilizar otro inmunosupresor oral, ya sea AZA o MMF. Casos seleccionados serán candidatos al trasplante pulmonar.

**Hipertensión arterial pulmonar.** La HAP aparece en un 15-30% de los pacientes, con mayor frecuencia se presenta de forma aislada asociada a la EScl, en cuyo caso es similar a la hipertensión pulmonar idiopática, pero también puede estar asociada a la EPID. Más frecuente en mujeres, entre los 35-55 años de edad, y cuanto mayor edad tenga el paciente al inicio de la enfermedad. A todo paciente con ES se le debe realizar un ecocardiograma anual, aunque el diagnóstico definitivo nos lo dará la realización de un cateterismo cardíaco derecho. Otras pruebas que son útiles son el electrocardiograma, la espirometría, la DLco, la cicloergometría, la prueba de los 6 min, la resonancia cardíaca y la determinación del péptido natriurético cerebral. Su tratamiento dependerá de la clase funcional, de la edad del paciente y de la presencia de otras comorbilidades. Se aconseja la realización de ejercicio moderado y la vacunación frente al neumococo y el virus de la gripe. Los anticoagulantes orales, los diuréticos, la digoxina y la oxigenoterapia se indicarán si fuese preciso. Los pacientes que sean respondedores al test de la vasodilatación realizado durante el cateterismo cardíaco serán candidatos a ser tratados con antagonistas del calcio. Los fármacos específicos de la HAP son: inhibidores de la endotelina (bosentán y ambrisentán), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil), prostaglandinas (epoprostenol i.v., treprostinil i.v. o s.c., iloprost inhalado) y los estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat). Deberán evitarse las situaciones de estrés agudo, las grandes altitudes y el embarazo.

### **Afectación cardíaca**

Complicación más frecuente de lo que se piensa y que se asocia a mal pronóstico, el problema es que o no se diagnostica en vida o se hace con demora. La miocardiopatía se debe a la alteración de la microcirculación coronaria (FRy coronario). El miocardio se va destruyendo y es reemplazado por una fibrosis difusa. Los hallazgos ecocardiográficos son la hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la relajación. Son habituales las alteraciones del ritmo, las alteraciones de la frecuencia cardíaca, el microvoltaje, los datos de hipertrofia ventricular izquierda y las alteraciones del ST. La resonancia magnética cardíaca es útil para valorar la fibrosis. La afectación pericárdica, presente en el 30-70% de las necropsias, es infrecuente que tenga repercusión clínica. El derrame pericárdico aparece en el contexto de una insuficiencia cardíaca o renal o de manera aislada y se asocia a mal pronóstico.

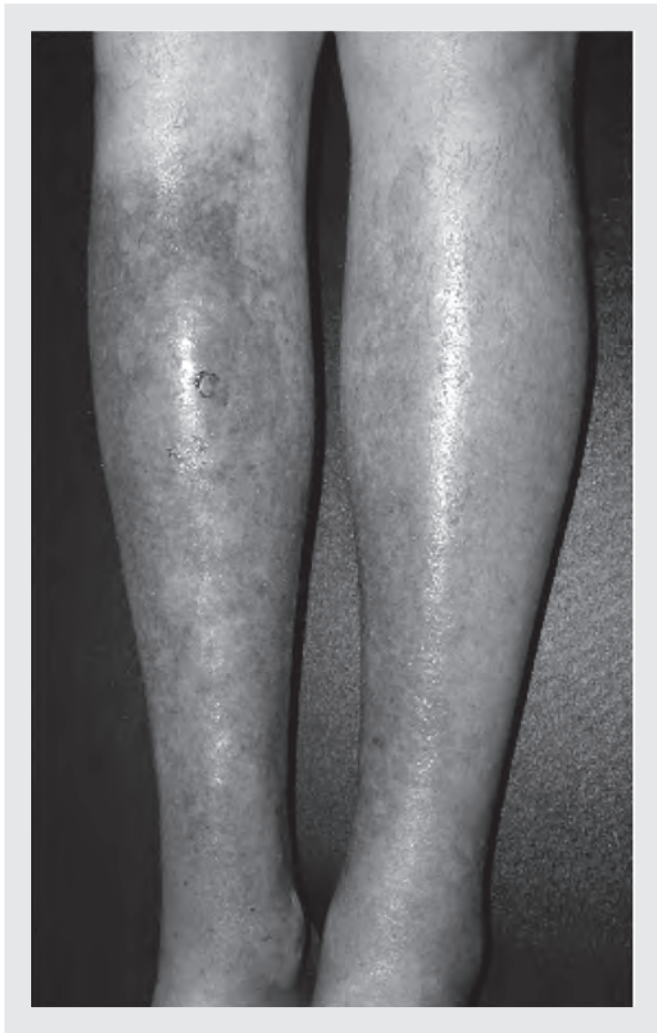
### **Afectación renal**

Su frecuencia se encuentra alrededor del 45%, silente en muchos casos, pero es un hallazgo anatomopatológico constante. La proteinuria es el signo más frecuente (36%); otros hallazgos son disminución del aclaramiento de creatinina, hematuria microscópica e hipertensión no maligna. En ocasiones es secundaria al tratamiento con D-penicilamina, superposición con otras conectivopatías, asociada a insuficiencia cardíaca, diarrea o deshidratación. Se han descrito casos de glomerulonefritis pauciinmune, que se manifiesta con una insuficiencia renal rápidamente progresiva, hematuria, normotensión y p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) positivos.

La crisis renal esclerodérmica, hasta hace poco ha sido la primera causa del fallecimiento, es una de las complicaciones más graves de la enfermedad, pero su pronóstico ha mejorado mucho desde la introducción de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Consiste en una insuficiencia renal rápidamente progresiva asociada a hipertensión arterial maligna, aunque en el 11% de los casos puede ser normotensiva. Factores predictivos o de mayor riesgo son: la EScl, la afectación cutánea rápidamente progresiva, la evolución de la enfermedad inferior a 4 años, los anticuerpos anti-ARN pol III, la anemia de reciente aparición, los problemas cardíacos recientes, la toma de altas dosis de corticoides, la raza negra y el embarazo. Su manejo requiere que el paciente sea ingresado e iniciarse tratamiento con IECA en pauta ascendente hasta que se normalice la presión arterial diastólica. Si a las 72 h no se ha normalizado se añadirán antagonistas del calcio. Se iniciará diálisis si desarrolla un grado de insuficiencia renal que lo requiera.

### **Afectación neuropsiquiátrica**

Se trata de una afectación de las arterias de pequeño tamaño y de la microcirculación, que se manifiesta en forma de accidentes isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular agudo y alteraciones neuropsicológicas con pérdida de las funciones cognitivas y cuadros de demencia. La neuropatía periférica más frecuente es la del nervio mediano y cubital.



**FIGURA 46-6** ■ Miembros inferiores de varón de 50 años afectado de un síndrome tóxico. Se puede apreciar el aspecto esclerodermiforme de la piel con hiperpigmentación y úlcera en miembro inferior derecho.

La afectación de los nervios craneales, en particular del trigémino, suele ser bilateral y afectar a la rama inferior del trigémino.

Los síntomas ansiosos y depresivos se observan con frecuencia, sobre todo en pacientes diagnosticados a edad temprana, con úlceras digitales y alto grado de discapacidad. Ante un paciente con síntomas psiquiátricos y alteraciones del comportamiento hay que descartar: una crisis renal, un síndrome de solapamiento con un lupus eritematoso sistémico o una patología endocrina, sobre todo hipotiroidismo.

#### **Otras manifestaciones**

La disfunción eréctil se debe a la fibrosis de los cuerpos cavernosos y a un flujo arterial deficiente durante la erección. La fibrosis testicular, aunque mucho menos frecuente, produce dolor y agrandamiento testicular.

La afectación vesical no es una manifestación frecuente de la enfermedad, pero cuando se produce los pacientes refieren

urgencia miccional por una reducción de la distensibilidad y de la capacidad vesical para retener la orina.

La afectación tiroidea aparece entre un 30-35% de los casos y el hipotiroidismo es la manifestación más frecuente. El síndrome seco (xerostomía y queratoconjuntivitis seca) aparece con frecuencia. La biopsia de las glándulas salivales menores demuestra la existencia de fibrosis.

## **SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES**

Con dicho término se denominan las entidades que producen cambios en la piel similares o parecidos a los de la escleroderma, pero los mecanismos etiopatogénicos son diferentes.

### **Inducidos por tóxicos o medicamentos**

El síndrome tóxico asociado al consumo de aceite de colza adulterado con anilinas afectó a nuestro país en 1982. La enfermedad se iniciaba simulando una neumonía atípica con fiebre, mialgias, infiltrados pulmonares e hipereosinofilia. Inicialmente aparecían unas lesiones maculopapulosas, eritematosas, pruriginosas con edema subcutáneo que afectaba sobre todo a cara y extremidades (fig. 46.6). Posteriormente se producía una induración de la piel, con aspecto esclerodermiforme. Otras manifestaciones que se presentaban a lo largo de la enfermedad eran artralgias, artritis, mialgias, polineuropatía sensitivomotora, HAP, pericarditis, trombosis venosas profundas y encefalopatía.

La toxicidad del cloruro de vinilo produce un síndrome esclerodermiforme que se caracteriza por un FRy, acroosteólisis e induración de la piel, que afecta predominantemente a cara y manos. Con el nombre de síndrome de Erasmus se conoce la asociación entre la silicosis y la ES. Normalmente, la neumoconiosis precede a la ES, sin que haya relación entre la evolución de las 2 afectaciones, siendo el grado de exposición al sílice variable. La asociación entre la exposición al sílice y la ES, en ausencia de neumoconiosis, también se ha establecido. El uso de bleomicina se asocia a la aparición de lesiones cutáneas esclerodermiformes y a fibrosis pulmonar. El síndrome eosinofilia-mialgia que afectó a Estados Unidos en 1989 se debió al consumo de L-triptófano. Estudios posteriores demostraron que el daño era producido por un contaminante, la 3-anilino-alanina. Inicialmente, el cuadro cursaba con mialgias, debilidad muscular, úlceras orales, disnea, dolor abdominal, exantema, elevación de las transaminasas, aldolasa y eosinofilia. Algunos casos evolucionaban hacia la cronicidad presentando lesiones cutáneas esclerodermiformes, fibrosis pulmonar y miocárdica y neuropatía. Otros fármacos o sustancias relacionadas con ciertos anorexígenos, anfetaminas o el consumo de cocaína se han relacionado con la aparición de esclerodactilia, FRy y disfgia.

### **Enfermedades que pueden presentar lesiones esclerodermiformes**

Son numerosas las enfermedades en las que pueden aparecer lesiones esclerodermiformes: endocrinopatías (hipotiroidismo y diabetes), porfiria cutánea tarda, acrodermatitis cróni-

ca atrófica, fenilcetonuria, acrogeria, progerias y síndrome de Werner.

### Reumatismo fibroblástico

Consistente en la aparición de nódulos cutáneos, induración de la piel de los antebrazos y marcada esclerodactilia y poliartrosis simétrica, que en la mayoría de los casos no es erosiva, y con contracturas de los dedos.

### Liquen mixedematoso-escleromixedema

El liquen mixedematoso es una mucinosis cutánea idiopática que se caracteriza por pápulas liquenoides que confluyen formando placas induradas de forma localizada. Su diagnóstico se confirmará si se cumplen los siguientes criterios: erupción o placa formada de pápulas o nódulos, ausencia de gammapatía monoclonal y patología tiroidea y depósito de mucina y un grado variable de proliferación de fibroblastos.

El escleromixedema es la forma sistémica del liquen mixedematoso; para realizar su diagnóstico deben cumplirse los siguientes criterios: erupción papular y esclerodermiforme generalizada, gammapatía monoclonal, proliferación de fibroblastos, fibrosis y depósito de mucina y ausencia de patología tiroidea. Inicialmente, la erupción afecta a miembros superiores, cara, cuello, tronco y se va generalizando de forma progresiva. La gammapatía monoclonal es, en la mayoría de los casos, de tipo  $\lambda$ .

### Escleredema

Se caracteriza por edema de la piel asociado a una induración progresiva de esta.

- Escleredema de Buschke. Se caracteriza por la aparición brusca de un edema indurado rápidamente progresivo que afecta a la cara, el cuello, los hombros y la región proximal de los miembros superiores respetando las manos. Aparece tras una infección respiratoria estreptocócica o viral, tanto en la edad infantil como adulta, y suele tener un curso autolimitado; las lesiones desapare-

cen entre los 12-18 meses. Responde bien a tratamiento antibiótico.

- Escleredema *diabeticorum*. Suele asociarse a diabetes resistentes a la insulina o a diabetes complicadas. Su evolución no parece relacionada con el control de la diabetes.
- Escleredema asociado al mieloma o paraproteinemias. Clínicamente se comporta igual que las 2 formas anteriores.

### Enfermedad de injerto contra el huésped

Es una complicación grave del trasplante alogénico de médula ósea y, en menor grado, del trasplante hepático. Su presentación puede ser aguda si aparece en los primeros 100 días tras el trasplante, o crónica cuando aparece pasados los 3 primeros meses de este; esta forma es la que simula una ES. Inicialmente aparece una erupción maculopapular y lesiones parecidas al liquen plano, que progresivamente van adquiriendo el aspecto y la distribución indistinguible de la ES. Las contracturas articulares aparecen en el 60% de los casos. Se han detectado ANA, anticuerpos antimitocondriales y AAT1.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S, Matucci Cerinic M. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 236-43.
- Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 144: 1346-56.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8.
- Mayer MD, Reveille JD. Systemic sclerosis, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Quillinan NP, McIntosh D, Vernes J, Haq S, Denton CP. Treatment of diffuse systemic sclerosis with hyperimmune caprine serum (AIMSPRO): a phase II double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;73: 56-61.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.





# ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO. SÍNDROMES INDIFERENCIADOS

E. BELTRÁN-CATALÁN

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Concepto e introducción

Epidemiología, patogenia y alteraciones de laboratorio

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Tratamiento

### SÍNDROMES INDIFERENCIADOS

Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

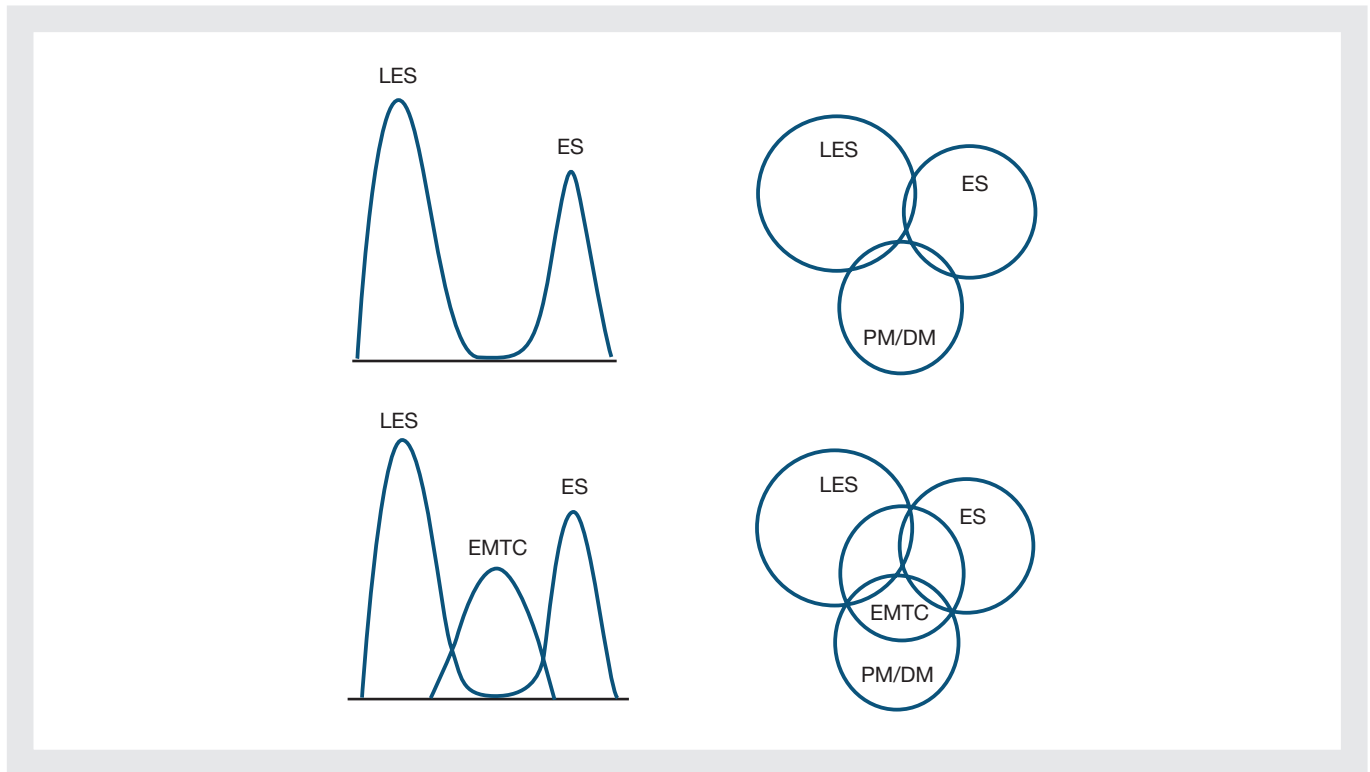
Síndromes de superposición del tejido conectivo

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El término enfermedad del tejido colágeno o conectivo fue utilizado por primera vez en 1942 por el médico patólogo austriaco Paul Klemperer (1887-1964), para denominar un grupo de enfermedades reumáticas inflamatorias con afectación multisistémica de etiología desconocida y características clínicas similares, con sustrato patológico en el tejido conectivo, conjunto o de sostén y probable base inmunológica. El estudio de estas patologías ha permitido avanzar hacia su clasificación en diferentes entidades bien definidas, con unas características clínicas y de laboratorio establecidas para cada una. De acuerdo con los esquemas de clasificación de las enfermedades reumáticas, el grupo de enfermedades del tejido conectivo (ETC) estaría compuesto por la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), el grupo de la esclerosis sistémica (ES) y las miopatías inflamatorias idiopáticas. El síndrome de Sjögren (SS) y el síndrome antifosfolípido (SAF) pueden presentarse de manera independiente o asociados a algunas de las anteriores ETC, adoptando la denominación de “primario” o “secundario”, respectivamente. Sin embargo, y pese al esfuerzo realizado para conseguir su clasificación, son enfermedades heterogéneas con una amplia variedad de signos y síntomas, con algunas manifestaciones clínicas específicas para cada una de ellas y otras que pueden pertenecer a varias entidades. Por tanto, los límites no siempre están claros y puede haber un cierto grado de solapamiento entre las diferentes conectivopatías. También es habitual en la práctica clínica diaria

encontrarnos con pacientes que no cumplen, en el momento del diagnóstico o a lo largo de su enfermedad, criterios establecidos o definidos de ninguna de estas. Es menos habitual, pero también posible, que los pacientes presenten manifestaciones clínicas y datos de laboratorio con autoanticuerpos característicos cumpliendo criterios de clasificación para más de una conectivopatía al mismo tiempo. Estos motivos hacen difícil, en algunas ocasiones, el estudio, la clasificación y el tratamiento del paciente con conectivopatías y han obligado, de alguna manera, a definir unos criterios de clasificación para la mayoría de las ETC que vienen descritos en otros capítulos de esta obra y que, debido a la heterogeneidad de estas enfermedades y de sus manifestaciones clínicas, están en continua revisión y actualización por la comunidad científica. Para clasificar a los pacientes (se estima que en torno a un 25%) que no cumplen criterios de enfermedad definida o cumplen criterios de clasificación para más de una conectivopatía se utilizan otros términos, como: conectivopatía indiferenciada, síndromes indiferenciados, síndromes de solapamiento o de superposición, respectivamente. Dentro de estos síndromes hay uno que, por presentar unas características clínicas y serológicas bastantes definitorias, así como una asociación genética al sistema mayor de histocompatibilidad, se puede identificar en la actualidad como una enfermedad integrante del grupo de las ETC denominada enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). En este capítulo haremos referencia a la EMTC y a los síndromes indiferenciados, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) y síndromes de superposición.



**FIGURA 47-1** ■ Tomada de Aringer et al, 2005. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; PM/DM: polimiositis/dermatomiositis.

## ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

### Concepto e introducción

La EMTC fue descrita por Sharp y colaboradores en el año 1972 como una entidad con características clínicas mixtas de LES, ES, polimiositis/dermatomiositis (PM/DM) y AR, todo esto acompañado además de la presencia de títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) con un patrón de inmunofluorescencia moteado y con especificidad antigénica dirigida frente a una ribonucleoproteína (RNP) identificados posteriormente como anti-U1-RNP. En su definición inicial se consideró una enfermedad de buen pronóstico, que no afectaba a órganos vitales como el riñón, los pulmones y el cerebro, que no producía inflamación de la pared vascular y que respondía favorablemente al tratamiento con dosis bajas de corticoides. Posteriormente, el mismo Sharp modificó el concepto original de la EMTC añadiendo que la afectación grave de órganos vitales era posible, que los pacientes no siempre respondían a dosis bajas de corticoides y que, por tanto, su pronóstico no siempre era benigno. Como veremos a lo largo de este capítulo, el tradicional buen curso clínico atribuido a esta enfermedad parece que no es tal y la afectación de órganos como el riñón y el pulmón se ve cada vez más comunicada en este síndrome, marcando su pronóstico evolutivo.

Desde su aparición, el concepto de EMTC está sujeto a debate y podemos decir que tiene divididos a los reumatólo-

gos en 2 grupos: los que utilizan este concepto en la práctica clínica diaria para clasificar a sus pacientes y los que consideran que se trata de un concepto artificial y de escasa relevancia clínica. Algunos autores consideran a la EMTC como un síndrome de solapamiento, un síndrome indiferenciado o incluso un subgrupo de alguna otra ETC. Otros defienden que la ausencia de solapamiento entre enfermedades relacionadas podría plantear la posibilidad de pasar por alto otra entidad nosológica situada entre estas (fig. 47.1). El concepto de EMTC vendría definido por un conjunto de manifestaciones clínicas propias y características que no cumplen los criterios de ninguna otra conectivopatía, títulos elevados de anticuerpos anti-U1-RNP y la asociación con genes del sistema mayor de histocompatibilidad clase II (HLA).

### Epidemiología, patogenia y alteraciones de laboratorio

Se han descrito casos de EMTC en pacientes desde edad pediátrica hasta edad avanzada, aunque afecta en su mayoría a mujeres entre los 30 y 40 años. La incidencia y prevalencia de esta enfermedad no se conoce con exactitud, hay pocos estudios epidemiológicos en la revisión de la bibliografía y, probablemente, esto se debe a la variabilidad de criterios utilizados en su clasificación. No hay publicados datos exactos de incidencia y prevalencia de la EMTC en adultos; una encuesta epidemiológica basada en la población de Finlandia mostró una prevalencia de 0,8 pacientes por 100.000 adultos.

Otro trabajo finlandés sugiere una incidencia de EMTC en población pediátrica de 0,1 pacientes por millón de habitantes/año. Un reciente trabajo publicado en 2011 y realizado en la población de Noruega muestra una prevalencia de 3,8 por 100.000 adultos y una incidencia en el período estudiado de 2,1 pacientes por millón de habitantes/año. En cuanto a la predisposición genética, en la EMTC se han descrito casos de asociación familiar y a las moléculas HLA-DR4, DR1 y, con menos frecuencia, DR2. En cambio, el LES se asocia fundamentalmente al HLA-DR2 y DR3, la ES al HLA-DR5 y DR3 o en la PM/DM al HLA-DR3. Por tanto, la asociación HLA-DR encontrada con mayor frecuencia en la EMTC no es idéntica a la que se encuentra más frecuentemente en el LES, en la ES o en la PM/DM. Sin embargo, la AR sí que tiene asociaciones HLA más parecidas a la EMTC. Los anticuerpos anti-U1-RNP característicos de la EMTC son preferentemente inmunoglobulinas que han cambiado al isotipo IgG con mutaciones en su región variable seleccionadas por una elevada afinidad frente a una serie de proteínas no histonas del núcleo, que son las RNP; sin embargo, el isotipo IgM es más frecuente encontrarlo en pacientes con LES. El complejo U1-RNP está compuesto por 1 armazón de ARN (el U1ARN), 3 proteínas con elevada especificidad hacia U1-RNP (proteínas U1-A, U1-C y U1-70kD), más una serie de proteínas adicionales comunes a múltiples macromoléculas. Los niveles de estos anticuerpos U1-RNP pueden fluctuar durante la evolución de la enfermedad e incluso llegar a desaparecer en algunos casos. En estos pacientes pueden aparecer, además, otras alteraciones inmunológicas que no se consideran específicas de esta enfermedad, como la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-ADN de simple (ssADN) y doble cadena (dsADN), anticuerpos anti-Sm, la positividad del factor reumatoide (FR) y del anticuerpo frente al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP). Se ha descrito también la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), aunque en menor frecuencia que en pacientes con LES. Según diferentes estudios, los AAF aparecen entre un 15 y un 30% de los pacientes con EMTC y se asocian con la presencia de enfermedad cardiovascular y episodios trombóticos. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgM se asocian con la aparición de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) y trombocitopenia, pero no con un aumento de la frecuencia de fenómenos de trombosis recurrente o abortos repetidos. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti- $\beta$ 2 glucoproteína (anti- $\beta$ 2 GPI) IgG e IgM, así como los aCL IgG sí que se asocian a la presencia de fenómenos trombóticos arteriales y venosos. A diferencia del LES, en la EMTC, la mayoría de los AAF son del isotipo IgM e independientes de la  $\beta$ 2 GPI; esto podría explicar la menor predisposición a la trombosis en estos pacientes.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La EMTC es una enfermedad multisistémica y clínicamente muy heterogénea. Incluye síntomas clínicos de solapamiento de diversas enfermedades como LES, ES, PM/DM y AR, que pueden aparecer tanto al inicio de la enfermedad como en cualquier momento de su evolución. Frecuentemente, la forma de inicio de la EMTC incluye la presencia de fenómeno

de Raynaud, poliartritis y edema de manos; con el paso del tiempo puede aparecer afectación esofágica, manifestaciones mucocutáneas y miopáticas. También se ha descrito asociado a esta enfermedad la presencia de fiebre y de linfadenopatías, manifestaciones de serositis (pleuritis/pericarditis), la presencia de HTAP, la afectación de los sistemas nervioso central y periférico, alteraciones hematológicas y del sistema cardiovascular, así como manifestaciones renales y del intersticio pulmonar.

Dada la heterogeneidad de manifestaciones clínicas que puede presentar esta enfermedad, el diagnóstico no siempre es fácil y esto viene reflejado en la variedad de criterios propuestos para el diagnóstico y clasificación de la EMTC. En la tabla 47.1 se resumen los 4 conjuntos de criterios diagnósticos y de clasificación: Sharp (1987), Alarcón-Segovia y Villareal (1987), Kasukawa (1987) y Kahn (1991). De los diversos criterios expuestos, los de Alarcón-Segovia y Villareal son los más sencillos de aplicar y están sujetos a una elevada sensibilidad y especificidad; por tanto, se podrían considerar de utilidad en la práctica clínica diaria para el estudio de estos pacientes. En resumen, el diagnóstico de sospecha se basaría en la presencia de una clínica compatible acompañada de la positividad de los anticuerpos anti-U1-RNP (que pueden aparecer al inicio del cuadro clínico o positivarse posteriormente, durante la evolución de la enfermedad). En estudios de seguimiento realizados en pacientes con EMTC se ha observado la posible evolución durante los primeros 5 años desde el diagnóstico de una EMTC a una ES, LES o AR, en un porcentaje muy variable, que depende de las distintas series. Por este motivo, algunos autores defienden que la EMTC es la fase intermedia de una progresión determinada genéticamente hacia una ETC definida. Sin embargo, en contra de este argumento, a los 5 años de evolución hasta un 50% de los pacientes se mantenía con el diagnóstico inicial de EMTC. Del mismo modo, en estudios de seguimiento de pacientes con títulos elevados de anticuerpos U1-RNP que no cumplían inicialmente criterios de EMTC y, por tanto, estaban clasificados dentro del grupo de EITC se ve una evolución en su mayoría hacia EMTC definida.

### Manifestaciones cutáneas

El fenómeno de Raynaud es una de las manifestaciones clínicas más frecuente y de aparición más precoz en esta enfermedad. Aparece en aproximadamente el 75-90% de los pacientes y puede preceder en meses o años al resto de las manifestaciones clínicas, como ocurre en otras ETC. El fenómeno de Raynaud puede ser grave y comportarse de manera agresiva, con la presencia de lesiones tróficas, úlceras e incluso necrosis digital aguda. Los hallazgos en la capilaroscopia de estos pacientes pueden variar desde la normalidad, pasando por la presencia de anomalías inespecíficas (en el diámetro, en la morfología, aparición de microhemorragias) hasta la presencia de dilataciones o megacapilares, áreas avasculares y ramificación capilar o neoangiogénesis. En más de la mitad de los pacientes con EMTC se puede observar un patrón de capilaroscopia similar al de la ES, en un 15-20% un patrón tortuoso como en el LES y en el resto no se observan alteracio-

TABLA 47-1

## Criterios propuestos para el diagnóstico y clasificación de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Sharp (1987)	Criterios mayores	Criterios menores	Diagnóstico	S (%) / E (%)
	Miositis Afectación pulmonar DLCO < 70% HTAP Vasculopatía proliferativa en biopsia pulmonar Fenómeno de Raynaud o hipomotilidad esofágica Esclerodactilia o edema de manos Anti-ENA > 1/10.000 y U1RNP(+) y anti-Sm(-)	Alopecia Leucopenia Anemia Pleuritis Pericarditis Artritis Neuropatía del trigémino Exantema malar Trombocitopenia Miositis leve Historia de manos tumefactas	Cuatro criterios mayores y anti-U1RNP(+)  Dos criterios mayores de los 3 primeros + 2 menores y anti-U1RNP(+)  La presencia de anti-Sm se considera criterio de exclusión	42/87,7
Alarcón-Segovia y Villareal (1987)	Criterio serológico	Criterios clínicos	Diagnóstico	S (%) / E (%)
	Anti-U1RNP a títulos altos	1. Edema de manos 2. Fenómeno de Raynaud 3. Sinovitis* 4. Miositis* 5. Acroesclerosis	El criterio serológico + al menos 3 criterios clínicos *Entre los tres criterios se deben incluir el 3 o el 4 *Si no están incluidos se precisan 4 criterios	62,5/86,2
Kasukawa (1987)	Criterios comunes	Criterios mixtos	Diagnóstico	S (%) / E (%)
	Fenómeno de Raynaud Tumefacción de manos o dedos  *Anti-U1RNP positivos	1. Lúpicos Poliartritis Linfadenopatía Eritema facial Serositis (pleura o pericardio) Leucotrombocitopenia 2. Esclerodérmicos Esclerodactilia Fibrosis pulmonar o alteración restrictiva o de la DLCO Hipomotilidad o dilatación esofágica 3. Miopáticos Debilidad muscular Aumento de enzimas musculares Patrón miopático en EMG	Al menos 1 de los 2 síntomas comunes + 1 o más de los síntomas mixtos en al menos 2 de las 3 categorías  *Acompañado de anti-U1RNP(+)	75/99,8
Kahn (1991)	Criterios serológicos	Criterios clínicos	Diagnóstico	S (%) / E (%)
	Títulos elevados de anti-U1RNP	1. Fenómeno de Raynaud 2. Sinovitis 3. Miositis 4. Tumefacción de dedos	Criterio serológico + fenómeno de Raynaud y al menos 2 de los 3 síntomas inflamatorios (2, 3 o 4)	63/86

Modificada de Ortega-Hernández y Shoenfeld, 2012.

DLCO: capacidad de difusión de oxígeno; E: especificidad; EMG: electromiograma; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; S: sensibilidad.

nes o estas son consideradas inespecíficas. Otra manifestación cutánea frecuente y temprana es el edema difuso de manos y dedos, así como en ocasiones la esclerodactilia sin esclerodermia proximal. Pueden aparecer lesiones cutáneas similares a las observadas en el LES, la DM y la ES, fotosensibilidad,

lesiones cutáneas inflamatorias, úlceras orales, síndrome seco, alopecia, livedo reticularis, calcinosis, telangiectasias, lesiones de eritema en heliotropo o pápulas de Gottron. También se han descrito casos de urticaria vasculitis con alteración en los valores de complemento.

### **Manifestaciones articulares y osteomusculares**

Las manifestaciones del aparato locomotor pueden variar desde mínimas artralgiyas y mialgias hasta la artritis erosiva incluso mutilante y la miopatía inflamatoria. La artritis es otra manifestación clínica frecuente y precoz en el diagnóstico de la EMTC. Puede estar presente hasta en el 80% de los casos. Frecuentemente es poliarticular y simétrica, puede afectar a grandes y pequeñas articulaciones, se acompaña de rigidez matutina y hasta en un 70% de los casos el FR es positivo. Puede ser o no erosiva y/o deformante; en la bibliografía también se han descrito casos de artritis mutilante, que es más habitual en la artropatía psoriásica y la artropatía de Jaccoud. Pueden aparecer nódulos reumatoides y, menos frecuentemente, calcinosis y acrosteólisis. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las muñecas, las metacarpofalángicas, las interfalángicas proximales, las metatarsfalángicas y las rodillas. El FR y el anti-CCP son con más frecuencia positivos en pacientes con artritis erosiva. Entre el 80 y el 90% de los pacientes pueden presentar afectación muscular clínica o subclínica en algún momento de la enfermedad. Con mayor frecuencia se afecta la musculatura proximal de las cinturas pélvica y escapular. También puede verse afectada la musculatura extensora del cuello. En la bibliografía se han descrito asociadas a la EMTC formas de miositis focal, síntomas respiratorios secundarios a una disfunción diafragmática, disfagia muscular por afectación del músculo estriado esofágico y casos de miocarditis. Las mialgias son una manifestación clínica frecuente de esta enfermedad en ausencia de miositis. En los casos de afectación más severa y extensa se asocia una elevación serológica de las enzimas musculares. Las manifestaciones clínicas, así como las alteraciones electrofisiológicas y los hallazgos anatomopatológicos, son en ocasiones similares y superponibles a la DM y la PM.

### **Manifestaciones pulmonares**

Las alteraciones pulmonares asociadas a la EMTC pueden estar presentes hasta en el 85% de los pacientes, aunque en muchos casos la afectación cursa de manera subclínica. Entre estas manifestaciones respiratorias cabe destacar: la HTAP, la neumopatía intersticial, el derrame pleural, la hemorragia alveolar, la disfunción diafragmática, la enfermedad tromboembólica, la enfermedad por obstrucción de la vía aérea, la vasculitis pulmonar, las infecciones pulmonares y la neumonitis por aspiración. Estudios prospectivos han puesto de manifiesto que la HTAP, la insuficiencia cardíaca congestiva y las infecciones son la principal causa de muerte en estos pacientes. El mecanismo patogénico de la HTAP en la EMTC todavía no se conoce con exactitud y los datos revisados en la bibliografía difieren. Desde un punto de vista anatomopatológico se considera similar a otras formas de hipertensión pulmonar grave. Cool et al (1997) describieron la presencia de células inflamatorias alrededor de las lesiones plexiformes de los pacientes con HTAP asociada a ES, postulando un posible mecanismo inflamatorio. Hasegawa et al (2009) comunicaron que los valores de anti- $\beta_2$  GPI IgG estaban más elevados en paciente con EMTC que asociaban la presencia de HTAP.

Otros autores, como Vegh (2006), Nishimaki (1999) y Hajas (2013), han publicado que las concentraciones en suero de anti-U1-RNP, aCL y anticuerpos frente a las células endoteliales son mayores en pacientes con EMTC y HTAP. Por todo lo expuesto hasta el momento, en estos pacientes sería recomendable realizar una evaluación periódica para detectar la HTAP de manera precoz. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es probablemente más frecuente de lo que pensamos en los pacientes con EMTC, esto se debe a que en muchos casos es oligosintomática o incluso asintomática, la afectación pulmonar suele ser bilateral, de predominio basal y con distribución subpleural y periférica. La forma más frecuente de EPI es la neumonía intersticial no específica (NINE), aunque también se han descrito casos de neumonía intersticial usual (NIU) con peor pronóstico y más rápida evolución clínica.

### **Manifestaciones cardiovasculares**

Los síntomas cardiovasculares de la EMTC podrían englobar desde el fenómeno de Raynaud y la HTAP, ya comentados previamente en este capítulo, hasta la afectación del pericardio, el miocardio y las válvulas; por esta razón la incidencia y la prevalencia varían, dependiendo de los métodos de estudio utilizados para valorar las alteraciones y de la definición de estas. La manifestación más frecuente es la pericarditis (20-30%), suele tratarse de pequeñas cantidades de derrame pericárdico que no ocasionan repercusión hemodinámica y es raro que evolucionen al taponamiento cardíaco. Otras alteraciones cardíacas como la miocarditis, las alteraciones de la conducción, el prolapso valvular mitral, la insuficiencia cardíaca congestiva y la endocarditis de Libman-Sacks, aunque con menor frecuencia, también se han descrito en los pacientes con EMTC y están asociadas a un peor pronóstico de la enfermedad. La lesión anatomopatológica vascular es muy similar a la descrita en la ES, con una proliferación de la capa íntima y una hipertrofia de la capa media que conllevan una obliteración de la luz vascular, afectando a vasos de mediano y pequeño calibre.

### **Manifestaciones gastrointestinales**

Las alteraciones gastrointestinales de la EMTC son muy similares a las de la ES y pueden afectar a la totalidad del tubo digestivo; siendo la más habitual la alteración de la motilidad esofágica (60-80%). La disfunción esofágica al inicio puede ser subclínica y posteriormente manifestarse en forma de reflujo gastroesofágico, dispepsia o disfagia esofágica. En los estudios manométricos se observa una hipotonía del esfínter esofágico inferior, una amplitud reducida de la peristalsis del cuerpo esofágico y, aunque con menor frecuencia, también puede verse afectado el esfínter esofágico superior con una reducción del tono, dando lugar a una disfagia faríngea. Son frecuentes las alteraciones peristálticas con hipomotilidad y dismotilidad esofágica. También se han descrito asociados a esta conectivopatía casos de hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria (CBP), pancreatitis aguda, vasculitis mesentérica, hipomotilidad intestinal, neumatosis intestinal con formación de pseudodivertículos, síndrome de malabsorción y enteropatía pierdeproteínas.

### **Manifestaciones renales**

Las manifestaciones renales son más frecuentes de lo que inicialmente se pensaba en la EMTC, según las diferentes series entre un 10-30%. La proteinuria es el hallazgo observado con una mayor frecuencia, habitualmente es asintomática, pero en su evolución puede llegar a ser de rango nefrótico. Histológicamente, las lesiones glomerulares que se objetivan con mayor frecuencia son la glomerulonefritis membranosa y la mesangial; aunque menos habitual, también es posible encontrar una glomerulonefritis proliferativa focal o difusa. Además, dentro de las complicaciones renales se han descrito casos de amiloidosis renal, infartos renales, nefropatía intersticial, nefritis mediada por inmunocomplejos, vasculitis anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivo, glomerulopatía colapsante, hipertensión arterial acelerada o maligna y, más raramente, casos de insuficiencia renal aguda asociada a anemia hemolítica microangiopática similar a la descrita en la crisis renal esclerodérmica.

### **Manifestaciones hematológicas**

Es frecuente la aparición de citopenias como leucopenia y anemia de trastornos crónicos, que suelen estar correlacionadas con la actividad de la enfermedad a otros niveles y mejoran con el tratamiento dirigido a la manifestación clínica activa en ese momento. Otras manifestaciones frecuentes a este nivel son la presencia de una hipergammaglobulinemia policlonal, la elevación de la velocidad de sedimentación globular y la positividad del test de Coombs sin asociar hemólisis clínica. Menos habituales, pero comportando una mayor gravedad, también pueden aparecer la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia; se han descrito casos de trombocitopenias graves en la EMTC, tanto en niños como en adultos. Existen referencias bibliográficas de casos de púrpura trombocitopénica trombótica, como la descrita en el LES acompañada de una vasculopatía diseminada con proliferación y fibrosis de la íntima, así como de aplasia pura de la serie roja. Como ya hemos señalado previamente en este capítulo, se ha descrito la presencia de AAF en pacientes con EMTC, aunque en menor frecuencia que en pacientes con LES y parece que con un menor riesgo de asociar trombosis; sin embargo, igualmente en estos pacientes puede aparecer un síndrome antifosfolípido (SAF) clásico grave y ser mortal.

### **Manifestaciones neurológicas**

La afectación del sistema nervioso se encuentra dentro de las manifestaciones clínicas poco frecuentes de la EMTC, aunque trabajos recientes han demostrado, como pasa con otras manifestaciones clínicas de la EMTC, que es más frecuente de lo que se creía hasta el momento. La manifestación más frecuente que traduce afectación del sistema nervioso periférico es la neuralgia del trigémino, que a menudo puede ser una manifestación precoz de una EMTC que todavía no ha sido diagnosticada. También se han descrito casos de cefaleas y neuropatías periféricas relacionadas con una posible afectación y causa vascular. En la revisión de la bibliografía se recogen casos de mielitis transversa, meningitis aséptica,

neuromielitis óptica, vasculitis retiniana, síndrome de la cola de caballo, patología hemorrágica e isquémica cerebral, así como clínica convulsiva y síntomas neuropsiquiátricos. Los síntomas neuropsiquiátricos son menos frecuentes que en el LES, pero también pueden presentarse en la EMTC. Trabajos recientes encuentran una correlación entre las manifestaciones neuropsiquiátricas a nivel central en la EMTC y los títulos elevados de anticuerpos U1-RNP en sangre y en líquido cefalorraquídeo. Como pasa en otras conectivopatías, en muchos casos no es fácil establecer una relación causal entre algunos de estos síntomas neurológicos y la enfermedad de base.

### **Tratamiento**

A pesar de que en su definición inicial se consideró una enfermedad de buen pronóstico, que no afectaba a órganos vitales y que respondía favorablemente al tratamiento con dosis bajas de corticoides, actualmente se piensa que la EMTC tiene un pronóstico variable y que no todas las manifestaciones clínicas responden a corticoides. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad leve y autolimitada, que no requiere apenas intervención terapéutica, y otros, en cambio, pueden desarrollar una afección grave de órgano mayor con manifestaciones que comprometen la vida y precisan de un tratamiento rápido y agresivo. Hay un tercer grupo que presenta una respuesta parcial al tratamiento corticoideo e inmunosupresor y que, probablemente a largo plazo, precise la instauración de tratamiento de fondo para el control de la enfermedad. De los diferentes estudios de seguimiento a largo plazo que existen en la EMTC podemos estimar que aproximadamente un tercio de pacientes se clasifican en cada uno de estos 3 grupos. La enfermedad grave, normalmente se relaciona con alteraciones vasculares y episodios trombóticos con una respuesta menos favorable a los diferentes tratamientos. En el desarrollo de este capítulo, deteniéndonos en cada manifestación clínica, se ha ido haciendo referencia a su pronóstico. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados que nos ayuden a la toma de decisiones terapéuticas en la EMTC, por tanto, las recomendaciones que utilizamos en su manejo se basan en la eficacia conocida de los tratamientos utilizados para las otras ETC, tratando las manifestaciones clínicas como haríamos en pacientes con LES, PM/DM, ES, SAF y AR. En la revisión de la bibliografía hay casos y series de casos de gran heterogeneidad clínica con diferentes tratamientos inmunosupresores (IS), agentes citotóxicos (CTX) e incluso con terapia biológica (TB), así como la utilización de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y plasmaféresis. El tratamiento de esta patología debe ser individualizado para cada paciente dependiendo de la manifestación orgánica que presente, así como de la gravedad de esta. En una enfermedad con manifestaciones clínicas tan heterogéneas como las que presenta la EMTC y realizando un intento simplista de agrupación, a grandes rasgos podemos resumir:

- Para las manifestaciones inflamatorias que habitualmente se solapan con las del LES como la fiebre, la serositis, la artritis, las lesiones cutáneas inflamatorias, las citopenias, la miositis y en algunas manifestaciones neurológi-

cas es útil en la mayoría de los casos el tratamiento con dosis medias/altas de corticoides, siempre dependiendo de la extensión y gravedad de la afectación sistémica y de los síntomas. En ocasiones, tanto para contribuir en la inducción a la remisión de estas manifestaciones clínicas como para mantener la remisión conseguida con los corticoides, es necesaria la utilización de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) o IS como el metotrexato, la leflunomida, la azatioprina, el micofenolato, la ciclosporina A y el tacrolimus, antimaláricos como la hidroxiclороquina, agentes CTX como la ciclofosfamida e incluso el uso de TB como el rituximab, el belimumab, el abatecept, el tocilizumab y el antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ), utilizados siempre fuera de indicación terapéutica, para el tratamiento de manifestaciones clínicas determinadas y con mucha cautela y monitorización estrecha durante su utilización. En particular, el uso de terapias anti-TNF $\alpha$  en estas patologías autoinmunes no estaría recomendado por el riesgo de desarrollar un lupus inducido y si fuese precisa su utilización debemos prestar especial atención a estos pacientes realizando un cuidadoso análisis del balance riesgo/beneficio.

- Para las manifestaciones clínicas de la EMTC que se solapan con la ES como el fenómeno de Raynaud, otras manifestaciones vasculares y cutáneas, la HTAP, la EPI y la clínica de tubo digestivo, el tratamiento se basa en el uso de IS, CTX y terapia vasodilatadora (antihiper-tensivos antagonistas del calcio y fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, prostaglandinas, inhibidores de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa) y se realiza en función del órgano afectado.
- Existen otras manifestaciones donde el tratamiento con corticoides es insuficiente para inducir o mantener la remisión y se precisa el uso de IS, CTX, TB, IGIV y plasmaféresis, como las neuropatías periféricas, la EPI, la miocarditis, la artritis grave o erosiva, la glomerulonefritis con síndrome nefrótico y algunas manifestaciones hematológicas.

En la tabla 47.2 se muestra un resumen de las distintas opciones terapéuticas recogidas en la revisión bibliográfica, insistiendo en que muchas de ellas se encuentran fuera de indicación terapéutica según ficha técnica.

## SÍNDROMES INDIFERENCIADOS

### Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

La primera descripción de esta enfermedad fue realizada por Sabo en 1969. LeRoy, en 1980, propuso el concepto de síndromes indiferenciados del tejido conectivo para definir y clasificar a pacientes en fases tempranas de una ETC, que en su mayoría se caracterizan por la presencia de FR y edema de manos. Posteriormente, varios autores han hecho referencia

al término EITC para englobar a los pacientes que presentan manifestaciones sugestivas de una o varias ETC, pero sin cumplir criterios de clasificación o diagnóstico de ninguna de ellas. Dentro de esta categoría se pueden clasificar 3 grupos de pacientes: un primer grupo con enfermedad de corta evolución que presentan formas “precoces” de otras conectivopatías; un segundo grupo que realmente quedará clasificado como EITC, con sintomatología sugestiva de ETC pero sin cumplir criterios de ninguna otra conectivopatía, y un tercer grupo que puede experimentar una remisión clínica de los síntomas a lo largo del tiempo no siendo diagnosticados finalmente de ETC. Según las diferentes series revisadas en la bibliografía, el porcentaje de pacientes que pasados 5 años se mantienen con el diagnóstico definitivo de EITC está alrededor del 50%. Se ha visto que la evolución a una conectivopatía definida tiene lugar entre los 3 y los 5 primeros años de duración de la enfermedad. Las conectivopatías definidas a las que con mayor frecuencia evolucionan estos pacientes son LES, ES, SS, EMTC, PM/DM y AR.

Por el momento, no disponemos de unos criterios diagnósticos o de clasificación universalmente aceptados ni validados para la EITC. Alarcón (2000) propuso unos criterios para clasificar pacientes en ensayos clínicos y, dentro de estos, definió una serie de manifestaciones clínicas sugestivas de EITC. También Mosca et al (2001) propusieron unos criterios de clasificación para la EITC:

- Signos y síntomas sugestivos de ETC, pero sin cumplir criterios de ninguna de ellas.
- ANA positivos.
- Duración de los síntomas de al menos 3 años.

En el cuadro 47.1 se recogen estas características clínicas.

### Síndromes de superposición del tejido conectivo

Los síndromes de superposición se definen como la coexistencia simultánea o sucesiva de 2 o más enfermedades autoinmunes sistémicas en un mismo paciente. En estos casos se cumplen criterios diagnósticos suficientes para cada una de las ETC que se superponen. Cuando la concurrencia de estas es secuencial se tiende a denominar “síndrome de transición”, que presenta una evolución de una enfermedad a otra. Es muy frecuente la asociación de SS o SAF con otras ETC, por tanto, en estas ocasiones no solemos hablar de síndromes de solapamiento, sino que más bien lo clasificamos como “secundario” o “asociado” a la ETC a la que aparece unido. En la bibliografía se han descrito cuadros de solapamiento entre multitud de ETC, algunos incluso con nombre propio. Vamos a pasar a enumerarlos y comentar brevemente los más significativos:

- LES y AR (*rhupus*): se caracteriza por la presencia de erosiones articulares en un paciente con diagnóstico de LES y poliartritis crónica simétrica FR y/o anti-CCP positivo.
- LES y ES (*esclerolupus*), LES y PM.



TABLA 47-2

**Recomendaciones terapéuticas en manifestaciones organoespecíficas en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (muchas de ellas fuera de indicación terapéutica según ficha técnica)**

<b>Síntomas constitucionales</b>	
Fiebre	AINE
Artralgias/mialgias	HCQ
Astenia	Corticoides sistémicos a dosis medias/bajas
<b>Manifestaciones de piel y mucosas</b>	
Erupciones eritematosas similares al LES	Esteroides tópicos y orales
Aftas bipolares	HCQ
Lesiones cutáneas similares a la PM/DM	Fotoprotección
Fase edematosa de manos	En casos graves y extensos valorar asociar FAME/IS
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Medidas preventivas y físicas
	Antagonistas de los canales del calcio/antagonistas de los receptores de la angiotensina II
	Prostaglandinas i.v.
	Inhibidores de los receptores de la endotelina
	Inhibidores de la fosfodiesterasa
<b>Artritis</b>	
Leves/moderadas	AINE
	HCQ
	Corticoides sistémicos o intraarticulares
	FAME/IS (MTX, leflunomida, AZA)
	TB (RTX, BLM, ABT, TCZ y anti-TNF $\alpha^a$ )
Graves y refractarias a tratamientos previos	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
<b>Miositis</b>	Ciclosporina, MTX
	Ciclofosfamida
	IGIV
	RTX
<b>Manifestaciones pulmonares</b>	
Serositis	AINE
	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
HTAP	Análogos de las prostaciclina
	Inhibidores del receptor de la endotelina
	Inhibidores de la fosfodiesterasa
Neumopatía intersticial	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
	Ciclofosfamida
	AZA, micofenolato, tacrolimus, ciclosporina
	RTX
<b>Manifestaciones cardiovasculares</b>	
Pericarditis	AINE
	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
Miocarditis	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
	Ciclofosfamida
	AZA, micofenolato
	IGIV
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>	
RGE/disfagia/disfunción esofágica	IBP
	Fármacos procinéticos
	Prueba con corticoides a dosis medias en EMTC <sup>b</sup>
<b>Manifestaciones renales</b>	
Glomerulonefritis membranosa	Corticoides sistémicos a dosis altas
	Ciclofosfamida
	Micofenolato
	Plasmaféresis
	RTX
<b>Manifestaciones hematológicas</b>	
Anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas
PTT	Azatioprina
	IGIV
	Plasmaféresis
	RTX, BLM
<b>Manifestaciones neurológicas</b>	Corticoides sistémicos a dosis medias/altas/i.v./v.o.
	IGIV
	FAME/IS
	Ciclofosfamida
	TB

<sup>a</sup>No recomendado en patología autoinmune por el riesgo de desarrollar un lupus inducido.

<sup>b</sup>Estudio longitudinal de 34 pacientes: mejoría estadísticamente significativa de la presión del esfínter esofágico inferior y una tendencia a la mejoría de la presión peristáltica del cuerpo esofágico.

Adaptada de Kim y Grossman, 2005; Ortega-Hernández y Shoenfeld, 2012.

ABT: abatecept; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA: azatioprina; BLM: belimumab; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HCQ: hidroxiquina; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; i.v.: intravenoso; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; IS: tratamientos inmunosupresores; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; PM/PD: polimiositis/dermatomiositis; PTT: purpura trombocitopénica trombótica; RGE: reflujo gastroesofágico; RTX: rituximab; TB: terapia biológica; TNF: factor de necrosis tumoral; v.o.: vía oral.

**CUADRO 47-1****Manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC)**

- Poliartralgias/poliartritis
- Fenómeno de Raynaud
- Síndrome seco
- Exantema cutáneo fotosensible
- Exantema malar
- Aftosis oral recurrente
- Mialgias
- Serositis (pleuritis/pericarditis)
- Fibrosis pulmonar<sup>a</sup>
- Neuropatía periférica<sup>a</sup>
- Citopenias (anemia/leucopenia/trombocitopenia)
- Elevación de la VSG
- ANA positivo<sup>b</sup>
- Consumo de complemento no justificado por otra causa

<sup>a</sup>Algunos autores han descrito que la afectación de órgano mayor (renal, neurológico y pulmonar) es poco frecuente en la EITC.

<sup>b</sup>En la revisión de la bibliografía, los ANA positivo no son requeridos por todos los autores para el diagnóstico de EITC.

Modificado de Alarcón. Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; Mosca et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007 y 2012.

ANA: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad de sedimentación globular.

- ES y PM (*escleromiositis/esclerodermatomiositis*): se asocia a la positividad de anticuerpos-PM-SCL.
- ES y CBP (*síndrome de Reynolds*): se asocia a la presencia de anticuerpos-antimitocondriales y alteraciones típicas en la capilaroscopia de la ES cutánea limitada; además puede presentar otras manifestaciones sistémicas digestivas, pulmonares y vasculares.

- PM y CBP, PM y fibrosis pulmonar (*síndrome antisintetasa*): asocia la presencia de miopatía inflamatoria, fibrosis pulmonar, fenómeno de Raynaud, artritis, síndrome seco y manifestaciones cutáneas típicas en manos con engrosamiento, hiperqueratosis y fisuración en las caras laterales y palmares de los dedos, así como en las caras internas de los pulgares; este fenómeno es conocido como “*mano de mecánico*”, junto con la positividad de los anticuerpos-antisintetasa (Jo-1).
- Otra asociación menos frecuente es también la AR y la ES.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Alarcón GS. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14: 125-37.
- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31: 411-20.
- Grossman JM, Furst DE, editors. Mixed Connective Tissue Disease. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31: 411-574.
- Kim P, Grossman JM. Treatment of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31: 549-65.
- Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21: 1011-23.
- Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012 ;2 6: 73-7.
- Ortega-Hernández OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol 2012; 26: 61-72.
- Zea Mendoza AC. Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes indiferenciados En: Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, 5.ª ed. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2008.



## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

V.M. MARTÍNEZ-TABOADA

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## CLASIFICACIÓN

## ETIOPATOGENIA

## Dermatomiositis

## Polimiositis

## Miositis por cuerpos de inclusión

## Miopatías necrosantes inmunomediadas

## CLÍNICA

## Manifestaciones musculares

## Manifestaciones cutáneas

## Otras manifestaciones

## Miositis por cuerpos de inclusión

## Miopatías inflamatorias de la infancia

Dermatomiositis amiopática (*DM sine myositis*)

## Miopatías inflamatorias asociadas a enfermedades reumáticas autoinmunes

## Miopatías necrosantes inmunomediadas

## DIAGNÓSTICO

## Enzimas musculares

## Autoanticuerpos

## Electromiograma

## Biopsia muscular

## Resonancia magnética

## Cribado de neoplasia

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## TRATAMIENTO

## Tratamiento inicial

## Tratamiento de la miopatía inflamatoria refractaria

## Otros tratamientos y tratamiento de situaciones clínicas especiales

## PRONÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas, que se caracterizan por la presencia de debilidad e inflamación muscular. Dentro de este grupo se incluyen la polimiositis (PM) idiopática, la dermatomiositis (DM) idiopática, la PM/DM asociada a neoplasia y la asociada a enfermedades reumáticas autoinmunes, la PM/DM de la infancia, la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y las miopatías necrosantes inmunomediadas (MNIM).

## EPIDEMIOLOGÍA

Son enfermedades raras, con una incidencia anual que oscila entre 2 y 8 casos por millón de habitantes. Afectan con mayor frecuencia a las mujeres (relación 2:1), salvo la MCI, que es

más frecuente en varones. En general, la edad de presentación se sitúa entre la quinta y la sexta décadas de la vida. En las miopatías de la infancia, la edad de presentación oscila entre los 5 y los 14 años.

## CLASIFICACIÓN

Los criterios diagnósticos originales incluían las siguientes características: debilidad muscular proximal simétrica, lesiones cutáneas típicas de la DM, elevación de enzimas musculares, patrón miopático en el electromiograma y lesiones histológicas características en la biopsia muscular (cuadro 48.1). La aparición de autoanticuerpos más específicos y la mejor caracterización histológica han hecho aparecer nuevas clasificaciones alternativas. Sin embargo, ninguna de estas clasificaciones está validada ni ampliamente aceptada.

**CUADRO 48-1****Criterios diagnósticos de la polimiositis y la dermatomiositis**

1. Debilidad simétrica de musculatura de cintura y/o flexora cervical de semanas o meses de evolución
2. Histología: necrosis de ambos tipos de fibras musculares, fagocitosis, regeneración y atrofia perifascicular
3. Elevación sérica de enzimas musculares
4. Evidencia electromiográfica de unidades motoras miopáticas, fibrilación, ondas positivas e irritabilidad de inserción
5. Exantema heliotropo (párpados), exantema eritematoso en cara, tórax, zonas extensoras de extremidades y pápulas de Gottron

**Polimiositis**

- Definida: 4 criterios
- Probable: 3 criterios
- Posible: 2 criterios

**Dermatomiositis** (el criterio 5 siempre está presente)

- Definida: 3 de 4 criterios
- Probable: 2 de 4 criterios
- Posible: 1 de 4 criterios

**ETIOPATOGENIA**

La etiología de las MI es desconocida. Como en el resto de las enfermedades autoinmunes se considera que las MI están desencadenadas por un agente ambiental que actúa sobre un huésped genéticamente predispuesto. Dentro de los agentes ambientales, la incidencia estacional de la enfermedad, unida a los datos de modelos animales, sugiere una etiología infecciosa, especialmente viral. La influencia de factores genéticos en las MI está basada en la descripción de casos de miositis en algunas familias, la mayor incidencia en determinadas razas y en la asociación con determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad. Desde un punto de vista patogénico y anatomopatológico se considera que las distintas MI tienen unas características diferenciales. En la tabla 48.1 se muestran los distintos tipos celulares involucrados en la lesión histológica de las principales MI.

**Dermatomiositis**

La DM se considera como ejemplo de respuesta humoral mediada por anticuerpos, con activación del sistema del complemento y depósito del complejo de ataque de membrana (C5b-9) alrededor de la microvasculatura muscular. Otros autores consideran un papel clave de los interferones de tipo I en su patogenia. Es característica la presencia de un infiltrado inflamatorio, fundamentalmente en zonas perifasciculares y perivasculares, y lesiones de las fibras musculares consecuencia de microinfartos. El rasgo histopatológico más característico es la atrofia perifascicular.

**Polimiositis**

Por el contrario, en la PM el infiltrado inflamatorio constituido fundamentalmente por linfocitos T CD8+ invade las fibras musculares. En este caso, no hay signos de vasculopatía ni depósito de inmunocomplejos.

**Miositis por cuerpos de inclusión**

La MCI muestra también un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos T CD8+, aunque sus características distintivas son la presencia de inclusiones filamentosas y vacuolas al microscopio electrónico. También es característica la presencia de depósitos de amiloide, similares a los que se encuentran en otras enfermedades degenerativas.

**Miopatías necrosantes inmunomediadas**

Las MNIM muestran un escaso o nulo componente inflamatorio, que está formado fundamentalmente por macrófagos. La expresión de MHC-I también es nula o muy discretamente parcheada y se pueden observar de forma simultánea fibras musculares necróticas o en proceso de regeneración.

**CLÍNICA****Manifestaciones musculares**

La debilidad muscular es la forma más frecuente de presentación, en general con un comienzo insidioso. La debilidad suele ser proximal y simétrica. No suele acompañarse de mialgias,

**TABLA 48-1****Datos histopatológicos en pacientes con miopatías inflamatorias**

	DM	PM	MCI
Linfocitos CD8+	+/-	+++	+++
Linfocitos CD4+	+ / ++	+	+
Linfocitos B	+++	+/-	+/-
Células NK	++	+/-	+/-
Expresión MHC-I	++	++	++
Expresión ICAM-1	+	++	++
Ig + C (C5-9)	++	-	-
Infiltrado inflamatorio	Perivascular	Perifascicular Intrafascicular	Perifascicular Intrafascicular
Lesión capilar	++	-	-
Vacuolas, "ragged-red" fibras, depósitos amiloides	-	-	+ / ++

DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; MCI: miositis por cuerpos de inclusión; NK: *natural killer*; Ig: inmunoglobulinas; C: complemento.

**TABLA 48-2**  
**Diferencias fundamentales entre la polimiositis (PM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI)**

	PM	MCI
Sexo	♀ > ♂	♂ > ♀
Edad	Frecuente < 50 años	Raro < 50 años
Forma de comienzo	Aguda Subaguda	Insidioso
Debilidad muscular	Proximal	Variable, puede ser distal
CPK	Muy elevada (> 10x normal)	Poco elevada (< 10x normal)
EMG	Patrón miopático	Patrón miopático o miopático-neurogénico
Biopsia muscular	Inflamación Necrosis fibras musculares	Inflamación Vacuolas Inclusiones filamentosas Depósitos amiloides
Evolución	Más rápida que la MCI	Lentamente progresiva
Respuesta al tratamiento	Buena Regular	Mala

CPK: creatincinasa; EMG: electromiograma.

aunque en caso de aparecer son leves. Las mialgias intensas deben hacer sospechar patologías distintas de las MI. La afectación de la musculatura estriada del esófago puede producir disfagia y acompañarse de un aumento del riesgo de broncoaspiración. La musculatura ocular y la facial no se afectan en las MI. La atrofia muscular puede aparecer en los pacientes con enfermedad grave y evolucionada.

### Manifestaciones cutáneas

En los pacientes con DM pueden aparecer diversas manifestaciones cutáneas, que por lo general suelen ser muy fotosensibles. Las lesiones cutáneas más características de la DM son las pápulas de Gottron. Se caracterizan por ser lesiones maculopapulares, eritematosas, con frecuencia descamativas, que aparecen típicamente en el dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. También pueden aparecer en otras superficies de extensión como codos y rodillas. Otras manifestaciones típicas de la DM son el exantema heliotropo (párpados), el signo de la V (parte superior del tronco), el eritema periungueal, la distrofia en las cutículas, las manos de mecánico (características del síndrome antisintetasa) y la calcinosis (típica de la DM de la infancia). Los cambios histopatológicos que se observan en la piel de los pacientes con DM no son específicos y pueden observarse en otras conectivopatías. El infiltrado inflamatorio está compuesto fundamentalmente por linfocitos T y macrófagos, y pueden observarse depósitos del complejo de ataque de membrana en la unión dermoepidérmica y en los vasos de la dermis.

### Otras manifestaciones

Los pacientes pueden presentar un síndrome general consistente en fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso. La presencia de fenómeno de Raynaud y artritis se ha asociado con la presencia de anticuerpos antisintetasa. La enfermedad pulmonar puede ser consecuencia de un fallo respiratorio debi-

do a debilidad en la musculatura diafragmática o de la pared torácica, o bien consecuencia de una enfermedad intersticial pulmonar (EIP). La EIP es poco frecuente (10%) y ocurre fundamentalmente en pacientes con el denominado síndrome antisintetasa. La enfermedad pulmonar en las MI está asociada a un peor pronóstico. Puede haber afectación miocárdica, aunque la miocarditis grave acompañada de insuficiencia cardíaca es excepcional.

### Miositis por cuerpos de inclusión

Representan entre un 15 y un 30% de las MI idiopáticas. Sus principales características y las diferencias con la PM idiopática se muestran en la tabla 48.2. Hay que destacar que, en general, ocurren en pacientes de edad más avanzada, fundamentalmente en varones, y que su inicio es mucho más insidioso que en las PM/DM idiopáticas. Aunque la debilidad suele ser proximal pueden afectarse con mayor frecuencia grupos musculares distales. Las enzimas musculares no suelen estar muy elevadas y el estudio electromiográfico puede no ser puramente miopático. La falta de respuesta al tratamiento convencional sugiere el diagnóstico de MCI, que se debe confirmar por estudios histopatológicos.

### Miopatías inflamatorias de la infancia

Aunque la DM es la más frecuente en este grupo de edad, en la infancia puede ocurrir cualquier MI descrita en el adulto. El cuadro clínico es superponible al de la DM del adulto, pero con una serie de diferencias relevantes: *a)* la presentación clínica en los niños puede ser más sutil, y está dominada por manifestaciones generales como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso; *b)* mayor frecuencia de calcinosis; *c)* mayor frecuencia de vasculitis, especialmente del tracto digestivo que, aunque rara, puede ser especialmente grave; *d)* mejor pronóstico que las MI del adulto. Desde un punto de vista histológico, la DM infantil es similar a la del adulto, aunque la atrofia perifascicular es más prevalente.

**CUADRO 48-2**

**Criterios diagnósticos de la miositis por cuerpos de inclusión**

**Clínica**

1. Duración de más de 6 meses
2. Inicio después de los 50 años
3. Debilidad muscular distal y proximal, pero con afectación de flexores de los dedos, muñeca y cuádriceps

**Laboratorio**

1. CPK: valores elevados de forma variable, pueden ser normales
2. Biopsia muscular: invasión mononuclear de fibras no necróticas, fibras musculares vacuoladas, depósitos amiloides, tubofilamentos de 15-18 nm en ME
3. EMG: patrón miopático o mixto

**Categorías diagnósticas**

- Definida: histología característica con todos los hallazgos + manifestaciones clínicas
- Probable: histología sugestiva pero incompleta + hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos
- Posible: patrón atípico de debilidad + hallazgos histológicos incompletos

CPK: creatincinasa; EMG: electromiograma; ME: microscopio electrónico.

**Dermatomiositis amiopática (DM sine myositis)**

Es una forma rara (< 10%) de DM, en la que aparecen las lesiones cutáneas típicas, pero no hay evidencia clínica de miopatía. En algunos de estos pacientes puede aparecer debilidad muscular característica durante la evolución.

**Miopatías inflamatorias asociadas a enfermedades reumáticas autoinmunes**

Se han descrito cuadros de MI asociadas a todas las enfermedades autoinmunes, pero especialmente a la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo.

**Miopatías necrosantes inmunomediadas**

De reciente inclusión dentro de las MI, en general se presentan de una forma más aguda que el resto de MI y se asocian con mayor frecuencia a disfagia y afectación pulmonar, así como a valores de creatincinasa (CPK) más elevados. Este tipo de miopatías necrosantes pueden aparecer espontáneamente o bien ser secundarias a fármacos, especialmente estatinas. Un porcentaje significativo de los pacientes con miopatía necrosante secundaria a estatinas se asocia con la presencia de anticuerpos anti-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.

**DIAGNÓSTICO**

En los cuadros 48.1 y 48.2 se muestran algunos de los principales criterios diagnósticos de las MI. El diagnóstico de las MI se basa fundamentalmente en una historia clínica y exploración física detalladas, que van a permitir inicialmente descartar el uso de fármacos o drogas que puedan inducir una miopatía, o bien la presencia de enfermedades autoinmunes o neoplasias. En la tabla 48.3 se muestran los estudios principales que deben realizarse en un paciente con sospecha de MI.

**Enzimas musculares**

De todas las enzimas musculares, la CPK es la más sensible. En general, los valores de CPK están muy elevados en las MI (> 10 veces el valor normal), mientras que en la MCI los valores suelen ser más bajos. El grado de debilidad muscular no tiene por qué guardar una relación directa con los valores de enzimas musculares. En pacientes con MI puede haber debilidad muscular con enzimas musculares normales o casi normales en varias situaciones clínicas: en la DM amiopática, en pacientes con enfermedad muy evolucionada e importante atrofia muscular. Durante las primeras semanas

**TABLA 48-3**

**Evaluación inicial de un paciente con sospecha de miopatía inflamatoria**

	Estudio básico	Otros estudios
Historia clínica	Consumo de fármacos Consumo de drogas Clínica de conectivopatía Clínica de neoplasia Antecedentes familiares	
Exploración física	Signos de conectivopatía Signos de neoplasia Evaluar fuerza muscular Exploración neurológica	
Análítica	Enzimas musculares Autoanticuerpos específicos de miositis TSH	Test de ácido láctico Mioglobinuria
Radiología	Radiografía de tórax	TC torácica alta resolución RM muscular Estudio esofágico
Estudio neurofisiológico	Electromiograma	Estudio neurofisiológico completo
Anatomía patológica	Biopsia muscular	Biopsia cutánea
Otros estudios		Pruebas de función respiratoria Estudio neoplasia oculta

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 48-4

## Autoanticuerpos específicos de miositis idiopáticas, autoantígenos y subgrupos clínicos de miositis asociados

Autoanticuerpo	Autoantígeno	Clínica	Frecuencia (%) Adultos; niños
Anti-ARS	ARS	Fiebre, artritis, Raynaud, manos de mecánico, EIP	30-40; 1-3
Anti-Mi2	NuRD	DM Comienzo agudo, buena respuesta al tratamiento	< 10; 4-10
Anti-p155/140	TIF1 $\gamma$	DM juvenil DM adultos + cáncer	13-21; 22-29
Anti-p140	NXP2	DM juvenil + calcinosis DM adultos + EIP	< 5; 23
Anti-SAE	SAE	DM	< 5; < 1
Anti-CADM-140	MDA-5	DM amioipática*, EIP	50-73*; nd
Anti-SRP	SRP	Miopatía necrosante Enfermedad agresiva, Mala respuesta al tratamiento	5-10; < 3
Anti-200/100	Proteínas de 100-200 kDa	Miopatía necrosante*	< 10*; nd

Anti-ARS incluye: Jo-1 (histidyl), PL7 (threonyl), PL12 (alanyl), OJ (isoleucyl), EJ (glycyl), KS (asparaginy), Ha (tyrosyl), Zo (phenylanyl); ARS: amino-acyl-tARN sintetasa; DM: dermatomiositis; EIP: enfermedad intersticial pulmonar; MDA-5: *melanoma differentiation-associated gene 5*; nd: no datos; NuRD: *nucleosome remodeling deacetylase complex*; NXP2: proteína de matriz nuclear 2; SAE: *small ubiquitin-like modifier activating enzyme*; SRP: *signal recognition particle*; TIF1 $\gamma$ : factor transcripcional intermediario 1-gamma.

Modificada de Betteridge et al, 2011, y Zong M y Lundberg, 2011.

del tratamiento no es infrecuente el desarrollo de una miopatía esteroidea.

### Autoanticuerpos

El 80% de los pacientes tiene anticuerpos antinucleares. En estos pacientes, la determinación de autoanticuerpos específicos puede ser de utilidad para eliminar una conectivopatía subyacente y para identificar determinados autoanticuerpos más específicos que aporten información relevante sobre el pronóstico de determinados subtipos de MI (tabla 48.4).

### Electromiograma

Entre un 10 y un 15% de los pacientes con una MI pueden tener un electromiograma normal o no concluyente. En estos pacientes, las alteraciones sugestivas de MI pueden estar restringidas a la musculatura paraespinal. Las características típicas de las MI son la presencia de un patrón miopático con potenciales polifásicos de poca amplitud y corta duración, actividad insercional, fibrilación espontánea y descargas repetitivas.

### Biopsia muscular

En la mayoría de los casos es la prueba definitiva para confirmar el diagnóstico y excluir otras enfermedades que producen debilidad muscular. En pacientes con lesiones clásicas de DM, especialmente en las formas infantiles, la biopsia muscular puede obviarse. En la tabla 48.1 se muestran las principales características diferenciales de los principales tipos de MI.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) puede ayudar no solo para seleccionar áreas con inflamación muscular susceptibles de biopsia muscular, sino para monitorizar de forma no invasiva la evolución y respuesta al tratamiento.

### Cribado de neoplasia

Los pacientes con MI tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer. La frecuencia de cáncer en estos pacientes se estima entre un 15 y un 25%. Aunque los pacientes con PM también presentan un riesgo aumentado de cáncer, la asociación es especialmente clara en pacientes con DM, en especial en sujetos de edad avanzada. La neoplasia puede aparecer en cualquier momento, pero la incidencia máxima es durante los 2 años previos o siguientes al desarrollo de la MI. En todo paciente diagnosticado de una MI debe realizarse un estudio dirigido a descartar una neoplasia subyacente. Este estudio, inicialmente estará determinado por la presencia de signos y síntomas que sugieran la presencia de una neoplasia en una historia clínica y una exploración física detalladas. En un paciente sin factores de alto riesgo para padecer una neoplasia se deberá solicitar una analítica completa, que incluya marcadores tumorales, un estudio de sangre oculta en heces, una radiografía de tórax, una ecografía abdominal, así como, en el caso de las mujeres, una mamografía y una ecografía ginecológica. En pacientes con alto riesgo de padecer una neoplasia, como son los pacientes con antecedentes de cáncer, los mayores de 65 años, los que tengan un síndrome general marcado o aquellos con DM (con excepción de las formas infantojuveniles), se debe realizar un estudio más exhaustivo que incluya una tomografía computarizada toracoabdominopélvica y un estudio del tracto digestivo. Algunos autores recomiendan una reevaluación anual para el cribado de patología neoplásica durante los 2 primeros años tras el diagnóstico de la miopatía.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las principales causas de debilidad muscular que deben incluirse en el diagnóstico diferencial se muestran en las tablas 48.5 y 48.6.



TABLA 48-5

## Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias

Enfermedades musculares	Distrofias musculares genéticas Atrofias musculares espinales Miastenia gravis, Eaton-Lambert	Distrofias miotónicas Miopatías congénitas
Enfermedades neurológicas	Neuropatías: Guillain-Barre, PNP autoinmunes, diabetes mellitus, porfiria	Esclerosis lateral amiotrófica
Enfermedades endocrinas	Enfermedades tiroideas Síndrome de Cushing Enfermedad de Addison	Acromegalia Enfermedades paratiroides
T. electrolíticos	Hipopotasemia Hipo/hipercalcemia	Hipomagnesemia Hipo/hipernatremia
M. metabólicas	Parálisis periódica familiar Glucogenosis Por acumulo de lípidos	Miopatías mitocondriales Hipovitaminosis D
Miopatías tóxicas	Alcohol, cocaína, heroína Zidovudina, colchicina, vincristina, diuréticos, laxantes, anfotericina B, antipalúdicos	Estatinas, fibratos, penicilamina, interferón alfa, procainamida, amiodarona, corticoides
Infecciones	Virus Bacterias	Parásitos Hongos
Miscelánea	Polimialgia reumática Fibromialgia Síndrome eosinofilia-mialgia Síndromes paraneoplásicos	Rabdomiólisis Miositis osificante Sarcoidosis Vasculitis, etc.

PNP: polineuropatías.

TABLA 48-6

## Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias idiopáticas y las miopatías no inflamatorias (metabólicas y distrofias musculares)

	Miopatías inflamatorias	Miopatías no inflamatorias
Edad de comienzo	Cualquiera: Infancia Adultos edad media	Infancia Adultos jóvenes
Síntomas musculares	Debilidad proximal	Debilidad proximal Mialgias durante el ejercicio Mioglobinuria tras ejercicio Debilidad musculatura facial
Afectación cutánea	Fotosensibilidad Exantema heliotropo Gottron Manos de mecánico	No
Manifestaciones extramusculares	Fiebre Raynaud Artritis Afectación pulmonar y cardíaca Cardiopatía, cataratas, diabetes, hipogonadismo	No Otras: Neuropatía axonal, ataxia, convulsiones, sordera, retinopatía
Historia familiar	Autoinmunidad	El mismo síndrome
Valores de CPK	2-30 veces x normal Normal: raro	Normal o elevación discreta 10-70 veces x normal: raro

CPK: creatincinasa.

Modificada de Baer y Wortmann, 2013.

## TRATAMIENTO

Como consecuencia de la rareza de estas enfermedades hay pocos estudios bien diseñados, y en la mayoría de ellos se incluye un número reducido de enfermos, con lo que el tratamiento

óptimo de las MI no está claramente establecido. El tratamiento de las MI está basado en el uso de corticoides a dosis elevadas combinados con inmunosupresores. Por lo tanto, en todos los pacientes con MI, y teniendo en cuenta las distintas comorbilidades que pueden presentar previamente, deberán tomarse las

medidas habituales de prevención de toxicidad que pueden aparecer con este tipo de agentes. Se deberá tener en especial consideración la prevención de procesos infecciosos y, por supuesto, la prevención de la osteoporosis inducida por corticoides. La monitorización de la respuesta al tratamiento debe realizarse combinando la exploración física con las determinaciones analíticas, especialmente con la CPK. Hay que tener en cuenta que en las fases iniciales del tratamiento, mientras se utilizan dosis elevadas de corticoides, a pesar de la normalización de las enzimas musculares, los pacientes pueden sentirse incluso subjetivamente peor debido al desarrollo de una miopatía esteroidea. En determinadas situaciones clínicas, la RM puede ayudarnos a distinguir con una prueba diagnóstica no invasiva si existe o no inflamación muscular activa.

### Tratamiento inicial

A pesar de que los corticoides nunca han demostrado su eficacia en estudios controlados continúan siendo la base del tratamiento de las MI. La dosis inicial de prednisona recomendada es de 1 mg/kg de peso en dosis única matinal o en dosis divididas. En determinadas situaciones, donde se prevé un alto riesgo de toxicidad, se pueden utilizar dosis más bajas de corticoides ( $\leq 0,5$  mg/kg). En la práctica clínica habitual, rara vez se sobrepasa una dosis de 40-60 mg/día. En pacientes con afectación rápidamente progresiva y compromiso vital pueden utilizarse bolos de metilprednisolona intravenosa —i.v.— (15 mg/kg/día, máximo 1 g, durante 3 días consecutivos). Como se ha comentado, ningún tratamiento ha demostrado de forma inequívoca su utilidad en las MI. Sin embargo hay estudios que sugieren la utilidad de la azatioprina (2 mg/kg/día) y el metotrexato (15-25 mg/semana), solos o en combinación como agentes ahorradores de esteroides. En la práctica habitual, y si no hay contraindicación, solemos iniciar tratamiento con alguno de estos 2 agentes desde el comienzo del tratamiento esteroideo.

### Tratamiento de la miopatía inflamatoria refractaria

En pacientes en los que, a pesar del tratamiento con corticoides e inmunosupresores antes mencionado, no se consigue un control adecuado de la enfermedad o se desarrolla toxicidad importante, disponemos de diversas opciones terapéuticas, todas ellas basadas, por lo general, en estudios realizados con un número reducido de pacientes. Las inmunoglobulinas (Ig) humanas policlonales i.v. (1 g/kg/día durante 2 días consecutivos) han demostrado su eficacia, especialmente en pacientes con DM refractaria. Aunque no se ha estudiado en ensayos correctamente diseñados, las Ig i.v. pueden ser de utilidad como terapia de mantenimiento en pacientes que no toleren otros tipos de tratamiento inmunosupresor. El rituximab (1 g i.v. cada 2 semanas, 2 perfusiones) es el agente biológico mejor estudiado en pacientes con PM, DM y DM infantil. Aunque el 83% de los pacientes incluidos en el ensayo clínico (estudio RIM) más importante realizado hasta la fecha en estas enfermedades cumplió con la definición de mejoría, no se alcanzó ninguno de los objetivos fundamentales del estudio. Probablemente, esto se debió a su diseño. En un subanálisis posterior se demostró un mejor resul-

tado clínico en los pacientes que presentaban autoanticuerpos específicos de miositis. Otros inmunosupresores como la ciclofosfamida, el clorambucil, la ciclosporina A, el tacrolimus o el micofenolato mofetil han demostrado su utilidad en series muy reducidas de pacientes refractarios a la terapia convencional. De igual modo, el efecto de otros agentes biológicos, como antagonistas del TNF o de la IL-1, debe demostrarse en ensayos clínicos correctamente diseñados.

### Otros tratamientos y tratamiento de situaciones clínicas especiales

En los pacientes con MCI es característica la falta de respuesta al tratamiento. En cualquier caso se recomienda utilizar un tratamiento estándar con corticoides a dosis elevadas, solos o asociados a metotrexato y/o azatioprina durante un período de 6 meses. En caso de falta de respuesta o deterioro progresivo se recomienda suspender este tipo de fármacos para evitar iatrogenia innecesaria. En pacientes con lesiones cutáneas características de la DM debe evitarse la exposición solar y usar cremas con protección total. Las lesiones cutáneas pueden responder al tratamiento con antipalúdicos y, ocasionalmente, se ha descrito la mejoría de lesiones cutáneas refractarias con tacrolimus tópico. Los pacientes con debilidad muscular profunda pueden beneficiarse de tratamiento rehabilitador, y ocasionalmente en pacientes con calcinosis extensa puede ser necesaria la realización de cirugía.

### PRONÓSTICO

El pronóstico de las MI en conjunto no es bueno, con una morbilidad asociada a la enfermedad y a su tratamiento elevada. La mortalidad oscila, dependiendo de las series, entre un 11 y un 45%, y aproximadamente la tercera parte de los pacientes presentará una discapacidad grave como consecuencia de la MI. Los pacientes con PM tienen peor pronóstico que los pacientes con DM o las miopatías asociadas a las enfermedades autoinmunes. Entre los factores de mal pronóstico cabe destacar la edad avanzada, la presencia de neoplasia, la afectación bulbar, la afectación cardiovascular y respiratoria y el retraso en el tratamiento. Aunque el pronóstico de las MI en la infancia es muy variable, en general es mejor que en los adultos.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baer AN, Wortmann RL. Noninflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 457-79.
- Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 209.
- Castro C, Gourley M. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 111-20.
- Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314-24.
- Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies--a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 632-46.
- Zong M, Lundberg IE. Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 297-306.



## Sección 9

# Vasculitis

EDITOR - RICARDO BLANCO ALONSO

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 49 CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS
- 50 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. POLIMIALGIA REUMÁTICA. ARTERITIS DE TAKAYASU
- 51 VASCULITIS DE VASO MEDIANO Y VASO PEQUEÑO POR INMUNOCOMPLEJOS
- 52 VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO
- 53 SÍNDROME DE BEHÇET Y OTRAS VASCULITIS



# CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

C. GARCÍA PORRÚA



## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### CONCEPTOS GENERALES

Endotelio vascular

Inmunidad celular

Formación y depósito de inmunocomplejos

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Anticuerpos anticélula endotelial

Susceptibilidad genética

CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El término vasculitis engloba a las enfermedades que se caracterizan por el hallazgo anatomopatológico de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos, lo que conduce a un daño en el órgano final. En este sentido, también se reconocen patrones histopatológicos que orientan el tipo de lesión vasculítica. La necrosis, la formación de granulomas y el tipo celular leucocitario implicado (neutrófilo, eosinófilo, linfocito o mastocito) en el daño tisular constituyen los pilares básicos en la tipificación de las vasculitis.

## CONCEPTOS GENERALES

En el grupo de las vasculitis describimos un conjunto de enfermedades cuya sintomatología viene determinada por su etiología, patogénesis, tipo de vaso implicado, tipo de mecanismo inflamatorio y órgano subsidiario. La célula endotelial, ciertos elementos inmunes, los mediadores de la inflamación y la susceptibilidad genética desempeñan un importante papel en el desarrollo del tipo de daño vascular.

### Endotelio vascular

El endotelio vascular interviene como regulador de la inmunidad y de la hemostasia. En condiciones normales, la célula endotelial tiene una función antitrombótica y expresa una mínima cantidad de moléculas de adhesión en su superficie. Hay una relación directa entre la expresión de las moléculas de adhesión y la vasculitis.

### Inmunidad celular

La inmunidad celular, a través de células del sistema monocito-macrófago y los linfocitos T, es la principal responsable de la formación de granulomas.

### Formación y depósito de inmunocomplejos

La presencia de uno o varios estímulos antigénicos iniciales conllevaría la formación de uno o varios anticuerpos y las uniones entre ellos constituirían lo que se conoce como inmunocomplejos. La formación de inmunocomplejos se considera el mecanismo patogénico fundamental en las vasculitis que afectan a vasos de pequeño calibre, como la púrpura de Schönlein-Henoch.

### Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son anticuerpos dirigidos a enzimas presentes en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos. Con la técnica de inmunofluorescencia, los ANCA pueden presentar un patrón de tinción citoplásmico difuso (c-ANCA) o un patrón lineal perinuclear (p-ANCA). Los c-ANCA identifican fundamentalmente la enzima proteinasa 3 (PR3) y los p-ANCA identifican fundamentalmente la enzima mieloperoxidasa (MPO). Estos anticuerpos tienen la capacidad de provocar vasculitis.

### Anticuerpos anticélula endotelial

Se les atribuye un papel citotóxico y de apoptosis sobre las células endoteliales. También se les ha relacionado con su acti-

**CUADRO 49-1****Vasculitis asociadas a una probable etiología**

- Vasculitis asociada a cáncer
- Vasculitis ANCA positivo asociada a fármacos
- Vasculitis mediada por inmunocomplejos asociada a fármacos
- Vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC
- Vasculitis asociada a VHB
- Aortitis asociada a sífilis
- Otras

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

**CUADRO 49-2****Clasificación de las vasculitis en función del tamaño del vaso y etiopatogenia****Vasculitis de grandes vasos**

- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de células gigantes

**Vasculitis de mediano vaso**

- Enfermedad de Kawasaki
- Poliarteritis nodosa

**Vasculitis de pequeño vaso**

- Vasculitis asociada a inmunocomplejos
  - Vasculitis IgA (Schonlein-Henoch)
  - Vasculitis crioglobulinémica
  - Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)
  - Enfermedad antimembrana basal glomerular
- Vasculitis asociada a ANCA
  - Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss)
  - Poliangeitis microscópica

**Vasculitis de vaso de tamaño variable**

- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Cogan

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

**CUADRO 49-3****Clasificación de las vasculitis en función de la afectación de un órgano único o asociada a enfermedad sistémica****Vasculitis con afectación de un órgano único**

- Vasculitis primaria del SNC
- Aortitis aislada
- Angeitis cutánea leucocitoclástica
- Arteritis cutánea
- Otras

**Vasculitis asociada con enfermedad sistémica**

- Vasculitis reumatoide
- Lupus vasculitis
- Vasculitis sarcoidea
- Otras

SNC: sistema nervioso central.

vación y consiguiente aumento de la adhesión de los leucocitos, activación de la coagulación y trombosis.

**Susceptibilidad genética**

Cada vez hay más información de la importancia del patrón genético en el desarrollo de las vasculitis. La asociación más estudiada es con el complejo mayor de histocompatibilidad.

El conocimiento se encuentra en constante cambio. El análisis de qué genes están activos, cuál es su forma de activación, cuál es la influencia ambiental en su expresión y su análisis con ordenadores superpotentes permitirán avanzar en la fisiopatogenia de las vasculitis y establecer unos mejores criterios de clasificación.

**CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS**

Conseguir una clasificación universalmente aceptada por todos los autores es una tarea difícil. El progresivo cono-

cimiento en la fisiopatología de las vasculitis y la amplia disponibilidad de nuevos tests diagnósticos en la práctica clínica habitual ha llevado a convocar en 2012 una nueva conferencia de consenso de Chapel Hill, con el fin de mejorar la nomenclatura, definiciones y criterios de clasificación de las vasculitis. Las vasculitis se pueden clasificar en 2 grandes grupos. Las vasculitis infecciosas, entendidas como aquellas causadas por invasión directa y proliferación de patógenos en la pared de los vasos sanguíneos (p. ej., arteritis por *Aspergillus*, vasculitis por *Rickettsias*) y las vasculitis no infecciosas, donde no existe invasión directa de los vasos sanguíneos por patógenos. Las vasculitis no producidas por invasión directa de patógenos sobre los vasos sanguíneos estarían en relación con el agente patógeno productor, a través de mecanismos patogénicos, produciendo daño en la pared de los vasos sanguíneos. Uno de estos ejemplos sería el caso de la vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de la hepatitis C. En este sentido establece un grupo de vasculitis asociadas con una probable etiología incluyendo las vasculitis asociadas a cáncer o fármacos (cuadro 49.1). En la categorización de las vasculitis no infecciosas, teniendo en cuenta el tamaño del vaso sanguíneo, también se incorporan datos de su etiopatogenia al diferenciar dentro del grupo de pequeño vaso las vasculitis asociadas a ANCA y las vasculitis asociadas a inmunocomplejos (cuadro 49.2). A diferencia de la clasificación previa, incorpora 2 subgrupos: uno de vasculitis con afectación de un órgano único y otro de vasculitis asociada con enfermedad sistémica (cuadro 49.3). No hay una clasificación ideal de las vasculitis capaz de identificar y clasificar de forma precisa a todos los pacientes. Los avances en este sentido deben estar fundamentados en el tamaño del vaso afectado, pero también deben incorporar los hallazgos clínicos, la determinación de los ANCA, los hallazgos histopatológicos de la biopsia y las técnicas de imagen. La actualización de los criterios de clasificación y el progresivo conocimiento acerca de su fisiopatogenia deberían revertir en una mejora de la práctica clínica.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. The epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 729-49.
- Hunder GC, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 383.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-23.





# ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES. POLIMIALGIA REUMÁTICA. ARTERITIS DE TAKAYASU

M.A. GONZÁLEZ-GAY MANTECÓN ■ J. RUEDA GOTOR

## CONTENIDO

### ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

Introducción  
Epidemiología  
Etiología  
Patogenia  
Anatomía patológica  
Manifestaciones clínicas  
Pruebas de laboratorio  
Diagnóstico  
Diagnóstico diferencial  
Tratamiento  
Pronóstico

### ARTERITIS DE TAKAYASU

Introducción  
Epidemiología  
Etiopatogenia  
Manifestaciones clínicas  
Pruebas de laboratorio  
Diagnóstico  
Tratamiento  
Pronóstico

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

### Introducción

La arteritis de células gigantes (ACG), también llamada arteritis temporal o arteritis de Horton, es una vasculitis sistémica que afecta predominantemente a vasos de mediano y gran calibre. Junto a la arteritis de Takayasu está incluida en el subgrupo de vasculitis de vaso grande de acuerdo con la conferencia de consenso de Chapel Hill 2012. La ACG muestra especial predilección por las arterias del arco aórtico que irrigan los territorios extracraneales siendo la afectación más característica la de la arteria temporal, rama de la carótida externa.

La polimialgia reumática (PMR) es un trastorno inflamatorio que se caracteriza por dolor y rigidez matutina que afecta a las cinturas escapular, cervical y pelviana.

Hay una estrecha relación entre la ACG y la PMR, que, de hecho, concurren frecuentemente en un mismo sujeto. Ambas entidades son de etiología desconocida, con predilección por la raza blanca y el sexo femenino y afectan casi exclusivamente

a personas mayores de 50 años. La existencia de una respuesta inflamatoria sistémica y la buena respuesta al tratamiento corticoide son otras características coincidentes en ambos procesos.

### Epidemiología

La ACG y la PMR afectan casi exclusivamente a personas mayores de 50 años y su incidencia aumenta con la edad para alcanzar un pico máximo en pacientes de 70-79 años. La ACG es el tipo de vasculitis más común en Europa y América del Norte, con predilección por personas de raza blanca, y especialmente de origen escandinavo, entre quienes alcanza una incidencia anual superior a 17/100.000 personas. En los países del sur de Europa esta cifra desciende hasta 12/100.000 habitantes mientras que en poblaciones asiáticas y afroamericanas es sensiblemente inferior.

La PMR, al igual que la ACG, es también más frecuente en las poblaciones de origen escandinavo. Mientras que su incidencia anual en los países nórdicos supera los 50/100.000 habitantes, en España se reduce a 18,7/100.000. Si se consideran únicamente los casos de PMR “aislada” esta cifra es incluso inferior, y desciende a 13,5/100.000 habitantes.

En los países nórdicos, no así en los mediterráneos, se ha descrito una mayor frecuencia de ambos procesos en mujeres, con una proporción aproximada de 3:1.

### Etiología

La etiología de la ACG y la PMR es desconocida. La existencia de una susceptibilidad genética y de factores ambientales todavía no identificados parece contribuir al desarrollo de la enfermedad.

#### Factores ambientales y agentes infecciosos

Diferentes hallazgos sugieren la implicación de agentes infecciosos en el desarrollo de PMR y ACG, aunque hasta el momento este punto no se ha podido demostrar en estudios histológicos o microbiológicos. En Dinamarca se han descrito repuntes de incidencia de PMR y ACG coincidentes con picos epidémicos de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y parvovirus B19. Este último, junto al virus parainfluenza tipo 1, ha sido asociado por diversos autores al desarrollo de ACG. La existencia de un patrón cíclico de incidencia de ACG, con picos periódicos cada 7-10 años, se ha observado en 2 poblaciones distintas, una localizada en Olmsted County (Minnesota) y otra en Jerusalén. Otros trabajos han encontrado una distribución estacional de la enfermedad, describiendo picos de incidencia al final del invierno y del otoño en Suecia, y a finales de primavera e inicio del verano en Israel. Estos hallazgos, que apoyan la posible existencia de factores ambientales en el desarrollo de la ACG, no han sido confirmados en estudios realizados en otros países, entre ellos España.

Otro factor que ha sido asociado con la ACG en varios estudios es el tabaquismo.

#### Factores genéticos

El predominio de la PMR y la ACG en la raza blanca y su tendencia a presentarse con mayor frecuencia en sujetos de la misma familia sugieren la existencia de una predisposición genética.

En cuanto a la susceptibilidad genética de la ACG, diversos estudios describen la asociación de esta enfermedad con genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad, como el *HLA-DRB1\*04*. Recientemente se han descrito otras asociaciones con variantes genéticas de componentes implicados en la respuesta inflamatoria: polimorfismos del factor de necrosis tumoral (TNF) o de los genes *NLRP1* y *PTPN22*. Otros estudios reportan asociaciones entre polimorfismos genéticos y aspectos concretos de la enfermedad. En este sentido, el riesgo de presentar complicaciones isquémicas se ha relacionado con una variante funcional del gen del factor de crecimiento endotelial vascular, mientras que un riesgo aumentado de recaídas se ha asociado a polimorfismos del *ICAM-1*.

En cuanto a la PMR, se han encontrado asociaciones genéticas más variadas y no limitadas a alelos *HLA-DRB1\*04*.

### Patogenia

A pesar de los avances realizados en los últimos años, la patogenia de la ACG sigue ofreciendo numerosas incógnitas en la

actualidad. El proceso inflamatorio, originado en la adventicia de la pared vascular y mediado fundamentalmente por linfocitos T y macrófagos, conlleva la liberación de citocinas proinflamatorias responsables de la respuesta inflamatoria sistémica característica de la ACG. Por otro lado, la hiperplasia concéntrica de la íntima, desarrollada en el contexto de dicho proceso inflamatorio, y la consecuente oclusión de la luz vascular serán los responsables del desarrollo de episodios isquémicos.

Continúa siendo una incógnita, sin embargo, cuál es el desencadenante que origina el proceso vasculítico. Una hipótesis extendida atribuye este rol a un antígeno infeccioso que activaría las células dendríticas localizadas entre la adventicia y la capa media de las arterias de mediano y gran calibre. Estas células expresan TLR-4 (*toll-like receptor 4*), cuyos ligandos activan e inducen su diferenciación en células efectoras productoras de citocinas. A las células dendríticas diferenciadas se les atribuye un papel patogénico determinante: por un lado expresarían CD83 y CD86 y liberarían interleucina (IL) 8, reclutando así células T CD4, mientras que, por otro lado, liberarían citocinas clave para la diferenciación de dichos linfocitos T. En la ACG se han identificado 2 linajes distintos de células T, los linfocitos Th1 (cuya diferenciación está inducida por IL-12 e IL-18) y los linfocitos Th17 (modulados por la presencia de IL-1, IL-6 e IL-23). Ambos linajes intervendrán en vías inmunes independientes mediadas por citocinas diferentes. Mientras que las células Th17 median, a través de la IL-17, en la modulación de células endoteliales, células del músculo liso vascular, fibroblastos y células estromales de la médula ósea, los linfocitos Th1 actuarán sobre macrófagos, células citotóxicas y endoteliales mediante la liberación de IFN- $\gamma$  (fig. 50.1). Las diferencias existentes entre ambas respuestas inmunes, así como el distinto comportamiento mostrado ante el tratamiento corticoide (a diferencia de las células Th1, los linfocitos Th17 son corticosensibles), sugieren la posibilidad de que ambas vías constituyan distintos componentes de la enfermedad, desencadenados por antígenos diferentes.

Los macrófagos, células de gran relevancia en la ACG, son responsables de la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6) en la adventicia y metaloproteinasas y óxido nítrico en las capas media e íntima, contribuyendo así al daño de la pared arterial. Los mecanismos reparadores, a través del infiltrado de células mononucleares y células gigantes multinucleares y la liberación de factores de crecimiento, darán lugar a la degradación e hiperplasia de la lámina interna.

Mientras que la IL-1 y la IL-6 están implicadas en la patogenia de la ACG y de la PMR, el IFN- $\gamma$  parece tener un papel diferencial en la ACG. La expresión del IFN- $\gamma$ , observada en hasta el 70% de las biopsias de arteria temporal de pacientes con ACG, no se ha objetivado, sin embargo, en las biopsias temporales de pacientes con PMR aislada. Existe además un aumento de la transcripción del IFN- $\gamma$  en pacientes con síntomas isquémicos craneales, relación que podría explicarse por una posible implicación del IFN- $\gamma$  en la hiperplasia de la íntima a través de su influencia en diferentes tipos celulares incluyendo las células gigantes.

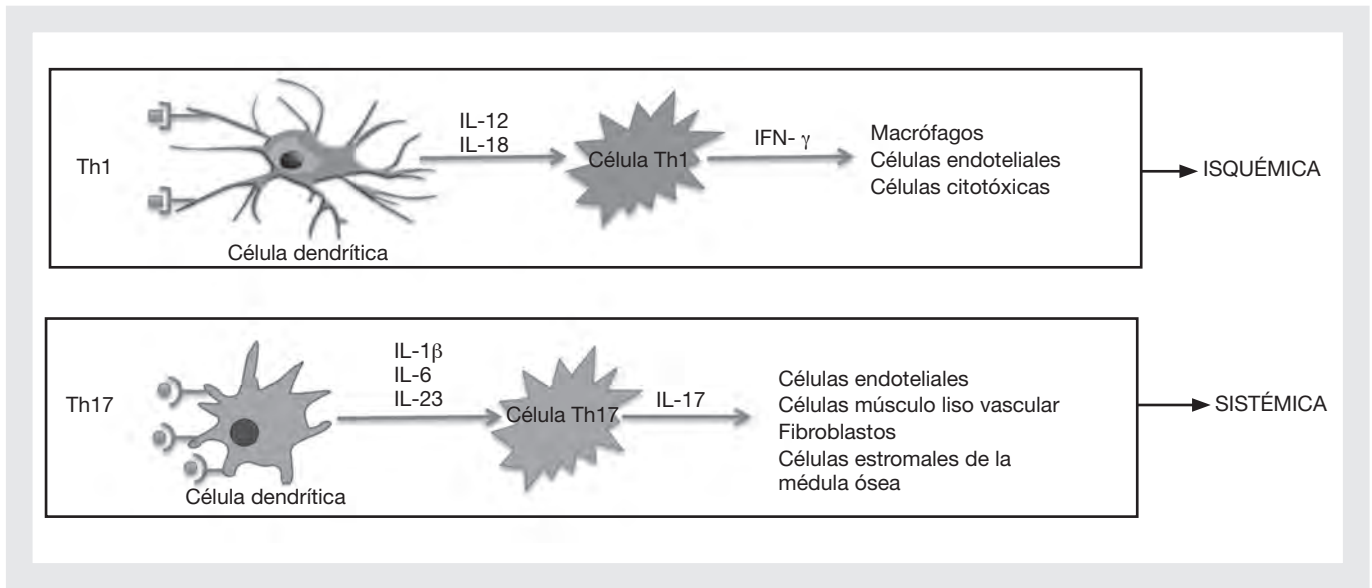


FIGURA 50-1 ■ Vías implicadas en la patogenia de la arteritis de células gigantes.

### Anatomía patológica

La biopsia de la arteria temporal permite la confirmación diagnóstica en la ACG. Se caracteriza por la rotura de la lámina elástica interna de la pared vascular junto con la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico (fig. 50.2). Dicho infiltrado está compuesto, en su mayor parte, por macrófagos y células T, de las que el 70-90% son CD4+, y en el 40-60% de los casos se puede observar células gigantes multinucleadas. La lesión inflamatoria presenta típicamente una distribución segmentaria y focal, que puede alternar focos inflamatorios con otros libres de la enfermedad.

La PMR se caracteriza por la presencia de sinovitis leve, objetivada en muestras procedentes de membranas sinoviales del hombro y de otras articulaciones implicadas, con predominio de macrófagos y linfocitos T CD4+.

### Manifestaciones clínicas

#### Polimialgia reumática

La PMR se presenta en pacientes mayores de 50 años como un cuadro consistente en dolor y rigidez matutina de inicio generalmente agudo que afecta a las cinturas cervical, escapular y pélvica. La duración de la rigidez es característicamente superior a 30 min. El 75-99% de los pacientes refiere dolor de hombros, mientras que las cinturas cervical y pélvica están implicadas con menos frecuencia (50-90% de los casos). El dolor se irradia generalmente a la musculatura proximal de las extremidades superiores e inferiores y, si bien puede ser inicialmente unilateral, tiende a bilateralizarse rápidamente. Se trata de un dolor de curso inflamatorio, que persiste en reposo y que llega a interferir con el descanso nocturno. Los movimientos activos, en especial la abducción de las extremidades superiores, agravan el cuadro hasta tal punto que frecuentemente limitan actividades cotidianas como vestirse, peinarse o

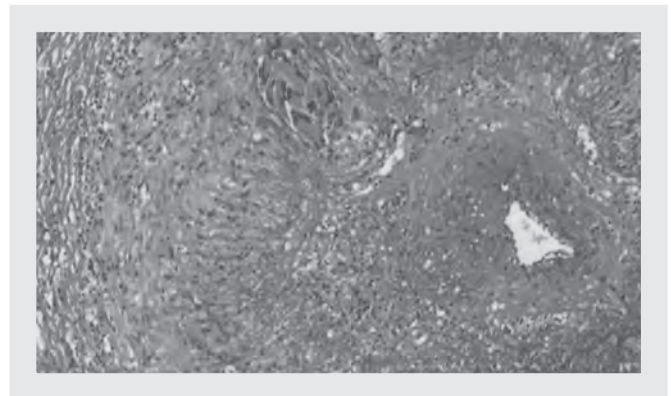


FIGURA 50-2 ■ Arteria temporal con oclusión de la luz, infiltrado inflamatorio y rotura de la lámina elástica interna en un paciente con arteritis de células gigantes.

levantarse de una silla. Manifestaciones constitucionales como febrícula, astenia, hiporexia o pérdida de peso están presentes en hasta el 40% de los pacientes.

La afectación de cinturas y musculatura proximal coexiste ocasionalmente con diversas formas de afectación distal: síndrome del túnel carpiano (14%), tenosinovitis (3%) o artritis periférica que afecta principalmente a rodillas y muñecas con un patrón asimétrico (25%).

Un cuadro denominado RS3PE (*remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema*) se ha descrito en hasta el 12% de los pacientes con PMR. Esta condición, que se caracteriza por la presencia de sinovitis en carpos/pequeñas articulaciones de las manos junto con tenosinovitis de los tendones extensores, se presenta en forma de dolor, tumefacción y edema con fóvea localizados predominantemente en el dorso de las manos y las muñecas.

La exploración física del paciente con PMR se caracteriza por la restricción dolorosa de los movimientos activos, y con frecuencia también pasivos, de los hombros y las caderas sin que se objete inflamación articular evidente. Puede haber dolor a la palpación de la musculatura afectada (deltoides y bíceps braquial, principalmente) en menos del 20% de los casos. La debilidad muscular no es una característica de la enfermedad, a pesar de que puede ser de difícil evaluación en presencia de dolor muscular.

### **Arteritis de células gigantes**

Las manifestaciones clínicas de la ACG pueden ser sistematizadas en manifestaciones isquémicas y sistémicas.

**Manifestaciones isquémicas.** La cefalea de reciente comienzo, o de características distintas a las habituales, en un paciente mayor de 50 años es el síntoma más típico de esta enfermedad y se halla presente en el 70-90% de los casos. El dolor es habitualmente continuo, de intensidad severa, y refractario a la analgesia habitual. Aunque generalmente se localiza en la región temporal, cualquier área puede verse afectada. Menos del 50% de los pacientes asocia hipersensibilidad al tacto en el cuero cabelludo (característicamente al peinarse) y, excepcionalmente, se produce necrosis de este. Otro síntoma craneal típico de la ACG es la claudicación mandibular (dolor desencadenado con la masticación), síntoma muy específico que refiere el 40-50% de los pacientes. Menos frecuentemente puede haber necrosis lingual o disfagia. La incidencia de complicaciones visuales oscila del 25 al 50% en las principales series. La ceguera afecta al 5-15% de las ACG y se presenta típicamente como una pérdida súbita de visión. Puede ser bilateral o debutar afectando a un solo ojo, en cuyo caso la afectación del ojo contralateral puede ocurrir durante los 10 días siguientes si el paciente no recibe tratamiento. La pérdida de visión está producida, en el 90% de los casos, por una neuropatía óptica isquémica anterior secundaria a la afectación de las arterias ciliares posteriores. Otras posibles causas de ceguera son la oclusión de la arteria central de la retina o de la arteria ciliarretiniana, el desarrollo de una neuropatía óptica isquémica posterior o de una ceguera cortical secundaria a un accidente cerebrovascular isquémico (ictus) del lóbulo occipital. Otra manifestación visual de la ACG, que se presenta hasta en un 30% de los pacientes, es la amaurosis fugax. Esta manifestación se considera como el principal factor predictor de ceguera, a la cual puede preceder hasta en un 50% de los casos. La diplopía, producida por la isquemia de los nervios oculomotores o de los músculos extrínsecos del globo ocular, se ha observado en torno al 5% de los pacientes. Alrededor del 3% de los pacientes presenta accidentes isquémicos transitorios (AIT) o ictus. A diferencia de lo que ocurre en la población general, en la ACG la afectación del territorio vertebrobasilar es más frecuente que la del territorio carotídeo, mientras que la implicación de las arterias intracraneales o intradurales es excepcional. Rara vez se presentan casos de demencia multiinfarto. Es importante destacar que las complicaciones isquémicas mencionadas son menos frecuentes en ACG con biopsia de arteria temporal (BAT) negativa. Hasta

un 25% de los pacientes con ACG puede presentar una afectación extracraneal de grandes vasos, porcentaje sensiblemente superior si consideramos la afectación subclínica mostrada en las pruebas de imagen. Suele manifestarse como aneurismas de aorta torácica o abdominal y estenosis de grandes vasos, sobre todo de los miembros superiores. Puede presentarse en forma de disnea de esfuerzo, insuficiencia o disección aórtica o claudicación de extremidades superiores. Los pacientes con afectación de grandes vasos tienen menos probabilidades de presentar cefalea y BAT positiva.

En la ACG hay otra serie de manifestaciones isquémicas que se presentan con frecuencia variable. Las neuropatías periféricas (incluyendo mononeuropatías y polineuropatías de las extremidades superiores e inferiores) pueden observarse hasta en el 14% de los pacientes. Con menor frecuencia, también se ha descrito dolor facial o dentario, carotidinia, disfunción audiovestibular (hipoacusia, vértigo, tinnitus, etc.) y síntomas del tracto respiratorio superior (tos, disfonía, odinofagia).

**Manifestaciones sistémicas.** Además de las manifestaciones clínicas isquémicas, la respuesta inflamatoria sistémica existente en la ACG puede dar lugar a una serie de síntomas constitucionales como febrícula, hiporexia, astenia o pérdida de peso, que refieren hasta dos tercios de los pacientes. Un 10% de los casos puede presentar fiebre, con una temperatura superior a los 38°. En algunos pacientes predomina la clínica constitucional sin manifestaciones vasculares evidentes, y la ACG se presenta como fiebre de origen desconocido. Los pacientes con una respuesta inflamatoria sistémica más intensa (con una sintomatología constitucional más acusada y valores muy elevados de velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]) tienen menor riesgo de desarrollar complicaciones isquémicas, incluyendo la pérdida de visión.

La exploración física en la ACG puede revelar la existencia de unas arterias temporales engrosadas, tortuosas y dolorosas a la palpación, con pulso disminuido o ausente (fig. 50.3). Algunos pacientes pueden presentar carotidinia. La presencia de un soplo aórtico o de soplos, claudicación o asimetría de pulsos en las extremidades superiores debe hacernos sospechar la afectación de grandes vasos.

### **Asociación entre polimialgia reumática y arteritis**

Alrededor del 50% de los pacientes con ACG asocia un cuadro polimiálgico, que puede preceder, presentarse concomitantemente o suceder al resto de síntomas de la enfermedad. Por lo tanto es posible que en un paciente diagnosticado de PMR haya una ACG subyacente, no detectada debido a la ausencia de otras manifestaciones que sugieran su presencia. A la luz de diversos estudios se ha considerado tradicionalmente que esto podría suceder en el 16-21% de los pacientes con PMR. Trabajos más recientes sugieren, sin embargo, una menor frecuencia de ACG "silente" si se consideran únicamente las PMR "puras", sin ningún síntoma craneal sugestivo de ACG acompañante. En este sentido, solamente el 1,3% de las 76 PMR estudiadas en una serie italiana presentó evidencia histológica de ACG, porcentaje que ascendió hasta al 9% en un estudio español realizado con 89

PMR “puras” con VSG > 70 mm/1.<sup>a</sup> h. Un dato sugerente de la existencia de ACG subyacente en las PMR sin síntomas craneales es la existencia de un marcado síndrome constitucional y de valores muy elevados de reactantes de fase aguda.

### Pruebas de laboratorio

El hallazgo analítico más característico de la ACG y de la PMR es la elevación de los reactantes de fase aguda, tanto de la VSG como de la PCR. Aproximadamente, el 95% de los pacientes con ACG presenta unos valores de VSG > 50 mm/h, mientras que el porcentaje de PMR con una VSG > 40 mm/h supera el 80%. La PCR puede ser incluso más sensible que la VSG. Sin embargo, es posible encontrar pacientes con marcadores inflamatorios dentro de la normalidad, por lo que este hallazgo no es suficiente para descartar ninguno de estos procesos. La VSG y la PCR son también de utilidad para la monitorización de estos pacientes. Pueden observarse, especialmente en la ACG, otras alteraciones analíticas propias de procesos inflamatorios crónicos como la presencia de anemia normocítica o de trombocitosis. Este hallazgo está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes con ACG, quienes además pueden presentar una elevación del fibrinógeno y la haptoglobina. Ocasionalmente se observa un incremento de las enzimas hepáticas, en especial la fosfatasa alcalina. Este hallazgo también es más típico de la ACG, en donde se observa en el 25% de los pacientes. Característicamente, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado son negativos en la PMR. Respecto a la ACG, hay positividad para anticuerpos antocardiolipina en mayor proporción que en controles, aunque su presencia no está relacionada con el desarrollo de episodios isquémicos.

### Diagnóstico

#### Arteritis de células gigantes

La BAT continúa siendo hoy en día el “gold standard” en el diagnóstico de la ACG y debe realizarse en caso de sospecha clínica. Ya se han explicado previamente los hallazgos histológicos característicos de la ACG, así como el patrón segmentario y focal de la afectación vascular. Esta distribución hace necesaria la obtención de una muestra de al menos 2-3 cm de longitud, que se debe hacer preferiblemente del lado con mayor afectación clínica. Sin embargo, la BAT puede ser negativa en al menos el 10-20% de los pacientes, porcentaje que puede ser mayor, especialmente en pacientes con afectación de grandes vasos. En caso de biopsia negativa y persistencia de la sospecha clínica se considerará la biopsia de la arteria contralateral, a pesar de que aumenta la sensibilidad del procedimiento solo en torno al 10%. La biopsia se realizará tan pronto como sea posible, aunque, en ningún caso, su demora debe retrasar el inicio del tratamiento, más aun considerando que la histología continúa siendo diagnóstica hasta al menos 15 días tras el comienzo del tratamiento. En el cuadro 50.1 están recogidos los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1990. Si bien estos criterios pueden ser de utilidad en casos atípicos, espe-



FIGURA 50-3 ■ Paciente con arteritis de células gigantes y arteria temporal engrosada.

#### CUADRO 50-1

##### Criterios de clasificación de arteritis de células gigantes (ACG) del American College of Rheumatology (ACR) 1990

- Edad mayor o igual a 50 años
- Cefalea de reciente comienzo o de características distintas de las habituales
- Arteria temporal anómala a la exploración física, con dolor a la palpación o descenso del pulso
- VSG  $\geq$  50 mm/1.<sup>a</sup> h
- Biopsia compatible con ACG: vasculitis caracterizada por un infiltrado inflamatorio con predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, frecuentemente con células gigantes multinucleadas

Para el diagnóstico se necesitan al menos 3 de los 5 criterios (sensibilidad del 93,5% y especificidad del 91,2% al compararse con pacientes con otras vasculitis)

VSG: velocidad de sedimentación globular.

cialmente con BAT negativa, es preciso tener en cuenta que no fueron diseñados con fines diagnósticos.

En los últimos años se han producido importantes avances en el uso de las técnicas de imagen, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos pacientes. La ecografía ha

TABLA 50-1

## Criterios de clasificación de polimialgia reumática (PMR) EULAR/ACR 2012

	Puntuación sin ecografía (0-6)	Puntuación con ecografía (0-8)
Rigidez matutina > 45 min	2	2
Dolor/limitación de movilidad de cadera de reciente aparición	1	1
FR y/o anti-PCC negativo	2	2
Ausencia de afectación articular a otros niveles	1	1
Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral unilateral + bursitis trocantérea y/o sinovitis coxofemoral unilateral	-	1
Bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral bilateral	-	1

Se considera PMR en caso de puntuación  $\geq 5$  en el algoritmo sin ecografía (sensibilidad: 68%, especificidad: 78%) o  $\geq 4$  en el algoritmo con ecografía (sensibilidad: 66%, especificidad: 81%).

Aplicables a pacientes de edad mayor o igual a 50 años con dolor de ambos hombros de inicio reciente (< 12 semanas de evolución), alteración de VSG/PCR y exclusión de otras patologías.

FR: factor reumatoide; PCC: péptido cíclico citrulinado; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

demostrado ser una de las pruebas más útiles en este sentido, al permitir la detección de diferentes lesiones: estenosis y oclusiones de la arteria afectada, así como la presencia de un halo hipococico que rodea la luz del vaso, hallazgo conocido como signo del “halo”. Un metaanálisis publicado en 2005 reportó unos datos de sensibilidad y especificidad del 69 y el 82%, respectivamente, para el signo del halo, del 68 y el 77% para las oclusiones/estenosis y del 88 y el 78% para la combinación de ambos hallazgos. El signo del halo puede llegar a alcanzar una especificidad del 100% si su presencia es bilateral, aunque en estos casos su sensibilidad disminuye considerablemente (43%), tal y como se recoge en un metaanálisis más reciente. Otra utilidad de la ecografía radica en el estudio de los vasos extracraneales, permitiendo detectar no solo aneurismas y estenosis, sino también la inflamación de la pared vascular en estadios iniciales. La resonancia magnética (RM)/angio-RM es de gran utilidad para el estudio de la afectación vascular extracraneal, en especial de la aorta y sus ramas principales. Además de identificar complicaciones tardías (estenosis o aneurismas), la RM permite la detección precoz de la afectación vascular al objetivar engrosamiento y edema en la pared inflamada. La RM también puede detectar la afectación de las arterias temporales, cuya pared habitualmente se presenta engrosada y muestra una captación anormal de contraste. Sin embargo, estos hallazgos han demostrado tener limitaciones en lo referente a su especificidad y sensibilidad y a su relación con la actividad de la enfermedad, por lo que su adecuada interpretación y su valor en el seguimiento de la enfermedad requieren de estudios adicionales. La angiografía ha sido tradicionalmente la herramienta utilizada para la detección de alteraciones en la luz vascular (aneurismas y estenosis) aunque, salvo excepciones, hoy en día ha sido desplazada por la RM. En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG-PET) ha surgido como una nueva herramienta capaz de demostrar la presencia de arteritis de grandes vasos en estadios precoces, con la ventaja de poder evaluar la extensión de la afectación. Sin embargo, esta prueba no se encuentra exenta de inconvenientes como son su incapacidad para detectar alteraciones en la luz del vaso y para eva-

luar las arterias temporales debido a la intensa captación de FDG por parte del cerebro, así como su dudosa utilidad en la evaluación de la actividad y el seguimiento de la enfermedad. La 18F-FDG-PET ha permitido detectar la presencia de vasculitis en algunos pacientes que se presentan con fiebre de origen desconocido y en formas atípicas de ACG.

#### Polimialgia reumática

Ante la ausencia de un “gold standard” para el diagnóstico de la PMR se han propuesto diversos sets de criterios de clasificación que pueden resultar de utilidad en este sentido, a pesar de no estar diseñados con propósitos diagnósticos. Hay diferencias destacables entre los ítems incluidos en cada uno de ellos y que afectan a aspectos tan relevantes como la respuesta al tratamiento, la presencia de rigidez matutina o las áreas afectadas. Considerando tales discrepancias, el ACR y la European League Against Rheumatism (EULAR) han propuesto recientemente de manera conjunta unos nuevos criterios de clasificación. En la tabla 50.1 se recogen los citados criterios provisionales EULAR/ACR, mientras que los criterios de Chuang y Hunder y los de Healey, ambos ampliamente utilizados, se encuentran incluidos en el cuadro 50.2.

La incorporación de la ecografía a los mencionados criterios EULAR/ACR responde a la frecuente presencia tanto de bursitis subacromio-subdeltoidea, tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral en pacientes con dolor en cintura escapular como de bursitis trocantérea en los casos de afectación de cintura pelviana. Estos hallazgos ecográficos proporcionan una mayor especificidad a los criterios EULAR/ACR, cuya capacidad para discriminar entre PMR y otras patologías inflamatorias ha demostrado recientemente ser superior a la del resto de criterios. También se ha observado, en casos de dolor en la región cervical, la existencia de bursitis en esta región. La RM es igualmente útil en la detección de estas alteraciones, que resultan de especial interés en caso de sospecha de PMR con presentaciones atípicas, como aquellas con marcadores inflamatorios normales. El uso de la PET puede ser útil para investigar la afectación vascular subyacente en PMR, hallazgo de especial interés en los casos

de ausencia de respuesta terapéutica, persistencia de marcadores inflamatorios elevados o existencia de un marcado síndrome constitucional.

## Diagnóstico diferencial

### Arteritis de células gigantes

La arteria temporal puede verse afectada en el contexto de vasculitis necrosantes sistémicas como la poliarteritis nodosa o la granulomatosis de Wegener (actualmente denominada granulomatosis con poliangeítis). También se ha descrito su afectación en casos de amiloidosis, proceso en el que la anatomía patológica juega un papel fundamental para establecer el diagnóstico.

Como ya se ha mencionado previamente, la ACG se debe incluir en el diagnóstico diferencial, tanto de la fiebre de origen desconocido en el anciano (de la que es responsable en aproximadamente un sexto de los casos) como de la pérdida súbita de visión en el contexto de elevación de marcadores inflamatorios.

### Polimialgia reumática

Hay diversas patologías que pueden presentarse como un cuadro polimiálgico y que deben ser descartadas para realizar el diagnóstico final de PMR. La más frecuente es probablemente la AR de comienzo tardío, pero hay otras enfermedades inflamatorias, infecciosas, endocrinas y neoplásicas a tener en cuenta. Las principales entidades, así como sus principales características diferenciadoras, se encuentran recogidas en la tabla 50.2.

## Tratamiento

### Arteritis de células gigantes

La piedra angular del tratamiento de la ACG continúa siendo los corticosteroides, capaces de controlar rápidamente los síntomas (habitualmente en menos de 24-72 h) y evitar las complicaciones isquémicas, incluida la ceguera. Sin embargo es importante destacar que una vez instaurada la pérdida de visión el tratamiento corticoide ha demostrado ser eficaz en menos de un tercio de los pacientes, respuesta que además es, por lo general, únicamente parcial y se encuentra restringida a los casos de inicio terapéutico precoz (< 24 h). La dosis inicial recomendada es de 40-60 mg/día, en toma única diaria matinal o bien en dosis divididas, durante 3 o 4 semanas. En los pacientes con manifestaciones isquémicas graves (pérdida de visión, ictus o claudicación vascular de miembros de reciente comienzo) habitualmente se recurre al tratamiento inicial intravenoso con metilprednisolona a dosis de 1 g/día durante 3 días consecutivos y continuar posteriormente con 60 mg/día de prednisona oral durante 3 a 4 semanas. A pesar de su frecuente utilización, no está claramente demostrada la superioridad de los bolos intravenosos de corticoides en estos pacientes. Transcurridas las primeras 3-4 semanas de tratamiento, la dosis de corticoides debe ser disminuida lentamente. Una posible pauta de descenso consiste en la dismi-

## CUADRO 50-2

### Criterios de clasificación de polimialgia reumática (PMR)

#### Criterios de clasificación de Chuang y Hunder

Todos los criterios precisan ser cumplidos para el diagnóstico de PMR

- Pacientes mayores de 50 años
- Dolor y rigidez de más de 1 mes de evolución que afecta a 2 de las 3 siguientes áreas: región cervical, hombros o región proximal de brazos, caderas o muslos
- VSG > 40 mm/h
- Exclusión de otros diagnósticos excepto ACG

#### Criterios de clasificación de Healey

Todos los criterios precisan ser cumplidos para el diagnóstico de PMR

- Pacientes mayores de 50 años
- Dolor de hombros de al menos 1 mes de evolución en 2 de las 3 áreas siguientes: cintura pélvica, hombros o región cervical
- VSG > 40 mm/h
- Exclusión de otras enfermedades causantes de dolor osteomuscular
- Rápida respuesta a prednisona (dosis ≤ 20 mg/día)
- Rigidez matutina de duración ≥ 1 h

ACG: arteritis de células gigantes; VSG: velocidad de sedimentación globular.

nución de 5 mg cada 2-4 semanas hasta alcanzar los 25 mg/día, posteriormente 2,5 mg cada 2-4 semanas hasta llegar a 10 mg/día y, finalmente, 2,5 mg cada 2 meses. El período total de tratamiento es variable debido a las posibles recidivas y se puede prolongar durante 2-4 años.

En los pacientes que precisen tratamiento corticoide prolongado debido a la existencia de recaídas, o en aquellos con efectos secundarios graves, puede considerarse la asociación de un fármaco inmunosupresor. Acerca de la eficacia del metotrexato (MTX) como tratamiento adyuvante en estos pacientes, se han publicado 3 ensayos clínicos aleatorizados, con resultados dispares. Un metaanálisis realizado con los datos de estos 3 estudios concluyó que el MTX a dosis de 7,5-15 mg/semana es capaz de reducir la primera recaída en un 35% y una segunda recaída en un 51%. Sin embargo, el MTX no redujo las complicaciones asociadas a la toma de corticoides, a pesar de reducir su dosis acumulada. Una alternativa al MTX podría ser la azatioprina, cuya eficacia como fármaco ahorrador de corticoides se ha demostrado en un ensayo clínico, si bien el escaso número de pacientes incluido y su diseño impiden sacar conclusiones definitivas. Los ensayos clínicos con anti-TNF (infliximab y adalimumab o etanercept) no han mostrado eficacia en el manejo inicial de los pacientes con ACG. Sin embargo, estos fármacos podrían ser eficaces en casos resistentes de larga duración. Se han publicado varias series de casos de ACG resistentes al tratamiento o recidivantes con buena respuesta a tocilizumab (anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL-6). Estos datos prometedores deberán ser confirmados en ensayos clínicos. Se aconseja que los pacientes con ACG reciban dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-125 mg/día) para reducir el riesgo de episodios isquémicos graves. De igual manera, todos los pacientes con ACG deberán recibir profilaxis para la osteoporosis con suplementos de calcio, vitamina D y fármacos antirresortivos u osteoformadores.



TABLA 50-2

## Diagnóstico diferencial de la polimialgia reumática

Diagnóstico	Características clínicas
<b>Enfermedades inflamatorias</b>	
Polimialgia reumática	Afectación de cinturas escapular y/o cervical y/o pelviana, así como musculatura proximal de extremidades en pacientes mayores de 50 años
EORA	Afectación articular de predominio periférico, FR/APCC positivos, erosiones radiológicas. Puede debutar como síndrome polimialgíco
Espondiloartritis de inicio tardío, incluyendo espondilitis anquilosante y artritis psoriásica	Rigidez y dolor de predominio lumbar, posible monoartritis asimétrica de grandes articulaciones, sacroileítis/sindesmofitos en radiografía, psoriasis
Síndrome RS3PE	Afectación articular distal asociada a edema con fovea. Coexiste frecuentemente con PMR
LES, esclerodermia, síndrome de Sjögren, vasculitis	Enfermedad sistémica, posible afectación multiorgánica, citopenias, ANA positivos
<b>Enfermedades no inflamatorias</b>	
Espondiloartrosis/coxartrosis	Dolor cervical/lumbar/caderas de perfil mecánico, signos degenerativos en radiografía, VSG y PCR normales
Tendinopatía del manguito de los rotadores, capsulitis adhesiva	Dolor periarticular, limitación de la movilidad, mayoritariamente unilateral, VSG y PCR normales, hallazgos característicos en ecografía/RM
Procesos infecciosos: síndromes virales, osteomielitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis	Fiebre, pérdida de peso, soplo cardíaco, autorresolución en pocas semanas en caso de mialgias de origen viral
Neoplasias: linfomas, leucemia, mieloma múltiple, tumores sólidos	Síndrome general, dolor no únicamente proximal, mala respuesta al tratamiento
Parkinsonismo	Rigidez, marcha parkinsoniana, inicio progresivo
Síndromes dolorosos crónicos, FM	Fatiga, dolor crónico, puntos de FM, depresión, insomnio
Enfermedades endocrinas y metabólicas óseas: hiper e hipotiroidismo, hiper e hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D, osteomalacia, pseudogota	Astenia, dolor difuso, alteraciones analíticas: hormonas tiroideas, PTH, calcio, fósforo, vitamina D

ANA: anticuerpos antinucleares; APCC: anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado; EORA: artritis reumatoide de inicio en el anciano; FM: fibromialgia; FR: factor reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: proteína C reactiva; PMR: polimialgia reumática; PTH: hormona paratiroidea; RM: resonancia magnética; RS3PE: *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema*; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Polimialgia reumática**

Al igual que en la ACG, los corticoides continúan siendo el tratamiento de elección en la PMR. Diez y 20 mg de prednisona, o su equivalente, administrados en una dosis única diaria matinal o de manera fraccionada cada 12 h es suficiente para controlar la enfermedad en la práctica totalidad de los casos. La mayoría de los pacientes experimenta una mejoría espectacular o incluso la resolución del cuadro en menos de 1 semana de tratamiento, a veces en las primeras 24 h. Tanto es así, que una pronta respuesta terapéutica constituye un dato más a favor del diagnóstico de PMR (incluida, de hecho, en algunos de los criterios de clasificación existentes), mientras que la ausencia de respuesta a dosis de 20 mg/día de prednisona debería hacernos reconsiderar el diagnóstico. Después de 3 o 4 semanas de tratamiento podemos iniciar el descenso de la dosis de corticoides a un ritmo de 2,5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg/día. A partir de ese momento, el descenso de dosis se realizará a un ritmo más lento, del orden de 1 a 2,5 mg cada mes hasta la suspensión del tratamiento, que suele prolongarse en algunos casos durante 1 o 2 años. No obstante, algunos pacientes necesitan mantener dosis bajas de corticoides (2,5-5 mg/día) durante varios años más o incluso de forma indefinida. Al igual que con la ACG, en la PMR se han realiza-

do varios estudios con fármacos inmunomoduladores, con el objetivo de reducir el uso de corticoides y evitar su comorbilidad, habiéndose obtenido resultados contradictorios. El MTX podría ser eficaz para reducir la frecuencia de las recaídas y como fármaco ahorrador de esteroides. Los anti-TNF no han demostrado ser útiles en la PMR de reciente comienzo, pero pueden ser beneficiosos en casos refractarios que no permiten disminuir la dosis de los corticoides o si estos no son tolerados. Al igual que ocurre en la ACG, hay datos positivos sobre el uso del tocilizumab en el tratamiento de la PMR, si bien deben ser tomados con cautela al proceder de casos aislados. Son necesarios más estudios que aclaren estos aspectos.

Tal y como ocurre con la ACG, el tratamiento crónico corticoide en la PMR precisa de profilaxis para evitar el desarrollo de osteoporosis.

**Pronóstico**

Es importante realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes teniendo en cuenta la frecuencia con la que se pueden producir recaídas u otras complicaciones. En el caso de la PMR se han descrito recaídas hasta en el 23% de los pacientes, que típicamente se presentan como una reaparición de los síntomas polimialgícos junto a la elevación de los marcadores inflamato-

rios. La dosis de prednisona en el momento de la recaída suele ser  $\leq 5$  mg/día; también puede ocurrir una vez suprimido el tratamiento. Lo aconsejable en estos casos es proceder al aumento de la dosis hasta la previa con la que el enfermo se encontraba asintomático, para posteriormente reiniciar una reducción progresiva. Las recaídas son incluso más frecuentes en el caso de la ACG, se llegan a producir en el 41% de los pacientes y se manifiestan fundamentalmente en forma de cefalea (54%), PMR (30%) y una elevación de la VSG (habitualmente por encima de 40 mm/h). En estos pacientes, la media del tiempo de tratamiento transcurrido desde el inicio de la terapia hasta la recaída es de 16 meses y de la dosis de prednisona de 5 mg/día.

El pronóstico de estos pacientes es en general bueno. A pesar de la mayor frecuencia de complicaciones, como ictus o aneurismas, la mayoría de los estudios han demostrado, tanto en ACG como en PMR, una supervivencia al menos similar a la esperada para las personas de su edad.

## ARTERITIS DE TAKAYASU

### Introducción

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica granulomatosa, que afecta predominantemente a los vasos de gran calibre, principalmente a la aorta y a sus ramas principales, así como a la arteria pulmonar. De acuerdo con la clasificación de Chapel Hill 2012, la AT forma parte del subgrupo de vasculitis de gran vaso, junto a la ACG, y se caracteriza, a diferencia de esta, por comenzar habitualmente antes de los 40 años de edad. La AT debe su nombre al profesor Mikito Takayasu, quien describió el primer caso en 1905.

### Epidemiología

Se trata de una enfermedad con marcadas diferencias en su distribución geográfica. Alcanza su mayor prevalencia en Asia, y especialmente en Japón, en donde está presente en 1/3.000 personas en estudios de autopsia y se estima una incidencia de 150-200 casos/año. Su prevalencia es también alta en Próximo Oriente, África y Centroamérica y Sudamérica; sin embargo es muy infrecuente en Europa y Norteamérica. La incidencia anual de la AT en menores de 40 años en Europa oscila entre los 0,3 casos por millón de Reino Unido y los 1,2 casos por millón de Suecia, mientras que en Estados Unidos asciende a 2,6 casos por millón. Los datos en pacientes europeos son escasos y proceden de pequeñas series de casos y de 2 grandes series retrospectivas, una italiana y otra francesa. La AT es mucho más frecuente en mujeres, que supone alrededor del 80% de los pacientes en las principales series. La enfermedad suele manifestarse antes de los 40 años de edad, en general entre la segunda y la tercera décadas de la vida. En Europa, la edad media de los pacientes ronda los 40 años, cifra superior a la observada en otras poblaciones. Sin embargo, no es infrecuente que se produzca un inicio tardío, como ponen de manifiesto los citados trabajos europeos. Mientras que en la serie italiana, el 17% de los casos empezaba después de los 40 años y un 10% después de los 50 años, en la francesa esos porcentajes fueron del 32 y el 18%, respectivamente.

**TABLA 50-3**

### Clasificación angiográfica de la arteritis de Takayasu 1994

Tipo	Afectación vascular
I	Ramas del arco aórtico
IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, aorta torácica descendente
III	Aorta torácica descendente, aorta abdominal y/o arterias renales
IV	Aorta abdominal y/o arterias renales
V	Combinación de tipos IIb y IV

### Etiopatogenia

La causa de la AT es desconocida. Aunque no se ha evidenciado la existencia de ningún agente infeccioso se ha descrito la asociación de la enfermedad con infecciones por hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana. También parece haber un componente genético, como sugieren la agregación familiar de la enfermedad y las asociaciones con los genes *HLA-Bw52* y *HLA-B39.2* descritas en pacientes japoneses. Las hormonas sexuales podrían tener también un papel patogénico en la AT, como apunta su predilección por el sexo femenino.

Las arterias más frecuentemente afectadas son las subclavias, seguidas del arco aórtico, aorta ascendente, carótidas y femorales. El infiltrado inflamatorio, que afecta a las 3 capas de la arteria, se caracteriza por la presencia de células mononucleares (fundamentalmente linfocitos, macrófagos, histiocitos y células plasmáticas) y ocasionalmente también de células gigantes multinucleadas. El daño de la lámina elástica y de la capa media muscular puede dar lugar al desarrollo de aneurismas, mientras que en la íntima el proceso inflamatorio, que se caracteriza por una marcada proliferación y fibrosis de esta, puede provocar lesiones estenosantes de la luz del vaso.

### Manifestaciones clínicas

Se han descrito clásicamente 3 estadios evolutivos en el cuadro clínico de la enfermedad: una fase inicial, que se caracteriza por la presencia de sintomatología constitucional (fiebre, astenia, hiporexia y pérdida de peso); una segunda fase meses o años más tarde, en la que predomina el proceso inflamatorio del vaso, y una fase tardía, con predominio de las lesiones vasculares establecidas y presencia de manifestaciones isquémicas.

Sin embargo, dichos estadios parecen no estar claramente diferenciados en la mayoría de los casos. En primer lugar, los síntomas sistémicos son referidos únicamente por un 30% de los pacientes al inicio de la enfermedad y por un 10% adicional en fases posteriores. Además, hasta un 60% de los pacientes supuestamente en fase tardía desarrolla nuevas lesiones vasculares y hasta el 50% presenta lesiones inflamatorias activas en estudios anatomopatológicos.

El patrón de afectación más frecuentemente observado en estudios angiográficos realizados en poblaciones tan dispares como las procedentes de Estados Unidos, diferentes países europeos, México, Brasil, Japón, Tailandia o India, es el tipo V

**CUADRO 50-3****Criterios del American College of Rheumatology (ACR) 1990 de clasificación de la arteritis de Takayasu**

- Inicio de la enfermedad antes de los 40 años de edad
- Claudicación de miembros
- Pulso braquial disminuido
- Discrepancia en la PAD de ambos brazos > 10 mmHg
- Soplo audible en la auscultación de las arterias subclavas o de la aorta abdominal
- Anomalías de la arteriografía: estrechamiento u oclusión, habitualmente segmentario o focal, de la aorta, sus ramas principales o grandes arterias proximales de los miembros, no debidos a aterosclerosis, displasia fibromuscular ni causas similares

Es preciso cumplir al menos 3 de los 6 criterios (sensibilidad y especificidad > 90%)

PAD: presión arterial diastólica.

de la clasificación angiográfica de AT 1994, es decir, la afectación simultánea de aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, aorta torácica, aorta abdominal o arteria renal (tabla 50.3).

Las lesiones vasculares más frecuentes son la estenosis (85%), la oclusión (55%), la dilatación y el aneurisma arterial (30%). La forma de presentación que con más frecuencia lleva al diagnóstico es la claudicación de miembros, con claro predominio de las extremidades superiores (75%). El fenómeno de Raynaud, la palidez o frialdad distal y en estadios más avanzados las úlceras isquémicas, constituyen otras manifestaciones de la enfermedad. La afectación de las arterias vertebrales y carotídeas puede dar lugar a ictus o AIT, que son la forma de presentación en hasta el 7% de los casos. Otros posibles síntomas neurovasculares de la AT son los síncope, mareos, convulsiones y manifestaciones visuales como amaurosis, diplopía o visión borrosa. Hasta el 37% de los pacientes puede presentar retinopatía y un porcentaje similar refiere carotidinia. Hasta el 60-70% de los pacientes muestra afectación pulmonar mediante arteriografía o gammagrafía de ventilación perfusión, aunque menos del 10% presenta repercusión clínica en forma de dolor torácico, tos/hemoptisis, hipertensión pulmonar o disnea. Esta última también puede ser el síntoma de presentación de un cuadro de insuficiencia cardíaca desarrollada en estos pacientes en relación con la existencia de regurgitación aórtica, cardiomiopatía dilatada o hipertensión arterial (HTA). Otras afecciones cardíacas son la cardiopatía isquémica y la miocarditis. La afectación de las arterias mesentéricas puede traducirse en dolor abdominal, diarrea o hemorragia intestinal. Las artromialgias son referidas por hasta el 50% de los pacientes y más raramente pueden verse lesiones cutáneas remedando las producidas por el eritema nodoso o el pioderma gangrenoso.

En la exploración física, más del 50% de los casos presenta HTA, frecuentemente secundaria a la afectación de las arterias renales. Además puede haber discrepancias en la medida de la presión arterial entre una extremidad y otra. En al menos el 80% de los pacientes hay una disminución o ausencia de pulsos y en un porcentaje similar de los casos se auscultan soplos vasculares, predominantemente en las carótidas, subclavia y vasos abdominales.

**Pruebas de laboratorio**

Frecuentemente hay alteraciones analíticas inespecíficas, reflejo del proceso inflamatorio crónico: anemia de trastorno inflamatorio crónico, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia o elevación de los reactantes de fase aguda. La pentaxina-3, liberada por células vasculares y del sistema inmune, actúa como reactante de fase aguda y podría ser de utilidad como indicador de actividad en la AT. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos son característicamente negativos.

**Diagnóstico**

El diagnóstico de la AT se establece habitualmente mediante la combinación de un cuadro clínico compatible (síntomas constitucionales y/o vasculares en paciente joven), una exploración física sugestiva y la demostración de la afectación vascular mediante pruebas de imagen. Las alteraciones analíticas mencionadas pueden ser de utilidad y, aunque la mayoría de las veces su obtención no es viable, la anatomía patológica proporcionaría el diagnóstico definitivo.

La arteriografía, tradicionalmente se ha considerado la prueba de referencia en la AT, al permitir objetivar hallazgos característicos como estenosis segmentarias (en cola de rata), dilataciones postestenóticas, paredes irregulares, aneurismas, oclusiones vasculares y aumento de la circulación colateral. Sin embargo se trata de una prueba invasiva que somete al paciente a radiación y a contraste, lo cual limita su uso para la monitorización de la evolución. Además evalúa la luz arterial, pero no la pared del vaso, lo que puede provocar falsos negativos en fases tempranas. La angio-RM, la ecografía Doppler y la 18F-FDG-PET, cuya utilidad, ventajas e inconvenientes en el estudio de la afectación de grandes vasos han sido ya expuestos en la ACG, han demostrado ser herramientas fiables también en la AT.

El ACR propuso en 1990 unos criterios de clasificación para distinguir la AT de otras formas de vasculitis (cuadro 50.3). A pesar de la existencia en la bibliografía de otros criterios que sí han sido diseñados con fines diagnósticos, los más utilizados en la práctica clínica siguen estos criterios. En 2010, la EULAR, la Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) y la Paediatric Rheumatology European Society (PRES) propusieron de forma conjunta unos criterios de clasificación para las formas pediátricas de la enfermedad (cuadro 50.4).

Considerando que casi en un 5% de los casos la enfermedad puede manifestarse después de los 60 años de edad, en algunos pacientes con diagnóstico de ACG deberá plantearse el diagnóstico diferencial con AT de inicio tardío. Otros procesos que pueden afectar a la pared de la aorta son diversas patologías inflamatorias como la enfermedad de Behçet o la sarcoidosis (cuyas manifestaciones permiten, por lo general, una fácil diferenciación de la AT), procesos infecciosos como la tuberculosis, la sífilis o los aneurismas micóticos, la displasia fibromuscular y el síndrome de Ehlers-Danlos.

**Tratamiento**

El tratamiento de elección son los corticosteroides a una dosis inicial de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente (mínimo

**CUADRO 50-4****Criterios EULAR/PRINTO/PRES 2010 de clasificación de la arteritis de Takayasu en pacientes pediátricos**

Anomalías angiográficas (arteriografía convencional, por TC o por RM) consistentes en dilatación/aneurismas, estrechamiento u oclusión, o engrosamiento de la pared arterial, habitualmente segmentario o focal, de la aorta, sus ramas principales y las arterias pulmonares, no debidas a aterosclerosis, displasia fibromuscular ni causas similares

Más uno de los 5 siguientes:

- Déficit de pulso o claudicación
- Discrepancia de la PAS en los 4 miembros > 10 mmHg
- Soplos audibles o frémito palpable sobre las grandes arterias
- HTA
- Elevación de VSG o PCR

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

40-60 mg/día), pauta que se mantendrá durante 1 mes, con posterior descenso progresivo de manera similar a lo recomendado en la ACG. Durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes que necesita otro inmunosupresor para mantener controlada la enfermedad asciende al 50% en la población europea y hasta el 75% en Estados Unidos. Entre los inmunosupresores que se han utilizado se encuentran la azatioprina, el MTX, el micofenolato, la ciclofosfamida y fármacos inhibidores del TNF y de la IL-6. Todos han sido eficaces en cierta medida, pero la escasez de casos dificulta la realización de ensayos clínicos controlados que aporten información fiable. Por ello, no puede establecerse una recomendación acerca de qué inmunosupresor utilizar en los casos de fallo de los corticosteroides. La cirugía vascular y la angioplastia transluminal percutánea están indicadas en las estenosis con repercusión clínica y hemodinámica, como es el caso, por ejemplo, de la HTA secundaria a estenosis de la arteria renal, así como en la

enfermedad valvular cardíaca y en los grandes aneurismas con riesgo de rotura.

**Pronóstico**

La supervivencia a 5 años oscila entre el 80-90%. La mortalidad es más alta en los pacientes con mayor número total de lesiones vasculares. Estas aumentan de forma significativa con la duración de la enfermedad y con la presencia de HTA. En un estudio japonés se identificaron como principales factores pronósticos la presencia de complicaciones vasculares (enfermedad valvular cardíaca, aneurismas, retinopatía o HTA renovascular), así como la presencia de un curso progresivo. La supervivencia a los 15 años varía del 66,3 al 96,4%, en función de la presencia o no de una de estas complicaciones, y del 67,9 al 92,9%, según que el curso de la enfermedad sea progresivo o no.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- González-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J Rheumatol* 2000; 27: 2179-84.
- González-Gay MA. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1454-61.
- González-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 289-93.
- Hassan N, Dasgupta B, Barraclough K. Giant cell arteritis. *BMJ* 2011; 342: d3019.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu Arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002; 55: 481-6.
- Kerr G. Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 32-8.
- Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-45.
- Salvarani C, Rueda J, González-Gay MA. Polymyalgia Rheumatica. En: Bijlsma JWJ, Da Silva J, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Liotée F, editors. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. London, BMJ Group, 2012; 665-88.
- Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- $\gamma$  and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 43-9.



# VASCULITIS DE VASO MEDIANO Y VASO PEQUEÑO POR INMUNOCOMPLEJOS

R. BLANCO ALONSO ■ T. PINA MURCIA

## CONTENIDO

VASCULITIS DE VASO MEDIANO.  
POLIARTERITIS NODOSA Y ENFERMEDAD  
DE KAWASAKI  
Introducción  
Poliarteritis nodosa  
Enfermedad de Kawasaki  
VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO  
POR INMUNOCOMPLEJOS

Introducción  
Angéitís leucocitoclástica cutánea  
Vasculitis por crioglobulinas  
Vasculitis IgA  
Vasculitis urticariforme hipocomplementémica  
Vasculitis secundarias a infecciones  
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## VASCULITIS DE VASO MEDIANO. POLIARTERITIS NODOSA Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

### Introducción

Las vasculitis de mediano vaso afectan de forma predominante a las arterias viscerales principales y sus ramas y es típica la presencia de aneurismas inflamatorios y estenosis. No obstante son entidades en las que podemos encontrar inflamación de arterias de cualquier calibre. A nivel clínico su debut suele ser más agudo y a nivel anatomopatológico su reacción es más necrosante que en las vasculitis de grandes vasos.

### Poliarteritis nodosa

#### *Evolución del concepto y definición actual*

En 1866, Küssmaul y Maier describieron por primera vez una entidad que se caracterizaba por el aspecto nodular externo de la pared arterial, a la que denominaron periarteritis nodosa (o nudosa). Posteriormente también se la denominó poli o panarteritis, tras evidenciar que la afectación inflamatoria abarcaba toda la pared vascular. Todos estos términos, peri, pan o poliarteritis nodosa (o nudosa) se han utilizado indistintamente. En 1948, Davson acuñó el término periarteritis nodosa microscópica (PAN microscópica) al observar pacientes diagnosticados de PAN pero con una afectación

predominantemente microvascular, que se caracterizaba por la presencia de una glomerulonefritis (GMN) necrosante y un fallo renal rápidamente progresivo. Cuando el American College of Rheumatology (ACR) elaboró en 1990 sus criterios de clasificación de las vasculitis, no consideró a la PAN microscópica como una entidad independiente de la PAN. En 1994, en la conferencia de consenso para la nomenclatura de las vasculitis, en Chapel Hill, se insistió en la diferenciación entre ambas. Desde entonces la PAN, también llamada PAN clásica, y la poliarteritis o poliangeítis microscópica (PAM) se consideran entidades distintas. La PAN o PAN clásica se define como una vasculitis necrosante que afecta a arterias de mediano calibre, aunque también puede afectar a arterias de pequeño calibre, pero sin llegar al nivel de arteriolas, vénulas o capilares. Por ello, los glomérulos renales no se ven afectados. Además de forma típica, no asocia la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). En cambio, la PAM se define como una vasculitis de vaso pequeño (VVP) asociada a ANCA que afecta, sobre todo, a arteriolas, vénulas y capilares, por lo que la GMN es muy frecuente. Ocasionalmente, también puede afectar a vasos de mediano calibre.

#### *Epidemiología*

La PAN es una enfermedad rara, con una incidencia de 2,4 casos/millón habitantes según los criterios del ACR y de 0-1,5 casos/millón según la nomenclatura de Chapel Hill. Habitualmente es una enfermedad idiopática, pero en ocasiones puede

estar asociada a procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos. Así, en las series clásicas, hasta en el 30% de los pacientes se asociaba al virus de la hepatitis B (VHB). Actualmente, esta proporción es muy inferior al disminuir dicha infección debido a las mejores condiciones socio-sanitarias y a la generalización de la vacuna del VHB. Más raramente se asocia al virus de la hepatitis C (VHC) y al parvovirus B19. También se ha descrito en la leucemia de células peludas (o tricoleucemia), así como en la artritis reumatoide y en el lupus eritematoso sistémico (LES). Esta diferenciación entre idiopática y asociada a otros procesos es importante por las implicaciones en el mecanismo patogénico, en el tratamiento y en el pronóstico.

### **Manifestaciones clínicas**

La PAN puede ser una enfermedad sistémica o localizada. En su forma sistémica suele iniciarse de forma inespecífica con síntomas generales (70%) o artromialgias (70%), añadiéndose después la sintomatología más específica vasculítica. En el sistema nervioso, lo más frecuente es una neuropatía periférica (presente en el 50-80% de los casos) debida a la inflamación de los *vasa nervorum*. Suele afectar a nervios largos y distales y por ello es ligeramente más frecuente en extremidades inferiores que en superiores. Habitualmente debuta de forma aguda y en ausencia de tratamiento evoluciona con un patrón aditivo en el que a una afectación mononeural inicial se va sumando la lesión asimétrica de otros nervios (mononeuritis múltiple) hasta desembocar en una polineuropatía simétrica. Los síntomas sensitivos (dolor, disestesias) suelen preceder a los motores en forma de “pie caído” o de “mano en gota”. Estas situaciones son urgencias terapéuticas por la posible paresia residual. En el electromiograma se observa una neuropatía axonal. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es rara. La nefropatía (35%) se produce por la afectación de las ramas medianas de las arterias renales (arcuatas e interlobares). La angiografía renal muestra estenosis y microaneurismas. Estos pueden producir infartos renales por la estenosis o hematomas por la rotura de los microaneurismas. Clínicamente se produce hipertensión arterial (HTA), a veces grave o maligna, e insuficiencia renal. Las lesiones dermatológicas (50-60%) más características son los nódulos subcutáneos, que en ocasiones se ulceran y suelen acompañarse de livedo reticularis. Su sustrato histológico es una vasculitis tipo PAN. También puede observarse púrpura palpable, cuya histología es una VVP indistinguible de la PAM. Las manifestaciones digestivas (50-60%) se deben a isquemia por afectación de los vasos intestinales, pancreáticos o hepáticos. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal anginoso y las complicaciones más graves son la perforación intestinal y la trombosis mesentérica, que son urgencias quirúrgicas. La cardiopatía (30-50%) es consecuencia de la vasculitis de las ramas distales de las arterias coronarias (miocárdicas) o de la HTA grave/maligna. A pesar de esto, la presencia de ángor o aneurismas coronarios es rara y habitualmente la coronariografía es normal. Puede haber insuficiencia ventricular izquierda y más raramente bloqueo auriculoventricular y pericarditis. La orquitis (10-20%) por isquemia testicular es característica. Se pueden observar

manifestaciones oftalmológicas (5-10%) como epiescleritis o escleritis y otras más graves como el desprendimiento de retina y la vasculitis retiniana. La PAN clásica no tiene manifestaciones pulmonares, aunque histológicamente se puede hallar vasculitis de las arterias bronquiales. En la PAN asociada al VHB, la HTA maligna, los infartos renales y la orquitis se observan más frecuentemente.

Las formas localizadas de PAN suelen presentarse como un hallazgo histológico incidental en una pieza quirúrgica como apéndice, vesícula, ovario, próstata, testículo, o útero. Estas formas de PAN no requieren tratamiento. Especial mención merece la PAN cutánea descrita por Díaz-Pérez y Winkelman y que se caracteriza por afectación exclusiva cutánea, aunque puede acompañarse de síndrome general. Se manifiesta por lesiones cutáneas en extremidades inferiores, en forma de nódulos subcutáneos rojizos y dolorosos que se pueden ulcerar y que se acompañan de livedo reticularis. El diagnóstico exige la confirmación histológica y es recomendable la biopsia en cuña, con objeto de alcanzar la hipodermis donde se encuentran los vasos de mediano calibre. En este caso, el tratamiento de elección es la prednisona (30-60 mg/día).

### **Pruebas complementarias**

En el laboratorio, los hallazgos de la PAN son inespecíficos y suelen reflejar la actividad inflamatoria sistémica de la enfermedad. Así, es frecuente encontrar anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevadas e hipoalbuminemia. Los ANCA son en general negativos. La angiografía muestra aneurismas y estenosis de vasos medianos que predominan en arterias mesentéricas, hepáticas y renales. En caso de afectación del SNC, la resonancia magnética puede mostrar señales intensas en la sustancia blanca. En la angiografía cerebral se pueden observar irregularidades.

### **Anatomía patológica**

La histología de la PAN se caracteriza por arteritis de mediano calibre que alterna con zonas sanas (lesiones focales), visibles sobre la pared arterial (periarteritis), con afectación de toda la pared (poli o panarteritis) o solo parte de la circunferencia parietal (afectación sectorial). Se localizan especialmente en las bifurcaciones arteriales. El infiltrado inflamatorio es de predominio linfomonocitario y con un número variable de neutrófilos y eosinófilos. También se observa depósito de fibrina (necrosis fibrinoide) y trombosis. La formación de microaneurismas se debe a la rotura de la lámina elástica interna. No suele haber granulomas. En las zonas de cicatrización hay fibrosis que en ocasiones produce oclusión vascular. Es característica la presencia simultánea de lesiones en todos los estadios evolutivos (inflamación-necrosis y fibrosis).

### **Diagnóstico**

Es recomendable llevar a cabo la confirmación histológica de una vasculitis de vasos de mediano calibre tipo PAN. Para ello, la biopsia profunda de piel, nervio sural o músculo es la más rentable. Son clásicos los estudios de Albert et al sobre la sensibilidad/

especificidad de la biopsia y la angiografía, así como el esquema diagnóstico (tabla 51.1; fig. 51.1). Para la clasificación de la PAN el ACR ha propuesto una serie de criterios (cuadro 51.1).

### Tratamiento

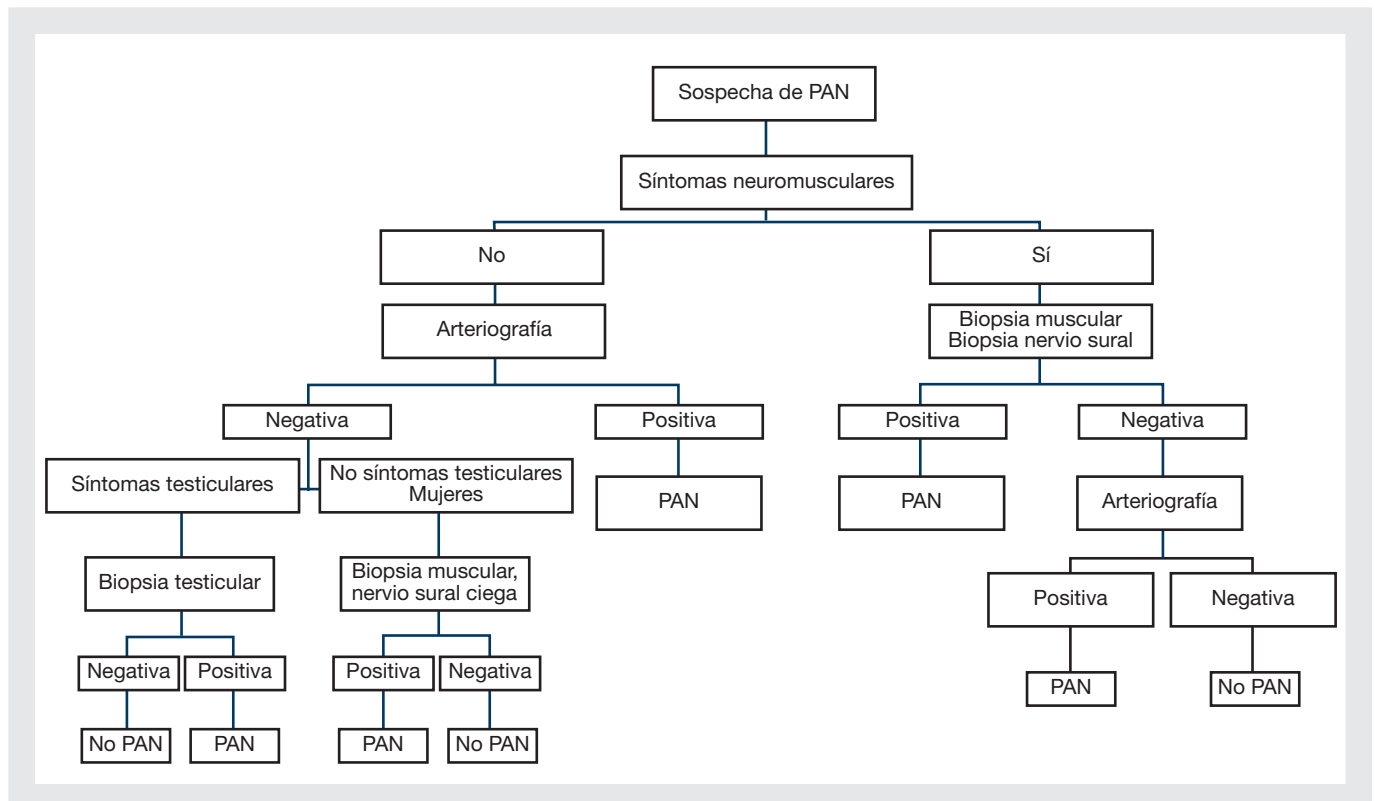
El tratamiento depende del grado y tipo de afectación sistémica y habrá que individualizarlo según los índices pronósticos (*five factor score*, FFS). En formas leves de PAN (FFS < 2) no asociada a VHB, los corticoides (CE) pueden llegar a controlar la enfermedad. La prednisona se inicia a dosis altas (1 mg/kg/día) y debe disminuirse progresivamente. Los CE suelen ser necesarios durante al menos 1 año y entonces es recomendable haber alcanzado una dosis baja (5-10 mg/día). Si hay manifestaciones vasculíticas graves, el tratamiento tradicional es la ciclofosfamida (CYM) vía oral (v.o.) asociada a CE. En estos casos puede ser beneficiosa la administración inicial de bolos de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (10-15 mg/kg/día 3 días seguidos) por su acción rápida y relativos pocos efectos adversos. La terapia con CYM es muy tóxica. Los efectos secundarios precoces son las infecciones y la cistitis hemorrágica. Se recomienda una buena hidratación y la utilización de MESNA (mercaptoetanol sulfonato de sodio) para evitar la cistitis hemorrágica. La asociación de CE y CYM produce una alteración inmunológica cualitativa y cuantitativa y es característico el gran descenso de los linfocitos CD4. Varias de estas alteraciones inmunológicas, así como el tipo de infecciones que se observan, son similares a las que se producen en el sida (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida). Las

**TABLA 51-1**  
Rentabilidad diagnóstica de las distintas pruebas en la poliarteritis nodosa clásica

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Angiografía	61	99
Biopsia muscular		
Sintomática	66	97
Ciega	29	97
Biopsia nervio sural		
Sintomática	71	97
Ciega	19	97
Biopsia testicular	69	97
Biopsia renal	13	97
Biopsia hepática	7	97

Se entiende por biopsia muscular o de nervio sural sintomática cuando se realiza a pacientes con mialgias o con neuropatía periférica, respectivamente. Se denomina ciega cuando no hay dicha sintomatología. Tomada de Albert et al, 1988.

infecciones aparecen cuando la *inmunosupresión* es más intensa, es decir, durante los primeros meses de tratamiento. Los pacientes tratados con dosis de CE superiores al equivalente de 15 mg/día de prednisona y/o CYM deben recibir profilaxis antituberculosa si la prueba de Mantoux tiene una induración  $\geq 5$  mm. Además, dada la alta mortalidad por *Pneumocystis carinii* se recomienda hacer profilaxis con trimetoprim 160 mg y sulfametoxazol 800 mg 3 veces/semana. Este último tratamiento previene de otras complicaciones infecciosas como



**FIGURA 51-1** ■ Estrategia diagnóstica en la poliarteritis nodosa (PAN). Modificada de Albert et al, 1988.



**CUADRO 51-1****Criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR, 1990) para la poliarteritis nodosa**

- Pérdida de peso > 4 kg
- Livedo reticularis
- Dolor testicular
- Mialgias, debilidad o dolor al tacto en extremidades inferiores
- Mononeuropatía o polineuropatía
- Presión arterial diastólica > 90 mmHg
- Nitrógeno ureico > 40 mg/dl o creatinina > 1,5 mg/dl
- Presencia del virus de la hepatitis B
- Arteriografía con aneurismas u oclusiones de arterias viscerales
- Biopsia de arterias de pequeño o mediano calibre con infiltrado leucocitario

La presencia de 3 o más criterios tiene una especificidad del 86,6% y una sensibilidad del 82%.

Tomado de Lightfoot et al, 1990.

las neumonías bacterianas. Los efectos tardíos dependen de la dosis acumulada de CYM: neoplasias, tanto sólidas (vejiga) como hematológicas. Para disminuir la dosis acumulada se han desarrollado protocolos con CYM i.v. (pulsos) en vez de v.o., que se consideran de elección. La posología de los pulsos debe individualizarse según la gravedad, función renal y parámetros hematológicos. La dosis inicial oscila entre 0,5-1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal y los intervalos suelen ser mensuales. En los casos graves, la CYM se utiliza desde el principio. La duración del tratamiento con CYM y CE en general dependerá del curso de la enfermedad, pero suele ser de al menos 0,5-1 año.

La azatioprina, metotrexato y otros citotóxicos parecen menos eficaces que la CYM y se usan si hay contraindicaciones para la CYM. Otras alternativas son las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y los anti-TNF $\alpha$ , como etanercept o infliximab. La plasmaféresis se reserva para la PAN asociada al VHB y para las vasculitis refractarias, en especial en complicaciones graves como la hemorragia pulmonar o la insuficiencia renal que precise diálisis.

En los casos de PAN asociada al VHB, el tratamiento se realiza desde el principio con plasmaféresis y antivirales. Los antivirales más utilizados son el interferón- $\alpha$  y la ribavirina, en monoterapia o combinados. El tratamiento convencional con CE y CYM estimularía la replicación viral favoreciendo la cronificación de la hepatitis. Por lo tanto, si es necesario se pautarían solo CE y durante un período corto para un control rápido de las manifestaciones vasculíticas más graves. La plasmaféresis ayuda a controlar la vasculitis sin que sea necesario mantener los CE.

## Enfermedad de Kawasaki

### Definición

La enfermedad debe su nombre al Dr. Tomisaku Kawasaki, que en 1967 publicó una serie de 50 pacientes con un síndrome que denominó "síndrome mucocutáneo linfonodular". Es una

vasculitis aguda sistémica que afecta de forma predominante a arterias de mediano y pequeño calibre, con especial predilección por las arterias coronarias. No obstante, las arterias de gran calibre, como la aorta, también pueden verse afectadas. Histológicamente es indistinguible de la PAN, pero epidemiológica, clínica y especialmente terapéuticamente es muy distinta.

### Epidemiología

Es una enfermedad que afecta a niños de corta edad, habitualmente menores de 5 años, con una *ratio* niño:niña de 1,5:1. Se da principalmente en japoneses y coreanos, aunque se ha descrito en todas las razas y grupos étnicos. El país de mayor incidencia es Japón, con 185 casos por 100.000 niños menores de 5 años. Es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en sustitución de la fiebre reumática. La etiología es desconocida, aunque al ser un cuadro febril agudo, con brotes epidémicos e incidencia estacional, se cree que es infecciosa. La enfermedad de Kawasaki se debería a microorganismos que actuarían como superantígenos, produciendo una gran activación linfomonocitaria.

### Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

Su cuadro clínico tiene similitudes con el síndrome del *shock* tóxico estafilocócico, la escarlatina y el exantema viral. El síntoma inicial es la fiebre aguda, alta, rebelde a antibioterapia, que cede espontáneamente en unos 10 días sin tratamiento y en 2 o 3 con ácido acetilsalicílico (AAS) y/o IGIV. A los 3-5 días aparece conjuntivitis, alteraciones orofaríngeas, adenomegalias y exantema cutáneo. La conjuntivitis suele ser bilateral y no exudativa. Los labios se fisuran, descaman y sangran. La lengua adquiere un aspecto *aframbugado*. El exantema cutáneo suele ser extenso y afecta a tronco y extremidades con acentuación perianal. Las manos y pies se edematizan y se descaman. Las adenomegalias suelen ser cervicales, unilaterales, dolorosas y no supurativas. La clínica cardiovascular sigue un curso paralelo a la histología. Durante los primeros 10 días, el infiltrado polimorfonuclear afecta al endocardio valvular, al miocardio, al pericardio y a las coronarias a nivel endotelial, respetando la capa media. Por lo tanto, en esta fase puede haber ritmo de galope, arritmias, fallo cardíaco y muerte súbita por miocarditis, insuficiencia valvular y pericarditis. En la siguiente fase, el infiltrado se hace mononuclear y en las coronarias se puede romper la elástica interna afectándose la capa media, por lo que se pueden producir aneurismas. Estos se pueden complicar con estenosis progresiva o con trombosis, provocando isquemia o incluso infarto de miocardio. Los aneurismas, en general, regresan espontáneamente o con IGEV. Los de peor pronóstico son los gigantes (> 8 mm). Los datos de laboratorio son inespecíficos. Es típica la trombocitosis elevada. Se han encontrado ANCA, habitualmente cANCA. La ecocardiografía es el método de elección para evaluar la afectación cardíaca. El diagnóstico se basa en datos clínicos (cuadro 51.2).

### Tratamiento

El tratamiento se fundamenta en la combinación de AAS e IGIV. La AAS mejora la clínica aguda, sobre todo la fiebre,

pero no previene los aneurismas coronarios. La dosis de AAS (100 mg/kg/día) debe controlarse según la salicilemia. Las IGIV prescritas los primeros 10 días mejoran la clínica aguda, aumentan la contractilidad ventricular, previenen la formación de aneurismas y favorecen su resolución. Una dosis única de 2 g/kg es más eficaz que la habitual de 400 mg/kg/día durante 5 días. Ante aneurismas pequeños se recomienda seguir con AAS a dosis antiagregante o dipiridamol hasta 1 año después de la resolución de los aneurismas. Ante aneurismas múltiples o gigantes, algunos autores antiagregan crónicamente y otros incluso anticoagulan. Las alteraciones isquémicas debidas a la estenosis coronaria se han tratado con fibrinolíticos, angioplastia transluminal, pontajes de mamaria interna e incluso trasplante cardíaco. A diferencia de las otras vasculitis, los CE y citotóxicos, clásicamente se dice que pueden empeorar la enfermedad de Kawasaki incrementando el riesgo de aneurismas coronarios. Hoy, esta afirmación es más discutible.

## VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO POR INMUNOCOMPLEJOS

### Introducción

Las VVP afectan de forma predominante a pequeñas arterias (intraparenquimatosas), arteriolas, capilares y vénulas. No obstante, las arterias de mayor calibre también pueden verse afectadas. Sobre la base de su mecanismo patogénico se pueden diferenciar las vasculitis asociadas a ANCA y las vasculitis por inmunocomplejos. El depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular da lugar a la activación del complemento, quimiotaxis de neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas que dañan la pared vascular. A nivel anatomopatológico, la diferenciación se establece por la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y/o complemento en la pared vascular de los vasos pequeños. Estos depósitos son abundantes en las vasculitis por inmunocomplejos (poliinmunes) y están ausentes o son escasos en las mediadas por ANCA (pauciinmunes).

### Angeítis leucocitoclástica cutánea

#### Definición

En la práctica clínica se clasifica como angeítis leucocitoclástica cutánea (ALC) a las VVP con afectación fundamentalmente cutánea y nula o muy escasa afectación sistémica. De ahí que en la nueva clasificación de Chapel Hill aparezca como una vasculitis de órgano único, en este caso la piel. Anteriormente, como en la terminología del ACR, se utilizó la denominación vasculitis de hipersensibilidad, puesto que se suponía que eran ocasionadas por un antígeno a través de un mecanismo de hipersensibilidad. Dentro de los agentes precipitantes más frecuentes se encuentran las infecciones de vías aéreas superiores y los fármacos, principalmente los antibióticos (fundamentalmente betalactámicos) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque cualquier fármaco puede desencadenarla.

## CUADRO 51-2

### Criterios diagnósticos del síndrome de Kawasaki

El diagnóstico del SK es de exclusión y previamente debe descartarse una serie amplia de procesos

Fiebre de al menos 5 días de duración

Cuatro de los 5 siguientes:

1. Conjuntivitis bilateral no exudativa
2. Alguna de las siguientes alteraciones orofaríngeas: labios enrojecidos o fisurados, lengua aframbuesada, exantema difuso orofaríngeo
3. Alguna de las siguientes alteraciones en las manos y en los pies: eritema palmar y plantar, edema inicial o descamación de los pulpejos de los dedos en la fase convaleciente
4. Exantema polimorfo (erupción, primordialmente en el tronco, que puede ser maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme) sin vesículas ni costras
5. Linfadenopatía cervical aguda no supurativa, con diámetro de los ganglios mayor de 1,5 cm

Exclusiones: procesos virales (sarampión, virus de Epstein-Barr, enterovirus, adenovirus, roséola, rubéola), infecciones bacterianas (escarlatina, síndrome de piel escaldada estafilocócico, micoplasma), infección por espiroquetas (leptospirosis, enfermedad de Lyme), infecciones parasitarias (toxoplasmosis), rickettsiosis, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias (síndrome de Stevens-Johnson, reacciones medicamentosas, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, síndrome de Reiter) y toxinas (acrodinia [mercurio]).

Tomado de Management of Kawasaki syndrome: a consensus statement prepared by North American participants of the Third International Kawasaki Disease Symposium, Tokyo, Japan, December, 1988. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 663-667.

### Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

Se caracteriza por lesiones cutáneas (100%) simétricas y el hallazgo clínico más común es la púrpura palpable. Otras veces, las lesiones serán en forma de eritema, urticaria, úlceras, nódulos, vesículas o pústulas. Se localizan en zonas declives como las extremidades inferiores, la espalda y los glúteos. Puede haber varios brotes, pero lo habitual es que solo haya un episodio con lesiones que duran alrededor de 1 semana y, generalmente, no más de 1 mes. La hiperpigmentación cutánea puede ser una secuela. Hasta en la mitad de los casos puede haber síntomas y signos articulares como artralgias o artritis no erosiva ni deformante. Ocasionalmente puede acompañarse de malestar general, fiebre, anorexia o mialgias. La analítica de rutina y la elevación de los reactantes de fase aguda son inespecíficas. Los anticuerpos antinucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y las crioglobulinas son habitualmente negativos o positivos a títulos bajos. Los ANCA son negativos. Tras la realización de la biopsia cutánea los criterios de Michel et al resultan muy útiles para diferenciar una ALC de la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) (cuadro 51.3).

### Tratamiento

Junto con el reposo, los AINE y los corticoides son los fármacos esenciales en el tratamiento. La clínica, en la mayoría de las ocasiones, remitirá espontáneamente con el reposo y medidas posturales. En caso de existir afectación articular puede ser

**CUADRO 51-3****Criterios de diferenciación entre la vasculitis de hipersensibilidad (VH) y la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH)**

- Púrpura palpable. Lesiones purpúricas sobrelevadas sin trombocitopenia
- Ángor abdominal. Dolor abdominal difuso que empeora con las comidas
- Sangrado gastrointestinal. Incluyendo sangre oculta en heces o melenas
- Hematuria (> 5 hematíes/campo). Hematuria macroscópica o microhematuria
- Edad menor o igual a 20 años. Inicio de los primeros síntomas a los 20 años o menos
- Ausencia de medicación. Ausencia de medicación que pueda ocasionar el síndrome

Si al menos se cumplen 3 criterios se clasifica correctamente de PSH en el 87,1% y con 2 o menos, de VH en el 74,2%.

Tomado de Michel et al, 1992.

necesario el uso de AINE. Lógicamente, cuando se sospecha de un agente desencadenante, el primer paso será la retirada de este. Los corticoides pueden emplearse cuando la afectación cutánea es muy extensa o si hay tendencia a la cronicidad. Otros fármacos que pueden emplearse son la azatioprina, los antihistamínicos, la colchicina, las sulfonas, la nicotinamida, la pentoxifilina, el danazol y los anticoagulantes a dosis bajas. En casos excepcionales, también se utiliza la plasmaféresis.

### Vasculitis por crioglobulinas

#### Definición

Es una vasculitis que se caracteriza por la presencia de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas que precipitan con el frío y se redisuelven con el calor. Se distinguen 3 grupos de crioglobulinemias según la clonalidad y el tipo de inmunoglobulina: tipo I (monoclonal), tipo II (monoclonal y policlonal) y tipo III (policlonal). La tipo I está integrada por un solo tipo de inmunoglobulina (IgG o IgM), supone el 10-15% de los casos de crioglobulinemia y se asocia habitualmente a procesos linfoproliferativos de células B. A los tipos II y III también se las denomina “mixtas”, porque están integradas por IgG e IgM. Las crioglobulinemias mixtas se asocian con procesos infecciosos (60-90% de los casos con infección por VHC), autoinmunes (principalmente síndrome de Sjögren y lupus) y neoplásicos, y en un 10% de casos son idiopáticas (crioglobulinemia mixta esencial).

#### Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

El porcentaje de pacientes con crioglobulinas circulantes que desarrolla síntomas es variable, entre un 2 y un 50%. Las manifestaciones más frecuentes en el debut clínico son las cutáneas y la manifestación cutánea más habitual son los episodios intermitentes de púrpura palpable en extremidades inferiores (50-80%). La púrpura palpable es más frecuente en los pacientes con un criocrito > 5%, complemento C4 bajo

con C3 normal y presencia de FR. En consonancia con ello, la púrpura es más frecuente en la tipo II, que presenta habitualmente un criocrito más elevado y consumo de complemento, en comparación con la tipo III. El 70% presenta artralgias y, en menor medida, artritis. También puede haber linfadenopatías y hepatosplenomegalia. La clínica neurológica más frecuente es la neuropatía periférica sensitivomotora o una mononeuritis múltiple. A veces también ictus, convulsiones y coma. La nefropatía abarca desde la microhematuria hasta una insuficiencia renal. La presencia de crioglobulinas es el dato de laboratorio característico. Para el diagnóstico de crioglobulinemia se exige un criocrito > 1%. El FR positivo y el descenso del C4 son hallazgos típicos. La histopatología más frecuente de la biopsia renal es la GMN membranoproliferativa con depósitos intraluminales de trombos PAS (tinción con ácido peryódico Schiff) positivo y por inmunofluorescencia (IF), depósito de IgM, IgG y C3. Debe sospecharse una crioglobulinemia mixta ante un paciente con vasculitis cutánea, hipocomplementemia y alteración de las pruebas de función hepática.

#### Tratamiento

El uso de corticoides y citotóxicos, asociados o no a plasmaféresis, tiene lugar inicialmente en las complicaciones vasculíticas graves como la nefropatía grave, la alteración neurológica progresiva, otras manifestaciones sistémicas y la afectación cutánea extensa. El tratamiento esencial de la crioglobulinemia por VHC es el interferón  $\alpha$  combinado con ribavirina. Se ha visto que el rituximab es un fármaco eficaz y seguro en la vasculitis crioglobulinémica asociada o no al VHC. El pronóstico depende de la afección renal.

### Vasculitis IgA

#### Definición

Es una VVP por inmunocomplejos en la que los depósitos inmunes de la pared vascular están constituidos predominantemente por IgA. En este grupo se incluye la PSH y la nefropatía IgA. Esta última se considera una vasculitis IgA con afectación exclusivamente renal. Nos centraremos especialmente en la PSH. Esta representa la vasculitis más frecuente en edad pediátrica y se caracteriza por la tríada de púrpura, afectación articular y dolor abdominal. Aunque se trata de una vasculitis típicamente infantil, casi un tercio de los pacientes supera la edad de 20 años. La etiología es desconocida. Se considera que los agentes precipitantes son similares a los de la ALC. Lo habitual es que una infección de vías respiratorias altas, sobre todo por estreptococo beta hemolítico del grupo A, preceda al cuadro en unos días o semanas. El antecedente de exposición a fármacos también es frecuente.

#### Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

Las manifestaciones cutáneas están presentes en todos los pacientes y son similares a las de la ALC. La siguiente manifestación clínica en frecuencia es el dolor abdominal (50-75%) debido a afectación vasculítica del tubo digestivo. Es un dolor abdominal difuso, cólico o anginoso, en ocasiones periumbi-

lical, que se puede acompañar de náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia y melenas. Puede simular un abdomen agudo. Un 30% presenta hemorragia intestinal. Es conveniente realizar un test de sangre oculta en heces en pacientes sin sangrado digestivo evidente, para detectar una posible afectación subclínica. La ecografía se muestra muy útil en la detección de complicaciones como la invaginación o la perforación intestinal. La afectación articular más frecuente es la presencia de artralgiyas o bien un patrón de oligoartritis de predominio en extremidades inferiores. Por su parte, la nefropatía puede variar desde una simple microhematuria hasta un síndrome nefrítico, nefrótico o una insuficiencia renal. Los factores de riesgo para desarrollar nefropatía son las melenas y/o las lesiones cutáneas persistentes (más de 2 meses). La gravedad del cuadro clínico renal inicial determina el pronóstico. Se recomienda una biopsia renal en presencia de proteinuria marcada, sedimento urinario persistentemente activo y hematuria prolongada marcada. La presencia de semilunas y esclerosis también es un factor de mal pronóstico. La eco-Doppler es de gran utilidad para diferenciar la orquitis asociada a PSH de la torsión testicular. Rara vez puede haber otras manifestaciones como afectación subclínica pulmonar o pancreatitis. Los adultos suelen tener una mayor afectación visceral, fundamentalmente renal y gastrointestinal; no obstante, la evolución clínica suele ser buena independientemente de la edad. A veces, en los adultos, la PSH puede confundirse con la poliangeítis microscópica. Las siguientes características nos ayudarán a diferenciar ambas entidades: *a*) la púrpura palpable es más frecuente en la PSH (100%) que en la poliangeítis microscópica (< 50%); *b*) la afectación pulmonar es excepcional en la PSH y frecuente en la poliangeítis microscópica; *c*) los ANCA, normalmente son negativos en la PSH y positivos en la poliangeítis microscópica (50-80%), y *d*) la nefropatía en la PSH suele ser una GMN mesangial poliinmune con depósitos inmunes, especialmente IgA; sin embargo, en la poliangeítis microscópica es una GMN segmentaria y focal pauciinmune. Si bien se considera que la IgA sérica está elevada, lo cierto es que esto solo ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes. Al igual que ocurre en la ALC, el FR, las crioglobulinas, los ANA y los ANCA suelen ser negativos o positivos a títulos bajos. Los valores de C3 y C4 suelen ser normales. El depósito de IgA en la IF cutánea es un hallazgo poco sensible e inespecífico. La biopsia renal puede mostrar varias formas histológicas y la lesión más típica, tanto en la PSH como en la nefropatía IgA, es la proliferación mesangial.

### Tratamiento

En líneas generales, la mayoría de los pacientes tiene un curso benigno y no precisa tratamiento. Las lesiones cutáneas se tratan igual que en la ALC. La afectación articular se trata con corticoides a dosis bajas. La afectación digestiva precisa de dieta absoluta y corticoides. Los corticoides prevendrán complicaciones como la hemorragia o la invaginación intestinal, a la vez que acelerarán la recuperación. La pauta habitual es prednisona (0,5-2 mg/kg/día). En casos graves, esta pauta irá precedida de metilprednisolona i.v. (125-1.000 mg/día

durante 3 días). En el tratamiento de la nefropatía se emplean corticoides v.o. o i.v., ciclofosfamida, anticoagulación, ciclosporina, azatioprina y micofenolato. También la plasmaféresis resulta beneficiosa. Si hay nefropatía grave se emplean corticoides a dosis altas, solos o asociados a citotóxicos. Las inmunoglobulinas son una alternativa tanto en nefropatías graves como leves, y en estas situaciones se administran por vía i.v. o intramuscular (i.m.), respectivamente. Menos de un 1% de los pacientes con PSH precisará diálisis.

## Vasculitis urticariforme hipocomplementémica

### Definición

Así es como denomina la nueva clasificación de Chapel Hill de 2012 al síndrome descrito en 1973 por McDuffie et al, que consiste en lesiones cutáneas urticariformes de más de 24 h de duración acompañadas de hipocomplementemia y de anticuerpos IgG anti-C1q. La etiología es desconocida y unas veces se presenta aislada y otras asociada a LES, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, vasculitis necrosante sistémica, infecciones (VHB, mononucleosis, coxsackie, enfermedad de Lyme), gammapatía monoclonal IgM (síndrome de Schnitzler), crioglobulinemias, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, Guillain-Barré, síndrome de Muckle Wells y exposición solar, al frío, fármacos e incluso el ejercicio. La patogenia se cree mediada por inmunocomplejos.

### Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias

Clínicamente, la vasculitis urticariforme hipocomplementémica (VUH) comprende desde solo lesiones cutáneas hasta una enfermedad sistémica grave. Las lesiones cutáneas cursan con quemazón y dolor y pueden acompañarse de angioedema en cara, manos, artralgiyas o artritis, dolor abdominal, nefropatía, etc. A pesar de que el nombre actual del síndrome aparece con la denominación de hipocomplementémica, lo cierto es que la vasculitis urticariforme también puede ser normocomplementémica. La VUH, a diferencia de la normocomplementémica, se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticélula endotelial y anti-C1q y por un cuadro clínico más sistémico. En la analítica puede haber FR positivo y en la VUH hay descenso del CH50, C3 y/o C4. Si los ANA son positivos hay que descartar un LES. Ante una VUH, también es muy importante descartar una neoplasia.

### Tratamiento

Es difícil de tratar. Los corticoides resultan muy eficaces, aunque requieren dosis altas, y al descenderlos son frecuentes las recaídas. Igualmente se utilizan antihistamínicos, AINE, colchicina, sulfonas, antipalúdicos, pentoxifilina, danazol y azatioprina. La plasmaféresis resulta muy útil en casos refractarios. El pronóstico en las formas primarias es generalmente benigno, pero si hay una enfermedad subyacente depende de esta.

### Vasculitis secundarias a infecciones

Cualquier agente infeccioso puede dar lugar a una vasculitis, bien por invasión directa de la pared vascular, como es el caso

de las rickettsias, o bien por precipitar una serie de mecanismos fisiopatológicos como la formación de inmunocomplejos circulantes, que cuando se depositan en el endotelio desencadenan una respuesta inmunológica y daño tisular, la activación del complemento y la formación de autoanticuerpos. Entre los virus más frecuentemente implicados se encuentran el VHB, el VHC, el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de la inmunodeficiencia humana. El citomegalovirus produce vasculitis por invasión endotelial y provoca ulceraciones intestinales, meningoencefalitis, neumonitis y lesiones cutáneas ulceradas. Estas suelen ser sinónimo de mal pronóstico, ya que indican una infección diseminada. También se han descrito cuadros de VVP en vacunaciones frente al virus de la influenza, VHB y rubéola.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albert DA, Rimon D, Silverstein MD. The diagnosis of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1117-27.
- Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 403-18.
- Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and in childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 859-64.
- Calvo-Río V, Loricera J, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L, González-Vela MC et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: a comparative clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 Suppl 75: 45-5.
- Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Álvarez L et al. Henoch-Schönlein Purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 106-13.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-93.
- Loricera J, Calvo-Río V, Mata C, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Álvarez L et al. Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 53-60.
- Michel BA, Hunder GG, Bloch DA, Calabrese LH. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders. *J Rheumatol* 1992; 19: 721-8.
- Pina T, Blanco R, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis: a rheumatologist perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 545-54.

# VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

I. RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOVA

## CONTENIDO

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

PATOGENIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Laboratorio

HISTOPATOLOGÍA

DIAGNÓSTICO

Valoración del estado de la enfermedad

### TRATAMIENTO

Tratamiento de mantenimiento

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo refractarias

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la nomenclatura de Chapel Hill 2012, las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (VAA) son un grupo de procesos que tienen en común constituir vasculitis necrosantes sistémicas, afectar predominantemente a pequeños vasos (capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias) y cursar, en muchos de los casos, con producción de anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA). Incluye la poliangeítis microscópica (PAM), la granulomatosis con poliangeítis (previamente Wegener) (GP), la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o Churg-Strauss) (GEP) y las formas limitadas a un solo órgano, entre las que destaca la glomerulonefritis necrosante pauciinmune. La clasificación de este complejo grupo de pacientes es controvertida y diversos autores han llamado la atención sobre su heterogeneidad proponiendo, por ejemplo, considerar aparte a la granulomatosis de Churg-Strauss. Hace más de 20 años, el American College of Rheumatology (ACR) desarrolló unos criterios de clasificación individualizados para 2 de las vasculitis del grupo, GP y GEP, con el único propósito de clasificación, clasificación que tiene como principal limitación no incluir los ANCA y que en el grupo control solo se consideraron vasculitis (ver capítulo 49). Se trata de enfermedades por lo general graves, pero de evolución clínica muy variable, desde fulminante, que compromete en pocos días la vida del paciente, hasta insidio-

sa durante años, predominando entonces las manifestaciones locales otorrinolaringológicas (ORL).

## EPIDEMIOLOGÍA

Aunque infrecuentes, las VAA no pueden considerarse excepcionales. Así, en un área bien definida del noroeste de nuestro país, la incidencia anual resultó de 2,95/10<sup>6</sup> para la GP y 7,91/10<sup>6</sup> para la PAM. La GEP es probablemente la menos frecuente del grupo, con una incidencia en torno a 1-3/10<sup>6</sup>. A pesar de que la mortalidad ha mejorado sustancialmente, aún supera la de la población general, variando del 0 al 27,4% en base a los distintos ensayos clínicos realizados hasta la fecha. La edad de máxima incidencia de las VAA es de 65 a 70 años.

## PATOGENIA

La patogenia de las VAA aún no se conoce bien y es multifactorial, intervienen factores genéticos y ambientales, con exposición antigénica y desencadenamiento de una respuesta inmunoinflamatoria donde se constata un fallo en la regulación de las células T y la producción de ANCA. Otros autoanticuerpos pueden también estar implicados, como los dirigidos frente a proteínas de membrana lisosomal, denominados LAMP-2. Estos anticuerpos han demostrado capacidad

TABLA 52-1

## Manifestaciones clínicas más relevantes de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA)

ORL	Oculares	Neurológicas	Renales	Pulmonares	Mucocutáneas	Osteomusculares
Rinosinusitis crónica	Escleritis, epiescleritis	Mononeuritis múltiple	Glomerulonefritis	Nódulos pulmonares	Aftas orales	Artritis
Otitis media	Dacriocistitis crónica	Lesiones focales SNC		Hemorragia alveolar	Púrpura palpable	Tenosinovitis
Perforación septal	Proptosis			Fibrosis pulmonar	Nódulos	Miositis
Traqueitis subglótica	Queratitis ulcerativa			Asma refractaria	Úlceras Livedo racemosa	

ORL: otorrinolaringológicas; SNC: sistema nervioso central.

de activar neutrófilos y producir daño endotelial in vitro y su papel, probablemente sinérgico con los ANCA, se ha propuesto como una explicación de la situación de seronegatividad de los ANCA, observada en algunos pacientes con cuadros clinicopatológicos indistinguibles de las VAA.

Se contemplan 2 procesos que responden a fenotipos y/o fases diferentes de la enfermedad. Por un lado, la formación de granulomas epitelioides en el tracto respiratorio, una respuesta inmune típicamente TH1 frente a antígeno desconocido y, por otro, el desarrollo de autoanticuerpos e inflamación vascular, con afectación orgánica más extensa y características de respuesta TH2. Recientemente se ha documentado también un incremento de células TH17 en fase aguda, linfocitos a los que se les reconoce un papel cada vez más importante en autoinmunidad, así como defectos en la subpoblación Treg en fase crónica de pacientes con GP.

El papel de los linfocitos B parece incuestionable y está reforzado por los buenos resultados del tratamiento con rituximab (RTX). La formación de estructuras *linfoide-like* con capacidad de producir ANCA en el seno de las lesiones granulomatosas se ha documentado. Evidencias clínicas y experimentales, tanto in vitro como procedentes de modelos animales, sugieren fuertemente el papel patogénico de los anticuerpos ANCA. Estos autoanticuerpos son capaces de activar a neutrófilos y monocitos, previamente cebados por diferentes citocinas (como TNE, etc.), a través de interacción con antígenos, como la proteinasa 3 (PR3), que se expresan en la superficie de estas células en un entorno proinflamatorio. Los neutrófilos activan la vía alternativa del complemento; así se establece un asa amplificadora de la respuesta inflamatoria innata, con reclutamiento de nuevos monocitos y de linfocitos T. Los ANCA inducen también cambios morfológicos en los neutrófilos, favoreciendo su adhesión al endotelio, donde estas células, clave en la lesión tisular de las VAA, liberan enzimas proteolíticas y radicales libres, lo que provoca necrosis y formación de fibrina, con destrucción de las paredes de los vasos sanguíneos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más relevantes y distintivas de las VAA se exponen en la tabla 52.1, si bien es preciso tener

presente el amplio espectro clínico de estos procesos, que pueden afectar virtualmente a cualquier órgano y generalmente a varios a la vez. Con frecuencia, salvo enfermedad localizada, se acompañan de síntomas generales sugestivos de enfermedad grave, con o sin fiebre o adelgazamiento.

## Laboratorio

El proceso estándar de determinación de ANCA supone el estudio de inmunofluorescencia (IFI) sobre citoplasma de neutrófilo y, de resultar este positivo, se debe proceder a la búsqueda de la especificidad antigénica utilizando enzimo-inmunoensayo (EIA). Los ANCA sugestivos de vasculitis responden a 2 patrones de inmunofluorescencia: los cANCA, correspondientes al patrón citoplasmático, y los pANCA, correspondientes al patrón perinuclear (que es en realidad un artefacto del proceso de fijación con etanol). En las VAA, el patrón citoplasmático corresponde ordinariamente a los anticuerpos anti-PR3, propios de la GP, y el perinuclear a las mieloperoxidasas (MPO), que aparecen en el resto de las VAA y resultan menos específicos. La concordancia entre los patrones y las especificidades antigénicas incrementa la especificidad de los ANCA en el diagnóstico de vasculitis, de manera que se recomienda emplear ambas técnicas, IFI y EIA, en todo paciente con alta sospecha de VAA.

Se constata una reacción de fase aguda, normalmente marcada salvo en formas localizadas, con aumento de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, trombocitosis y leucocitosis. La eosinofilia es característica de la GEP y, a diferencia del asma, suele ser > 1.000-1.500 eosinófilos/ $\mu$ l, y es un aceptable marcador de actividad en la GEP.

## HISTOPATOLOGÍA

Consiste en inflamación de las paredes de vasos pequeños o medianos, con variados grados de necrosis fibrinoide e inflamación extravascular, granulomatosa o no. La eosinofilia tisular puede estar presente, pero no es específica de la GEP ni tampoco constante en este proceso. A nivel renal, lo característico es una glomerulonefritis necrosante segmentaria con formación de semilunas, común a todas las VAA, que puede diferenciarse del resto de causas de este tipo de enfermedad glomerular (como el lupus o la endocarditis bacteriana) por el

contexto clínico y por la ausencia de inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia directa (de ahí el calificativo de “pauciinmune”, muy usado en la literatura nefrológica).

## DIAGNÓSTICO

Ante un cuadro clínico sugestivo, el diagnóstico deberá basarse, siempre que sea posible, en una histopatología compatible y en la presencia, no imprescindible, de ANCA. La sensibilidad y especificidad de los ANCA varía en función de la fase de la enfermedad y del subtipo de VAA y su positividad es inconstante en enfermedad localizada y en GEP (tabla 52.2). La combinación de los anticuerpos cANCA/anti-PR3 y pANCA/anti-MPO tiene una sensibilidad de hasta un 72% y una especificidad del 98% en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica fundada de VAA o glomerulonefritis pauciinmune. Es bien sabido que muchos otros procesos, incluyendo conectivopatías, infecciones (como la endocarditis, el virus de la hepatitis C o determinadas infecciones intracelulares) y ciertas drogas (como la cocaína), pueden cursar con ANCA, aunque por lo general a títulos más bajos. Estos autoanticuerpos deberían, pues, ser determinados solamente en situación de una razonable probabilidad pretest, con el fin de evitar falsos positivos y gastos innecesarios. La sospecha clínica de VAA se basará en el reconocimiento de determinados patrones como síndrome “pulmón-riñón”, asma refractaria con artritis o mononeuritis o lesiones cutáneas (púrpura palpable, etc.), rinosinusitis u otitis media recurrente no explicada por causas habituales, nódulos pulmonares múltiples no malignos, vasculitis cutánea con evidencia de enfermedad sistémica, etc. Una cuidadosa exploración ORL resulta imprescindible en presencia del más mínimo síntoma a ese nivel.

La secuencia clínica de la GEP, frecuentemente precedida de asma grave refractaria, con eosinofilia en sangre periférica y en diferentes órganos como el pulmón, el intestino y el corazón, es suficientemente característica como para no precisar, en muchas ocasiones, una confirmación histopatológica para hacer el diagnóstico. La presencia de pANCA (MPO) parece configurar un cuadro donde predominan las lesiones propiamente vasculíticas, con púrpura palpable, mononeuritis múltiple y afectación renal, pero el solapamiento entre ambos fenotipos de GEP limita la utilidad clínica de este concepto.

Para la confirmación histológica de una VAA, aconsejable pero no imprescindible, se elegirá un órgano afectado accesible, con aceptable probabilidad pretest. Ordinariamente, la biopsia que suele tener más rendimiento es la pulmonar, cuya morbimortalidad se ha reducido sustancialmente con el procedimiento videotoracoscópico. En otras localizaciones donde suele practicarse (cutánea, rinosinusal, renal, sural, etc.) la biopsia, si bien puede ser informativa, con demasiada frecuencia no resulta específica de cada tipo de vasculitis. Los criterios de clasificación previamente mencionados (ACR 1990) no deberían emplearse para el diagnóstico, si bien pueden ser de utilidad ayudando al clínico a distinguir entre las diferentes VAA, ya que no suponen otra cosa que una sistematización del criterio de los expertos. Se debe descartar la exposición a

	PR3-ANCA	MPO-ANCA
GP localizada (%)	40-50	0-10
GP generalizada (%)	70-95	0-10
PAM (%)	10-30	50-80
GEP (%)	0-10	30-65

GEP: granulomatosis eosinofílica con poliangéitís; GP: granulomatosis con poliangéitís; MPO: mieloperoxidasa; PAM: poliangéitís microscópica.

fármacos o drogas capaces de desencadenar una VAA, como hidralazina, minociclina, propiltiouracilo o cocaína adulterada con levamisol.

## Valoración del estado de la enfermedad

La valoración precisa, sistemática y lo más estandarizada posible de la situación de enfermedad en cada momento, no siempre sencilla, resulta ser un aspecto esencial del manejo de las VAA. Unos adecuados niveles de instrucción y de experiencia por parte del evaluador, integrando información multidisciplinar, son importantes con el fin de garantizar la fiabilidad del proceso. Es preciso establecer cuanto antes la extensión de la enfermedad, la implicación de órganos vitales o la amenaza de disfunción orgánica grave. Una cuidadosa y certera distinción entre actividad y daño, entendido este último como secuela irreversible y, por tanto, no susceptible de tratamiento dirigido a la enfermedad, resulta crítica para la toma de decisiones terapéuticas. En ocasiones hay que recurrir a las biopsias con el fin de descartar la presencia de vasculitis activa, ya que los biomarcadores de inflamación (actividad) no son todo lo fiables que deberían ser en este cometido. El recurso a herramientas estandarizadas, como los índices de actividad, de daño, etc., aunque aconsejable, consume tiempo y su eficiencia en la clínica diaria no se ha testado formalmente. Se dispone de un índice global numérico de actividad, razonablemente validado y ampliamente usado en estudios observacionales y ensayos clínicos, el BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), del que hay una versión actualizada en 2003 y una versión específica para la GP, el BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener Granulomatosis). Su utilización, además de permitirnos registrar de forma exhaustiva el estatus de actividad, nos proporcionará información del pronóstico concerniente a la mortalidad. Así, algunos estudios encuentran que la mortalidad se asocia a BVAS > 8. También se ha desarrollado un índice de extensión de enfermedad, el DEI (Disease Extent Index), creado para la GP pero aplicable al resto de las enfermedades del grupo, una escala de gravedad, propuesta por la EULAR (tabla 52.3), y un índice de daño, el VDI (Vasculitis Damage Index). Finalmente, otra escala imprescindible en el manejo actual de las vasculitis necrosantes sistémicas es el FFS (Five Factor Score), desarrollado por el Grupo Francés de Estudio de las Vasculitis con el propósito de pronosticar mortalidad a partir de una amplia base de datos multicén-



TABLA 52-3

## Subclasificación EULAR de vasculitis sistémica en función de la gravedad

Subgrupo clínico	Síntomas constitucionales	ANCA	Órgano vital	Creatinina sérica (μmol/l)
Localizada	No	+/-	No	< 120
Sistémica de inicio	Sí	+/-	No	< 120
Generalizada	Sí	+	Sí	< 500
Renal grave	Sí	+	Sí	> 500
Refractaria	Sí	+/-	Sí	Cualquiera

TABLA 52-4

## Puntuación pronóstico de 5 factores (FFS)

Factores	Puntuación
Edad > 65 años	1 punto
Síntomas cardíacos	1 punto
Afectación gastrointestinal	1 punto
Ausencia de afectación ORL	1 punto
Insuficiencia renal	1 punto

ORL: otorrinolaringológica.

trica, escala que ha sido recientemente revisada con el fin de incluir a la GP. En su versión más reciente, la escala ha quedado constituida por 4 factores de mal pronóstico y 1 protector (tabla 52.4). Hay una proporcionalidad entre el incremento de la escala y la mortalidad; esta es del 9, 21 y 40% a los 5 años para un FFS de 0, 1 o  $\geq 2$ , respectivamente, de acuerdo con los estudios del propio grupo. Datos aportados por estos estudios sugieren que la escala FFS se puede usar como guía para graduar la intensidad del tratamiento.

## TRATAMIENTO

Aunque ha experimentado cambios sustanciales en los últimos años, el tratamiento convencional de las formas graves de las VAA sigue consistiendo en el uso conjunto de ciclofosfamida (CFM) y glucocorticoides (GC). El régimen clásico de inducción de remisión consiste en la administración de CFM oral a dosis de 2 mg/kg, que se mantiene un máximo de 3 meses tras inducir remisión de la enfermedad. La respuesta inicial suele producirse a las 2-4 semanas y la remisión en 2-3 meses, aunque puede demorarse hasta 6 meses. La CFM se acompaña de GC (prednisona 1 mg/kg o su equivalente), que se mantiene durante 1 mes, y se procede a la reducción progresiva en aproximadamente 6-12 meses. Con esta terapia se alcanza la remisión en más del 80% de los casos. A pesar de tratarse de la terapia estándar, el nivel de evidencia que sustenta la eficacia de la CFM en estos procesos es limitado y procede de estudios observacionales. De acuerdo con estos estudios, el empleo de CFM para inducir remisión reduce sustancialmente la mortalidad frente a monoterapia con GC, así como la probabilidad de daño orgánico grave. Sin embargo, el uso conjunto y a largo plazo de CFM y GC conlleva un importante riesgo de morbilidad y daño acumulado, que tiende a presentarse precozmente

y que puede llegar a afectar a entre un 66 y un 89% de los pacientes al año del diagnóstico. En los pacientes que hayan recibido una dosis acumulada de CFM oral por encima de 35 g se duplica el riesgo de neoplasia, la complicación tardía más temible de esta terapia, particularmente el carcinoma de vejiga (riesgo relativo [RR]: 9-45) y el linfoma (RR: 11). Además, la incidencia acumulada de infección grave es también alta, del 26 al 46%, sin olvidar otros efectos adversos como la infertilidad. Se han ido desarrollando diferentes estrategias encaminadas a perfeccionar el protocolo clásico basadas en gran parte en los ensayos clínicos aleatorizados promovidos por EUVAS (European Vasculitis Study Group), tendentes a ahorrar CFM.

Varios estudios controlados, entre los que destaca, por la calidad de su diseño, el ensayo multicéntrico CYCLOPS, han demostrado eficacia similar de la CFM en pulsos (pCFM) frente a CFM oral en inducción de remisión. Usando pCFM se precisa en torno a un 50% menos de dosis acumulada para conseguir la remisión, dosis por debajo del umbral de riesgo de neoplasia. Sin embargo conlleva un mayor número de recidivas, aunque con los datos disponibles a la fecha, esta circunstancia no se ha relacionado con mayor mortalidad o daño acumulado. A largo plazo, los mejores datos comparativos proceden del estudio CYCLOPS, con un seguimiento a 4 años, donde se confirma que la modalidad de administración de CFM no tiene influencia en la mortalidad. Curiosamente, tampoco se encontraron diferencias en efectos adversos, si bien el seguimiento resulta corto, en términos de desarrollo de neoplasias. Algunos centros, altamente especializados en el manejo de este tipo de pacientes, no han obtenido resultados tan favorables con pCFM, particularmente en GP extensa o grave, con creatinina > 500 μmol/l (5,6 mg/dl). En cuanto a la pauta de administración de pCFM, el protocolo preconizado por el grupo multicéntrico francés emplea CFM ajustada a superficie corporal a razón de 0,6 g/m<sup>2</sup>, con administración inicial de 3 pulsos quincenales y posteriormente mensuales. El régimen propuesto en las directrices de la British Society for Rheumatology (BSR), que fue el utilizado en el estudio CYCLOPS, ajusta la dosis al peso corporal, a razón de 15 mg/kg, pasando a administrar pulsos cada 3 semanas tras las 3 dosis quincenales. No hay estudios que comparen las pautas de administración de pCFM propuestas a la fecha.

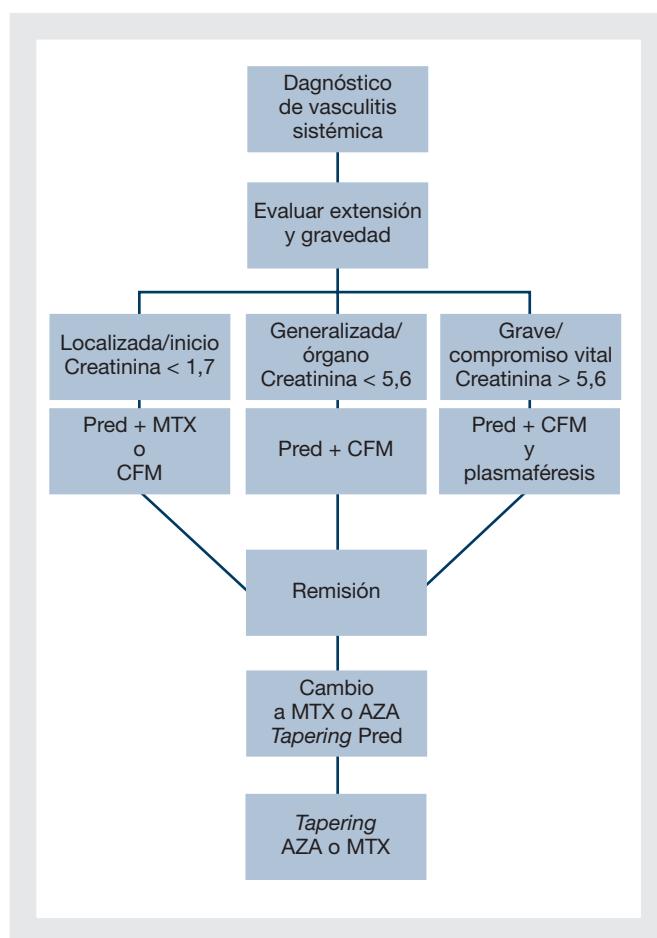
Otra de las estrategias encaminadas a ahorrar CFM es adecuar el tratamiento a la gravedad usando inmunosupresores

(IS) alternativos o solo GC en enfermedad leve-moderada ( $\text{FFS} \leq 1$ ) o localizada. La racionalidad de este abordaje radica en que la mortalidad de las VAA depende más de la extensión y gravedad de la enfermedad que del tipo de vasculitis. Así, en un análisis retrospectivo de 595 pacientes, se concluye que la mortalidad durante el primer año de enfermedad resulta mayor en los pacientes tratados únicamente con GC solo en el caso de  $\text{FFS} \geq 2$ . Estratificar de forma fiable utilizando, por ejemplo, la clasificación de las VAA propuesta por EULAR (tabla 52.3) y/o el FFS (tabla 52.4) resulta, obviamente, un paso ineludible para la adaptación del tratamiento a la gravedad del caso. La BSR sugiere un algoritmo de manejo basado también en una estrategia de adaptación a la extensión y gravedad del proceso (fig. 52.1).

Esta estrategia ha resultado con frecuencia exitosa, según se desprende de diferentes estudios retrospectivos, usando inmunosupresión de baja intensidad en casos localizados o menos graves, como el metotrexato (MTX), aunque las recidivas con este fármaco son superiores al 60%. Los datos procedentes de NORAM, un estudio controlado promovido por EUVAS, también sustentan esta estrategia. En este ensayo se comparó MTX con CFM oral como inductores de remisión en GP limitada, sin apreciarse diferencias en eficacia. Probablemente debido al limitado seguimiento (18 meses), no hubo tampoco diferencias en la incidencia de infecciones.

Como alternativa de tratamiento en casos graves se puede recurrir al micofenolato mofetilo (MFM). Al margen de su carácter inmunosupresor, MFM posee diversos efectos potencialmente beneficiosos sobre la célula endotelial y se ha utilizado con cierto éxito en vasculitis refractarias o en pacientes intolerantes a la CFM. En un reciente ensayo controlado, no ciego, MFM resultó superior a pCFM como inductor de remisión en un pequeño grupo de pacientes con VAA, todos ellos con afectación renal no grave. Sorprende en este estudio el escaso número de pacientes en los que se logró obtener una remisión completa con CFM (el 47,1 frente al 77,8% con MFM), cifra por debajo de lo descrito habitualmente en la bibliografía.

Además de las megadosis de GC en pulsos (15 mg/kg), 2 recursos terapéuticos pueden contribuir a conseguir un control más rápido y completo de la enfermedad en situaciones de particular gravedad: la plasmaféresis (PF) y la perfusión de dosis elevadas de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). La PF, cuyo uso ha estado rodeado de cierta polémica, es superior a los pulsos de metilprednisolona en cuanto a la recuperación de la función renal en los pacientes dializados, de acuerdo con las conclusiones del estudio MEPEX y un reciente metaanálisis, si bien su beneficio a largo plazo no es claro, no habiéndose conseguido demostrar superioridad en términos de supervivencia. Un estudio aleatorizado multicéntrico, denominado PEXIVAS, actualmente en fase de reclutamiento, tratará de dar respuesta definitiva sobre la utilidad o no de la PF en las VAA. Respecto a la capilaritis con hemorragia alveolar, varios estudios observacionales sugieren fuertemente un descenso marcado de mortalidad utilizando PF. Las IGIV han mostrado cierta eficacia en un estudio controlado a corto plazo y pueden



**FIGURA 52-1** ■ Algoritmo de tratamiento de las vasculitis sistémicas propuesto por la Sociedad Británica de Reumatología (BSR). Creatinina en mg/dl. AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MTX: metotrexato; Pred: prednisona; *tapering*: disminución progresiva de la dosis.

ser un recurso útil en situaciones especiales como infección coexistente o embarazo.

### Tratamiento de mantenimiento

El principal desafío actual del manejo de las VAA es no tanto inducir remisión como el mantenerla, minimizando la toxicidad del tratamiento. Hasta un 50% de las vasculitis (60-80% en el caso de la GP) recidivan y suelen hacerlo al disminuir o retirar el tratamiento IS, y este panorama no parece haber variado sustancialmente en la última década. La información disponible sugiere que las recidivas suelen conllevar acumulación de daño, que puede ser grave, sobre todo a nivel renal. La estrategia de remisión-mantenimiento está soportada por los resultados del estudio CYCAZAREM, donde se consiguió demostrar que la terapia secuencial (inducción con CMF oral y mantenimiento con azatioprina [AZA]) resultaba equivalente en eficacia a la terapia única con CFM oral.

En cuanto a la elección del IS para mantener la remisión, se dispone de datos comparativos, que provienen de diferentes estudios controlados (tabla 52.5). El cotrimoxazol se asocia a un alto porcentaje de recidivas, lo que ha relegado a este

TABLA 52-5

## Terapia de mantenimiento: estudios controlados

Fármaco	Estudio	Año	Dosis	Porcentaje de recidivas	Duración (meses)	Sugerido
AZA	CYCAZAREM	2003	2 mg/kg	AZA frente a CFM 13,7/15,5%	18	Enfermedad grave
CTX	De Groot et al	1996	800/160 mg/12 h	CTX frente a MTX 100/9%	14	¿Localizada?
MTX	NORAM	2005	20-25 mg	MTX frente a CFM 69/45%	18	Enfermedad no grave
	WEGENT	2010		MTX frente a AZA 33/36%	29	No IR
MFM	IMPROVE	2007	2 mg	MFM frente a AZA 55/37%	39	?
LFN	Metzier et al	2007	30 mg	LNEF frente a MTX 23/46%	21	¿IR?

AZA: azatioprina; CTX: cotrimoxalol; IR: insuficiencia renal; LFN: leflunomida; MFM: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato.

CUADRO 52-1

## Factores de riesgo de recidiva de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (VAA)

- Reducción o retirada de IS
- Retirada precoz de esteroides
- Uso de dosis bajas de CFM en inducción
- Afectación de tracto respiratorio
- Brotes previos
- Infecciones del TRS (*Staphylococcus aureus*)
- ANCA positivo en el momento del cambio de IS
- Wegener o anti-PR3 positivo persistente

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; CFM: ciclofosfamida; IS: inmunosupresores; PR3: proteinasa 3; TRS: tracto respiratorio superior.

agente a un uso marginal. AZA es el tratamiento de mantenimiento más utilizado en la actualidad y resultó superior a MFM en el mantenimiento de remisión en un estudio controlado, no ciego, el ensayo IMPROVE. El MTX constituye una alternativa aceptable. En diferentes estudios observacionales, el MTX ha estado asociado a un mayor número de recidivas, particularmente renales; sin embargo, en el estudio WEGENT, que comparó AZA y MTX en mantenimiento de remisión tras una inducción con pCFM, no se apreciaron diferencias entre los 2 brazos, tanto en supervivencia sin brote como en efectos adversos graves, tras 36 meses de seguimiento. La baja incidencia de recidivas con MTX respecto a los observacionales podría explicarse por la dosis de MTX, relativamente alta, empleada en este estudio.

Si bien es cierto que no hay ningún ensayo clínico diseñado con este propósito, un metaanálisis reciente encuentra que el uso de los GC a largo plazo como coterapia de mantenimiento, a dosis bajas, parece asociarse a menor riesgo de recidiva.

En cuanto a la duración del tratamiento de mantenimiento, desafortunadamente no se dispone de ensayos controlados a largo plazo. Las recidivas son más frecuentes en los primeros 2 años, particularmente en los 6 meses tras la retirada del tratamiento IS. Los factores de riesgo de recidiva, expuestos en el cuadro 52.1, no se pueden traducir, en la actualidad, en un porcentaje de riesgo ligado a un período, pero su conoci-

miento puede ayudar en la toma de decisiones. En VAA con afectación de órgano vital mantener el tratamiento con pulsos de CFM 10 meses es mejor que suspenderlo a los 4 meses, de acuerdo con 2 estudios controlados del grupo multicéntrico francés, donde la diferencia en brotes se incrementaba con el tiempo, hasta los 36 meses de seguimiento, una vez suspendido el tratamiento con IS. No se apreciaron diferencias en la supervivencia ni tampoco en la incidencia de neoplasias, que resultó baja. El porcentaje de supervivientes sin brote fue > 70%. La suspensión del tratamiento a los 12 meses en el estudio NORAM condujo a un aumento notable del número de recidivas, que no se apreciaron en CYCAZAREM, donde el tratamiento se mantuvo hasta el final del estudio (18 meses). La mayoría de los autores sugiere una duración total del tratamiento no inferior a 18 meses y, probablemente, en espera de nuevos estudios, se precise en torno a 4 años, al menos para casos graves con alto riesgo de recidiva.

Respecto a la monitorización, aparte del juicio clínico informal y de la reacción de fase aguda, EULAR recomienda una evaluación clínica estructurada de la respuesta utilizando instrumentos validados, si bien el nivel de evidencia de esta aproximación no pasa de grado C. Pueden resultar orientativas en este punto las definiciones recomendadas por EULAR, concernientes a la situación de la enfermedad respecto al tratamiento, aunque fueron desarrolladas más bien para su empleo en ensayos clínicos (tabla 52.6). La utilidad de los ANCA en monitorización del tratamiento es cuestionable, ya que muestran una asociación débil con la actividad clínica. Aunque no se deben tomar decisiones terapéuticas basadas en cambios en los títulos de ANCA, sabemos que su positividad (particularmente anti-PR3), tanto al debut como en el momento de la remisión, aumenta el riesgo de recidiva y lo hace exponencialmente con incrementos de 4 o más veces sobre el valor basal, en anti-MPO o anti-PR3, por lo que estos cambios obligarían, cuanto menos, a una vigilancia clínica más estrecha.

El concepto de mantenimiento debería englobar también medidas encaminadas a controlar procesos concomitantes, como el riesgo de arteriosclerosis y de trombosis venosa profunda.

Por otra parte, particularmente en situación de inmunosupresión de alta intensidad, se recomienda llevar a cabo una

TABLA 52-6

## Definiciones EULAR de estatus de enfermedad

Estatus	Definición
Remisión	Ausencia de actividad que precise mantener tratamiento con IS
Respuesta	50% de reducción en una escala de actividad y ausencia de manifestaciones nuevas
Recidiva	Recurrencia o debut de una manifestación atribuible a enfermedad activa
– Mayor	Con compromiso orgánico o vital
– Menor	Sin compromiso orgánico o vital
Refractariedad	Actividad estable o en aumento a pesar de 4 semanas de tratamiento estándar
– Falta de respuesta	< 50% de reducción de un <i>score</i> de actividad después de 6 semanas de terapia
– Enfermedad persistente	Presencia de $\geq 1$ ítem mayor o 3 menores (BVAS o BVAS/WG) tras 12 semanas de tratamiento
Baja actividad	Persistencia de síntomas menores, responden a aumentos discretos de GC

IS: inmunosupresores; GC: glucocorticoides; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener Granulomatosis.

TABLA 52-7

## Inmunosupresión de alta intensidad: medidas profilácticas

Problema	Medida	NE
Cistitis hemorrágica	MESNA e hidratación	C
Infertilidad	Análogos de LH-RH (leuporelina)	A Ib (¿C?)
Cáncer	Cribado (vejiga, cérvix, etc.), fotoprotección, tabaco	C
Osteoporosis	Bisfosfonatos, vitamina D, teriparatida	A
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Profilaxis cotrimoxazol/pentamidina	B
Neumonía	Vacuna antineumocócica y cotrimoxazol	C
Tuberculosis	Quimioprofilaxis si tuberculosis latente	C

LH-RH: hormona liberadora de gonadotropinas; MESNA: mercaptoetanol sulfonato de sodio; NE: nivel de evidencia.

serie de medidas profilácticas de las complicaciones derivadas del tratamiento (tabla 52.7).

Recientemente, EULAR ha emitido recomendaciones para el manejo de las vasculitis primarias de pequeño y mediano vaso, elaboradas por un grupo multidisciplinar de expertos europeos y americanos (tabla 52.8). El protocolo de tratamiento más habitual del grupo EUVAS para las vasculitis necrosantes sistémicas está descrito con detalle en la metodología del estudio CORTAGE y anexos, disponible en la página [www.efim.org/storage/document/Working\\_Groups/Research/efim\\_200602\\_english\\_cortage.pdf](http://www.efim.org/storage/document/Working_Groups/Research/efim_200602_english_cortage.pdf).

### Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo refractarias

En torno al 15-20% de los pacientes con VAA son refractarios al tratamiento convencional. Antes de calificar a un paciente como refractario, una situación inhabitual en la clínica, es preciso asegurarse de que no estamos ante una respuesta tardía, una infección, toxicidad de la terapia o simplemente daño irreversible sin franca actividad. También es ineludible cerciorarse de si el tratamiento convencional llevado a cabo ha sido optimizado o no. Si se han ensayado pCFM y no se ha obtenido remisión puede que esta se consiga con CFM vía oral.

El conocimiento creciente de los mecanismos inmunopatogénicos que operan en las VAA está facilitando el rápido desarrollo de alternativas terapéuticas dirigidas a dianas más

específicas: las llamadas terapias biológicas. Las células B constituyen una de las dianas potenciales en varias enfermedades inflamatorias mediadas por autoanticuerpos, incluyendo las VAA, ya que, además de producir ANCA y citocinas, estas células interactúan con los linfocitos T y pueden comportarse como eficientes presentadoras de antígenos. La terapia ablativa con RTX, el anti-CD20 más ampliamente disponible, ha mostrado muy buenos resultados en 2 ensayos clínicos aleatorizados con VAA refractaria o recurrente, con porcentajes de respondedores superiores al 90% y tasas de remisión similares a la CFM. Además, en el ensayo clínico RAVE, RTX resultó superior a CFM en enfermedad recidivante. Un estudio controlado reciente del grupo EUVAS, el MAINRITSAN, ha demostrado superioridad manifiesta de RTX frente a AZA como terapia de mantenimiento, en términos de recidiva (*hazard ratio*: 0,20; intervalo de confianza del 95%, 0,11-0,45;  $p < 0,0001$ ) y, probablemente, de mortalidad ( $p = 0,07$ ), de acuerdo con los resultados de la fase de extensión del ensayo a 39 meses, recientemente comunicados. Aunque las recurrencias son comunes, el retratamiento suele tener éxito. Casi invariablemente, RTX se ha empleado junto con IS convencionales y su eficacia parece independiente del estatus ANCA. Los resultados han sido más inconstantes en formas localizadas, donde predomina la lesión granulomatosa.

Con abatacept también se han obtenido resultados favorables en un estudio reciente. La información de que se dis-

TABLA 52-8

## Recomendaciones EULAR de manejo de las vasculitis sistémicas de pequeño vaso

Recomendación	NE	Voto
Manejo en, o en colaboración con, centros expertos	3	D
Los ANCA deberían testarse en un contexto clínico adecuado	1A	A
Soporte patológico del diagnóstico	3	C
Evaluación clínica estructurada	3	C
Categorización por gravedad	2B	B
CFM + GC para inducir remisión en vasculitis generalizadas	1A/1B	A
MTX + GC en formas sin compromiso de órgano vital	1B	B
Altas dosis de GC para inducir remisión	3	C
Plasmaféresis si GN rápidamente progresiva	1B	B
Mantener remisión con dosis bajas de GC y AZA, MTX o LFN	1B/2B	A/B
Inmunomodulación alternativa si fracaso en conseguir remisión o recidiva en dosis máximas de terapia estándar	3	C
Inmunosupresión en vasculitis crioglobulinémica esencial	4	D
Antivirales en vasculitis crioglobulinémica asociada a hepatitis C	1B	B
Antivirales + plasmaféresis + GC en vasculitis por hepatitis B	3	C
Investigar hematuria inexplicada persistente en pacientes sometidos a CFM	2B	C

ANCA: anticuerpos antinucleares de neutrófilo; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; GN: glomerulonefritis; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; NE: nivel de evidencia.

pone no parece justificar el recurso a la terapia anti-TNF para los pacientes con VAA refractaria, con ensayos clínicos fallidos en el caso de etanercept y un nivel de efectos adversos, en términos de infección y neoplasias, difícilmente admisible. Sobre todo si la VAA compromete un órgano vital hay algunas opciones de carácter experimental, cuyo posible beneficio se sustenta en casos anecdóticos o pequeñas series de pacientes, como es el caso del alentuzumab (previamente campath-1H), la globulina antitimocito, ambas terapias linfocito T-dirigidas o el gusperimos (deoxipergualina). Finalmente se ha intentado el trasplante de médula ósea en pacientes aislados, con resultados variables. En la GEP refractaria se ha ensayado, con datos anecdóticos positivos, interferón alfa o mepolizumab, un anticuerpo monoclonal antagonista de IL-5 que ha sido desarrollado para el asma, de disponibilidad muy restringida.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Boomsma MM, Stegeman CA, Van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2025-33.
- De Groot K, Jayne D, Tesar V, Savage C, for EUVAS. Randomised controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 155-99.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2461-9.
- Flossmann O, Bacon P, De Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 283-92.
- Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1459-65.
- Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 257-64.
- González-Gay MA, García-Porrua C, Guerrero J, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-93.
- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 605-17.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, De Groot K, Harper L et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2381-8.
- Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1307-12.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J et al; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al; on behalf of the European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 17-24.
- Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1615-6.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W et al. EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-17.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP et al; French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790-803.
- Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nölle B et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granu-

- lomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
- Seo P, Stone J. Small-vessel and medium-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1552-9.
- Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM et al; from the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 542-57.
- Terrier B, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis: Follow Up At 39 Months. ACR 2013 meeting, abstract: 2783. *Arthritis Rheum* 2013; 65: S1190-1.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 542-8.
- Walsh M, Merkel P, Mahr A, Jayne D. The Effect of low-dose corticosteroids on risk of relapse in anca-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Arthritis Rheum* 2007; 56 Suppl:626.
- Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD003232.



# SÍNDROME DE BEHÇET Y OTRAS VASCULITIS

J. GRAÑA GIL

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN. NOMENCLATURA

#### VASCULITIS DE VASO VARIABLE

Enfermedad de Behçet

Síndrome de Cogan

#### VASCULITIS DE ÓRGANO ÚNICO

Angitis cutánea leucocitoclástica

Arteritis cutánea

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Aortitis aislada

Vasculitis retinianas

#### VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD SISTÉMICA

Vasculitis lúpica

Vasculitis reumatoide

Vasculitis sarcoidea

#### VASCULITIS ASOCIADA A UNA ETIOLOGÍA PROBABLE

Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C

Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B

Aortitis asociada a la sífilis

Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos

Vasculitis relacionada con anticuerpos

anticitoplasma de neutrófilo asociados a fármacos

Vasculitis asociada a cáncer

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN. NOMENCLATURA

En este capítulo se mantiene la clasificación de las vasculitis de Chapel Hill 2012 con traducción libre de las denominaciones. En el caso de la enfermedad de Behçet, tanto “enfermedad” como “síndrome” se usan en la bibliografía internacional. La ausencia de una etiopatogenia común claramente definida para todas las manifestaciones, de un test diagnóstico definitivo y la presentación clínica en forma de síntomas agrupados (*clusters*) favorecen el uso de “síndrome”. Algunos expertos prefieren utilizar “enfermedad” si se cumplen los criterios diagnósticos y reservar “síndrome” para las formas incompletas. En este texto se mantiene “enfermedad” por ser el término de uso corriente además del utilizado en Chapel Hill. Utilizamos angitis (de *angio-* e *-itis*; f. *Med.* Inflamación de los vasos sanguíneos o linfáticos) por ser el existente en el diccionario de la Real Academia Española.

## VASCULITIS DE VASO VARIABLE

### Enfermedad de Behçet

#### Definición

La enfermedad de Behçet (EB) es un proceso inflamatorio, crónico, recurrente, multisistémico de origen desconocido, que se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de aftas orales, aftas genitales, uveítis, lesiones cutáneas inflamatorias, test de patergia positivo, trombosis arterial o venosa, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria y afectación del sistema nervioso central (SNC). Se pueden encontrar descripciones de casos similares en los trabajos de Hipócrates y en antiguos documentos de la Medicina Tradicional China. En 1930, Benedictos Adamantiades describió a un paciente varón de 20 años con iritis recurrente con hipopion, ulceraciones en las piernas y artritis y consideró que se trataba de una nueva



entidad clínica. En 1937, Behçet publica sus 3 casos, seguidos durante 17 años, con una tríada de úlceras aftosas orales y genitales y uveítis, que denominó “complejo trisintomático”. A partir de ahí, la comunidad científica utiliza su epónimo.

### Epidemiología

Las cifras de mayor incidencia corresponden a los países de Oriente Medio y Lejano Oriente (prevalencias de 20-421/100.000), disminuye en el Mediterráneo occidental (< 10) y es mucho menos frecuente en el resto del mundo (< 2). Afecta a varones y mujeres por igual, aunque en los países de mayor prevalencia es más frecuente en varones. La edad de comienzo suele ser en la tercera o cuarta década de la vida, y es rara antes de la pubertad o después de los 50 años. El inicio en varones jóvenes suele asociarse a mayor gravedad. La prevalencia en menores de 16 años (inicio juvenil o pediátrico) oscila de 20/100.000 en los países orientales de alto riesgo a 2,5/100.000 en los occidentales. Los casos pediátricos muestran más influencia genética con mayor agregación familiar, suelen mostrar un curso insidioso y tienen menos frecuencia de uveítis.

### Etiopatogenia

El origen de la EB es desconocido y su patogenia muy compleja. Se sitúa en la encrucijada entre los procesos autoinmunes y los autoinflamatorios dentro de las enfermedades con patrón mixto con participación de componentes adquiridos (asociación con complejo mayor de histocompatibilidad [CMH] de clase I) y componentes autoinflamatorios.

- **Predisposición genética:** poligénica. Hay una firme asociación con el HLA-B51 que es consistente en múltiples localizaciones geográficas. También, pero más débil, con HLA A26. Varios genes próximos al locus HLA-B, como los relacionados con el CMH de clase I (MICA), el del factor de necrosis tumoral (TNF) y las proteínas de choque calórico (HSP), se consideran implicados. Los estudios de asociación genómica amplia muestran varios polimorfismos de nucleótidos, tanto CMH como no-CMH (IL-10, IL-23R/IL-12RB2, etc.), e innatos.
- **Antígenos:** antígenos bacterianos (HSP, antígenos estreptocócicos) u organismos (virus herpes simplex). *Prevotella* sp. ha sido identificada en las lesiones pustulosas de la EB.
- **Inmunidad innata:** los neutrófilos son clave en la respuesta inmune innata en manifestaciones típicas de la EB como la foliculitis pustular, la patergia y el hipopion. La cifra plasmática de linfocitos T- $\gamma\delta$  está elevada en la EB, con un perfil de activación policlonal, y a nivel local en lesiones mucosas/cutáneas activas, en relación con la regulación al alza de HSP60.
- **Inmunidad adquirida:** hay evidencia de activación celular inmune y alteraciones en las cifras de las subpoblaciones de células T con predominio de la respuesta Th1 (T helper 1) y Th17. Hay evidencia de activación humoral con escasa producción de autoanticuerpos frente a diferentes dianas y presencia de inmunocomplejos.
- **Hipercoagulabilidad:** no se ha conseguido demostrar una relación definitiva de ningún factor procoagulante con la tendencia trombótica que se observa en la EB. Pero sí es característica la disfunción endotelial que favorecería la trombofilia.
- **Histología:** en muchos, pero no en todos, de los tejidos afectados se encuentra una lesión vasculítica. Su aspecto clásico es una perivascularitis leucocitoclástica necrosante obliterativa y trombosis venosa con infiltración neutrofílica (o linfocítica tardía) de capilares, venas y arterias de todos los tamaños.

### Manifestaciones clínicas

La EB es un proceso inflamatorio que sigue un curso intermitente, con períodos de actividad y tendencia a la remisión. Su característica clínica principal es la presencia de aftas mucocutáneas recurrentes. Las manifestaciones clínicas tienden a reaparecer de forma aislada o en combinaciones y, generalmente, disminuyen hasta desaparecer con el paso del tiempo. La agrupación clínica en la EB es frecuente y se ha consolidado la observación de 2 grupos clínicos característicos (*clusters*). El primero (enfermedad venosa) aúna: trombosis venosa superficial, trombosis venosa profunda (TVP) y trombosis del seno dural. El segundo (enfermedad cutaneoarticular): acné, artritis y entesitis. Un tercer *cluster* frecuente lo forman aftas orales, úlceras genitales y eritema nodoso.

1. **Aftas orales** (85-100%). Similares a las aftas orales comunes en apariencia, localización y malestar/dolor, aunque más frecuentes y habitualmente múltiples; son recurrentes (al menos 3 veces en 12 meses) y pueden dejar cicatriz.
2. **Úlceras genitales** (75%). Frecuentemente escrotales o vulvares, dolorosas, recurrentes y generalmente dejan cicatriz (signo característico de EB). La secreción uretral y las lesiones del glande son raras.
3. **Lesiones cutáneas** (75%). Lesiones acneiformes, seudofoliculíticas, papulopustulosas o nódulos acneiformes (85%) similares al acné común en aspecto e histología, pero presentes también en localizaciones poco habituales (extremidades). Suelen estar colonizadas por *Staphylococcus aureus* o *Prevotella* sp. y forman parte del *cluster* cutáneo articular. Lesiones seudoeritema nodoso (50%) que dejan pigmentación. Tromboflebitis superficial (25%). Hay ausencia de psoriasis (no excluyente). Algunos autores incluyen solo lesiones con histología vasculítica.
4. **Patergia** (50-75% en países prevalentes, 10-20% en otros). Test positivo (aparición de pústula o eritema) a las 24-48 h tras inserción oblicua de una aguja de calibre 20G o menor en condiciones estériles (sensibilidad del 50%, especificidad > 95%).
5. **Lesiones oculares** (25-75%). Panuveítis (70-80%) con hipopion (20%) y vasculitis retiniana, generalmente bilateral. Aparecen en los 2 primeros años de la enfermedad; más frecuentes y más graves en varones, especialmente

jóvenes, con asociación frecuente con HLA B51 y asociación negativa con manifestaciones gastrointestinales. Ceguera incluso con tratamiento (20%). Son infrecuentes la inflamación aislada de cámara anterior, la conjuntivitis, la escleritis y el síndrome seco.

6. *Aparato locomotor* (50%). Monoartritis (50%) o bien oligoartritis/poliartritis de relativamente pocas articulaciones; puede ser simétrica; las rodillas son las más afectadas; es intermitente y se resuelve en 2-4 semanas (habitual) o cursa de forma crónica (raro). No afecta sacroilíacas ni columna y las deformidades y erosiones son raras, pero puede haber signos de entesitis. El *cluster* acné/artritis/entesitis y la descripción de pacientes en series de EB que cumplen criterios ASAS (Assessment of SpondiloArthritis International Society) para espondiloartritis obligan a ser cuidadosos al clasificar a estos pacientes.

7. *Manifestaciones vasculares*.

- Enfermedad arteriovenosa periférica (40%). Más frecuente en varones. Suele asociarse a síntomas constitucionales, pérdida de peso y fiebre. El 60-80% son trombosis venosas profundas de extremidades inferiores. Hay afectación de grandes vasos en el 30% de los pacientes. La afectación subclínica de las grandes venas periféricas es infrecuente. La inflamación arterial se produce entre el 1,5 y el 7,5% en forma de arteritis con pseudoaneurismas o, menos frecuentemente, oclusiones. La lesión típica es el aneurisma, sobre todo en aorta abdominal. Son infrecuentes los microaneurismas tipo panarteritis.

- Afectación vascular pulmonar (rara). Grave. Predomina en varones jóvenes asociada a trombosis de venas de extremidades o cava. Se produce hemoptisis asociada con aneurismas pulmonares arteriales u oclusión de arteria pulmonar. La pleuritis es infrecuente y no se produce afectación intersticial. La *tromboembolia pulmonar* es infrecuente por la fuerte adherencia de los trombos al endotelio alterado. La trombosis suele ser inflamatoria, local a nivel pulmonar y precisa tratamiento inmunosupresor y no anticoagulante.

8. *Enfermedad cardíaca* (rara). Predomina en varones que suelen tener enfermedad vascular periférica arterial o venosa, o asociada a aneurismas pulmonares con trombosis de cavidades derechas. Se ha descrito pericarditis, lesiones valvulares y lesión coronaria. No hay aumento de aterosclerosis.

9. *Afectación neurológica* (5%). Con frecuencia tras 5 años de enfermedad, casi nunca como forma de presentación. Es más frecuente en varones y tiene 2 formas de presentación: parenquimatosa (80%) y vascular.

- Parenquimatosa. Síndrome agudo del tronco cerebral con signos piramidales y de pares craneales; resonancia magnética (RM) encefálica típica, con lesiones con captación de contraste desde los ganglios basales al tronco cerebral. La secuencia SWI (susceptibilidad paramagnética) mejora las secuencias estándar. Menos frecuente son la mielitis con paraplejía y la

incontinencia y alteración sensorial distal. Infrecuentes: convulsiones, seudoesclerosis múltiple, neuritis óptica y neuropatía periférica.

- No parenquimatosa (vásculo-Behçet). Trombosis del seno dural con hipertensión intracraneal, cefalea y papiledema. Incluida en el *cluster* venoso: trombosis venosa superficial, TVP y trombosis del seno dural. Mejor pronóstico que la parenquimatosa.

10. *Afectación gastrointestinal* (30%). Más prevalente en pacientes del Lejano Oriente. La presencia de aftas orales y genitales y úlceras intestinales redondeadas, focales y aisladas, sugiere EB, mientras que la presencia de lesiones perianales, fístulas y estenosis, granulomas en la histología y ulceraciones difusas y segmentarias, favorece el diagnóstico de enfermedad de Crohn. Puede producir dolor abdominal grave, lesiones ulcerativas a cualquier nivel, pero sobre todo a nivel ileocecal, diarrea, rectorragia o perforación. Los síntomas leves gastrointestinales no deben asociarse con la EB.

11. *Otras manifestaciones*. De forma infrecuente puede aparecer enfermedad renal (generalmente nefropatía IgA); amiloidosis AA (secundaria) con síndrome nefrótico; epididimitis (10-20%); miositis; síndrome mielodisplásico asociado a síndrome de Sweet; policondritis recidivante (el síndrome MAGIC, al contrario que la EB, no se asocia a cicatrices genitales); alteraciones auditivas y vestibulares relativamente frecuentes y relacionadas con vasculitis.

12. *Embarazo*. La información es escasa. Puede haber brotes de predominio mucocutáneo (35%), aunque en general la enfermedad mejora durante el embarazo, especialmente si las pacientes reciben colchicina.

13. *Laboratorio*. En las fases de actividad suele haber elevación de los reactantes de fase aguda y leucocitosis neutrofilica.

14. *Metrológica*. El BSAS (Behçet Syndrome Activity Score) puede facilitar la asistencia clínica rutinaria.

### Diagnóstico

Debe hacerse en función de las manifestaciones clínicas, ya que no hay ningún signo ni test de laboratorio patognómico. Hay diversos sistemas de criterios, pero los más utilizados, como ayuda diagnóstica, son los criterios de clasificación publicados en 1990 por el International Study Group for Behçet Disease (ISGBD) (tabla 53.1). En 2004 se creó el International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), que diseñó y validó unos nuevos criterios (2008), que revisó en 2010 y publicó en 2013. Recomiendan también el uso de algoritmos diagnósticos (fig. 53.1). Algunos expertos recomiendan la confirmación histológica de las lesiones cutáneas y el uso conjunto de los criterios de O'Duffy y el ISGBD para excluir pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. Los pacientes con aftas orales y otra manifestación suelen considerarse casos "incompletos" y son un desafío diagnóstico. Las espondiloartritis pueden ser difíciles de diferenciar.

TABLA 53-1

## Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet (EB)

## International Study Group for Behçet Disease (ISGBD) 1990

Aftas orales  
 Úlceras genitales  
 Lesiones cutáneas  
 Lesiones oculares  
 Patergia (+)  
 Diagnóstico: aftas orales + otras 2

## International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) 2013

Aftas orales	2 puntos
Aftas genitales	2 puntos
Lesiones oculares: uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana	2 puntos
Lesiones cutáneas: pseudofoliculitis, aftosis cutánea, eritema nodoso	1 punto
Afectación del SNC	1 punto
Lesiones vasculares: flebitis, trombosis de grandes venas, aneurismas, trombosis arterial	1 punto
Test de patergia positivo (opcional)	1 punto
Diagnóstico: 4 puntos	

## O'Duffy-Goldstein 1976

Aftas orales  
 Aftas genitales  
 Sinovitis  
 Uveítis posterior  
 Vasculitis cutánea pustular  
 Meningoencefalitis  
 Behçet completo: aftas orales + otras 2  
 Behçet incompleto: aftas orales + otra

SNC: sistema nervioso central.

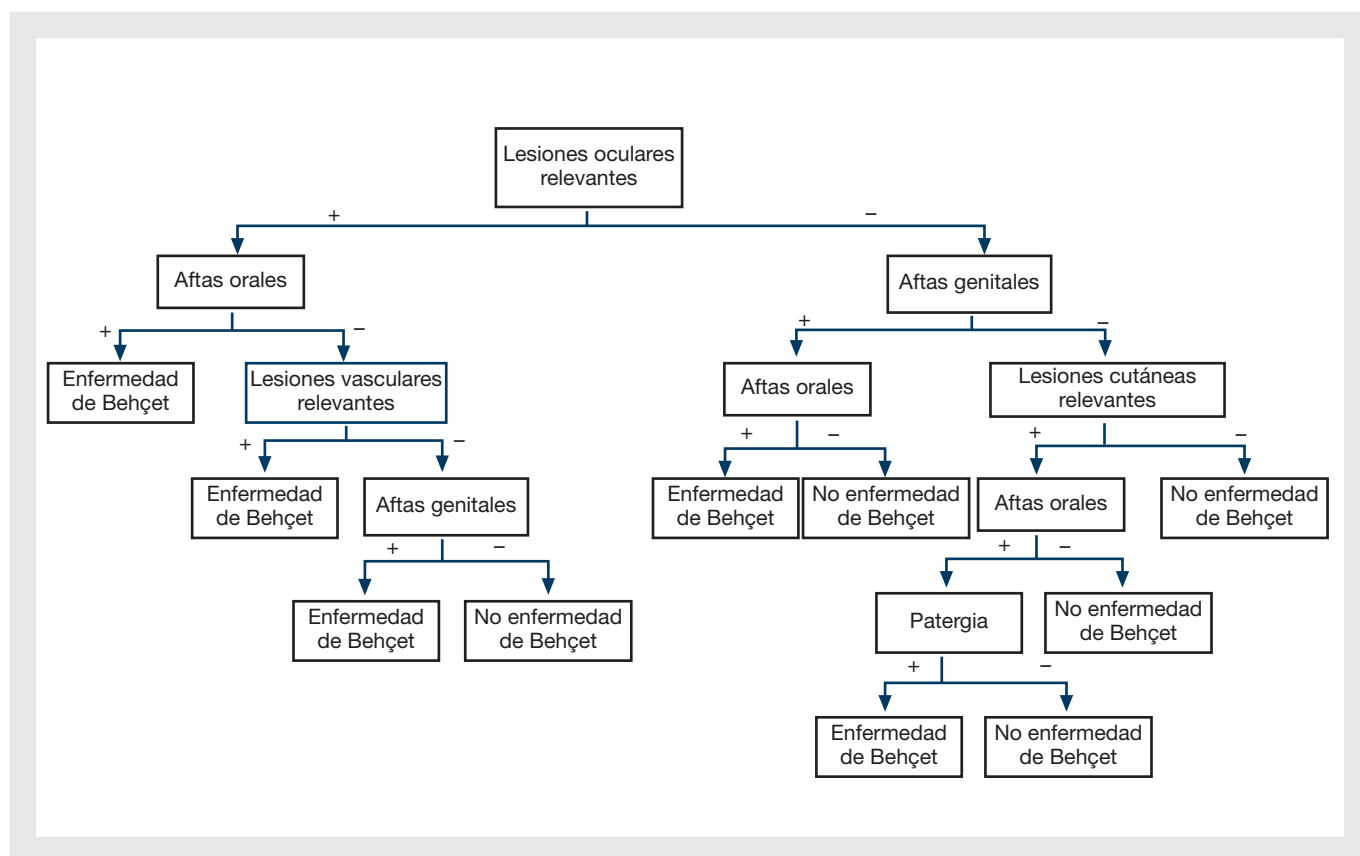


FIGURA 53-1 ■ Criterios revisados del International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). Algoritmo. Sensibilidad del 94,8% (IC: 0,8), especificidad del 91,8% (IC: 1,6), precisión del 93,9% (IC: 0,8). IC: intervalo de confianza.

### Diagnóstico diferencial

Hay que tener en cuenta la estomatitis aftosa recurrente (aftas orales y genitales recidivantes), la aftosis compleja (aftas orales múltiples y casi permanentes), el herpes simple, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad intestinal inflamatoria, la sarcoidosis, la artritis reactiva, la fiebre mediterránea familiar, los otros síndromes febriles periódicos, las otras vasculitis, la esclerosis múltiple, las infecciones y las neoplasias. Diagnóstico diferencial específico (se citan entre paréntesis los signos inusuales en la EB): artritis reactivas (uretritis, lesiones del glande, conjuntivitis); espondiloartritis (lesiones psoriásicas predominantes, insuficiencia aórtica, afectación axial frecuente); artritis inflamatorias (marcadores inmunológicos séricos); enfermedad intestinal inflamatoria (afectación extensa inflamatoria intestinal); esclerosis múltiple (oftalmoplejia intranuclear, neuritis óptica); sarcoidosis (adenopatías hiliares bilaterales, enfermedad pulmonar parenquimatosa); vasculitis sistémicas (microaneurismas, mononeuritis múltiple, anticuerpos antinucleares de neutrófilo [ANCA]); síndrome Vogt-Koyanagi-Harada (púrpura, alopecia, vitiligo); síndrome de Stevens-Johnson (ampollas, afectación corneal); enfermedad venérea (lesiones en el glande, estudios serológicos específicos); infección por virus ECHO (huérfano citopático entérico humano) o coxsackie (curso subagudo); policondritis recidivante (condritis nasal o auricular).

### Tratamiento

El tratamiento debe individualizarse a las manifestaciones, gravedad y características de cada paciente. La European League Against Rheumatism publicó un documento con recomendaciones (EULAR, 2008). Para cualquier decisión terapéutica es clave tener en cuenta que la EB sigue un curso más agresivo en los varones y en los jóvenes, que los pacientes mayores o las mujeres tienen menos morbimortalidad y que más del 60% de los pacientes está en remisión tras 20 años de evolución. Aunque no se disponga de ensayos clínicos hay mucha información sobre fármacos utilizados en la EB (tabla 53.2). Algunos estudios controlados con colchicina, talidomida, dapsona, azatioprina (AZA), interferón-alfa y etanercept han mostrado eficacia sobre lesiones mucocutáneas; sin embargo hay pocos datos sobre el tratamiento de manifestaciones graves como los aneurismas pulmonares, las trombosis de grandes vasos, la enfermedad ocular grave o las manifestaciones neurológicas. En estos casos se suele utilizar una combinación de dosis altas de corticoides e inmunosupresores como metotrexato (MTX), ciclosporina (CsA) (5-10 mg/kg), AZA (> 3 mg/kg), clorambucil o ciclofosfamida (CFM). En casos refractarios se han publicado respuestas favorables con fármacos biológicos, especialmente monoclonales anti-TNF.

### Pronóstico

Hasta un 60% de los pacientes no desarrolla manifestaciones graves de la enfermedad y esta disminuye su intensidad después de los 40 años de edad, hasta desaparecer de forma progresiva. La enfermedad es generalmente más grave en jóvenes y varones. Las manifestaciones neurológicas o vasculares pue-

den retrasar su aparición hasta 5-10 años después del diagnóstico.

Las principales causas de mortalidad son la rotura de aneurismas pulmonares o periféricos, la afectación neurológica y la gastrointestinal. La tasa de mortalidad de la EB descende a lo largo del curso de la enfermedad, probablemente por autolimitación de su actividad y ausencia de aterosclerosis acelerada. No se ha demostrado mayor incidencia de cánceres en la EB.

### Síndrome de Cogan

Es un proceso inflamatorio crónico que afecta, generalmente, a adultos jóvenes (tercera década) y se caracteriza por lesiones no vasculíticas oculares (queratitis intersticial, uveítis y epiescleritis) y del oído interno (pérdida auditiva neurosensorial y disfunción vestibular). Puede asociarse a manifestaciones vasculíticas sistémicas con histología aguda (seudo-Takayasu) o crónica (seudopoliangitis), que incluyen: arteritis (de pequeñas, medianas o grandes arterias), aortitis, aneurismas aórticos y valvulitis aórtica y mitral. Debe distinguirse de las enfermedades crónicas inflamatorias que pueden dar síntomas parecidos (sarcoidosis, otras vasculitis, artritis reumatoide), de infecciones (sífilis congénita, tuberculosis, clamidia, virus) y del "síndrome neurológico de vasculopatía oclusiva no vasculítica". No tiene ningún marcador patognomónico y se diagnostica sobre la base de manifestaciones clínicas compatibles. El tratamiento se individualiza: corticoides tópicos para la enfermedad ocular leve; terapia inmunosupresora intensa para la enfermedad ocular grave: corticoides a dosis altas (1 mg/kg/día) 3 semanas; se asociará MTX, CFM o CsA en casos resistentes. Similar para la afectación del oído interno grave y la vasculitis sistémica: corticoides (1-2 mg/kg/día), seguidos de MTX o CFM, AZA, tacrolimus o leflunomida. La disfunción vestibular crónica puede precisar antihistamínicos y benzodiacepinas. Los pacientes con pérdida auditiva severa pueden precisar un implante coclear.

## VASCULITIS DE ÓRGANO ÚNICO

Se define como vasculitis en arterias o venas de cualquier tamaño localizada en un único órgano y sin hallazgos que indiquen que se trata de una expresión limitada de una vasculitis sistémica. Debe describirse incluyendo el órgano y el tipo de vaso afectado (p. ej., "vasculitis cutánea de pequeño vaso", "vasculitis testicular", "vasculitis del SNC"). La distribución de la vasculitis puede ser unifocal o multifocal (difusa) dentro de un órgano o sistema. Pueden aparecer manifestaciones adicionales que obliguen a reclasificar al paciente dentro de una vasculitis sistémica (p. ej., "arteritis cutánea" que evoluciona a "poliarteritis nodosa sistémica"). Si disponemos de hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio o estudios histológicos propios de una vasculitis sistémica estableceremos este diagnóstico, aunque la manifestación clínica de la vasculitis sea de un solo órgano.

### Angitis cutánea leucocitoclástica

Incluye las vasculitis cutáneas leucocitoclásticas en las que no hay implicación de otro órgano o sistema ni ningún factor

TABLA 53-2

## Tratamiento específico de la enfermedad de Behçet (incluye recomendaciones EULAR)

## Lesiones mucocutáneas

No hay un tratamiento eficaz definitivo. Depende de la percepción de gravedad por parte del médico y del paciente, de las manifestaciones asociadas y debe individualizarse

El tratamiento tópico puede mejorar los síntomas y debe ser la primera opción para lesiones mucosas aisladas

La intensidad del tratamiento se ajusta a su repercusión en la calidad de vida

Crema de triamcinolona tópica (al 0,1% en 25 g de orabase)

Otras alternativas son: hialuronatos tópicos, sucralfato tópico, tacrolimus tópico, soluciones de tetraciclinas orales, anestésicos tópicos (solución de mucositis), colchicina (1-2 mg/día), talidomida (100-200 mg/día), dapsona (50-150 mg/día) sola o con colchicina, AZA (100-150 mg/día), MTX oral (2,5-25 mg/semana) o dosis bajas de corticoides orales

En casos refractarios: MMF consigue respuestas modestas. Los aTNF obtienen buenos resultados

## Afectación ocular

AZA (50-200 mg/12 h) asociada a corticoides sistémicos y tópicos

Si los episodios de uveítis persisten, hay afectación retiniana o hay pérdida de agudeza visual se pasa o asocia con CsA o aTNF, o se sustituye por IFN- $\alpha$  (3-9 millones de unidades/semana)

Debe evitarse el uso combinado de IFN- $\alpha$  y AZA por mielotoxicidad

El MMF puede ser útil y hay alguna experiencia favorable con rituximab

## Artritis

Los AINE y la colchicina son útiles en la mayoría de casos

La AZA puede suprimir a largo plazo los brotes recurrentes

En casos refractarios, el tratamiento con aTNF o IFN- $\alpha$  puede ser eficaz

## Manifestaciones vasculares

No hay evidencia suficiente para guiar el tratamiento de la afectación de grandes vasos en la EB. No hay estudios controlados ni evidencia de beneficio del tratamiento con anticoagulantes o agentes antiagregantes o antiplaquetarios para el tratamiento de la TVP ni del uso de anticoagulación en las lesiones arteriales

**Trombofilia/sospecha de tromboembolia pulmonar.** La frecuencia de embolias pulmonares en la EB no está aumentada, es la presencia local de trombos pulmonares la que causa las manifestaciones clínicas y de imagen que generan confusión con las verdaderas embolias. La recomendación es no utilizar anticoagulación en estos pacientes y utilizar corticoides e inmunosupresores para su manejo

**Trombosis venosa profunda.** Para el tratamiento de la TVP aguda se recomienda el uso de inmunosupresores (corticoides, AZA, CFM o CsA). Es importante la relativa ausencia de fenómenos embólicos en la EB a pesar de los episodios trombóticos, por lo que el papel de la anticoagulación en la TVP es controvertido y precisa evaluación en un estudio controlado. Su uso prolongado en los países de mayor prevalencia es mucho menor que en el resto. El uso de inmunosupresores reduce las recidivas de las trombosis venosas

**Afectación arterial periférica y pulmonar.** La enfermedad arterial de la EB causa importante morbimortalidad

Los aneurismas de las arterias periféricas requieren cirugía, aunque reaparecen en un 30%. Se recomienda añadir pulsos mensuales de CFM combinados con 1 mg/kg/día de prednisolona con disminución en pocos meses a 30 mg/día. El tratamiento médico de los aneurismas arteriales pulmonares debe ser enérgico con una estrategia similar

La anticoagulación está contraindicada y la reparación quirúrgica tiene alta mortalidad. La embolización endovascular debe usarse en casos de hemoptisis

**Cirugía.** La cirugía endovascular puede ser beneficiosa en arterias y venas de gran calibre. Pueden aparecer trombosis de los injertos, aneurismas en las anastomosis y nuevos aneurismas. Es fundamental el uso de terapia inmunosupresora concomitante para prevenir complicaciones y recidivas

## Manifestaciones neurológicas

No hay estudios controlados que evalúen el tratamiento de las lesiones neurológicas

La CsA no debe usarse para tratar las manifestaciones neurológicas parenquimatosas salvo que resulte imprescindible para el tratamiento de la inflamación ocular

Para las formas parenquimatosas se recomienda el uso de corticoides, IFN- $\alpha$ , AZA, CFM, MTX y aTNF

El uso prolongado de AZA puede mejorar el pronóstico de las lesiones parenquimatosas del SNC

El tratamiento inicial suele hacerse con corticoides más CFM

Un pequeño estudio que necesita confirmación mostró que dosis bajas de MTX (7,5-12,5 mg/semana) detienen la progresión de la afectación neurológica crónica

Los aTNF pueden ser útiles en casos refractarios

El MMF demostró eficacia en 5 pacientes con afectación neurológica parenquimatosas

Para la trombosis del seno dural se recomienda el uso de corticoides

## Manifestaciones gastrointestinales

Tampoco hay evidencia terapéutica

Se utiliza de forma empírica el 5-aminosalicílico y, con menor frecuencia, la sulfasalacina y la AZA

Si aparecen en pacientes jóvenes, con reactantes inflamatorios elevados y alta puntuación en los índices de actividad, presentan peor respuesta y un mayor índice de recaídas

Pacientes con síntomas graves o persistencia de úlceras grandes al menos 6 meses pueden recibir talidomida, infliximab o adalimumab

asociado o precipitante (fármacos, infecciones, enfermedad sistémica o cáncer). Del 30 al 50% de las vasculitis cutáneas sin implicación sistémica carecen de factor desencadenante o asociado y se consideran idiopáticas. En ocasiones se denominan “vasculitis cutánea de pequeño vaso”, “vasculitis cutánea leucocitoclástica” o “venulitis cutánea necrosante”. Se caracterizan por lesiones cutáneas (púrpura palpable, petequias, bullas hemorrágicas, úlceras e incluso urticaria), que suelen aparecer en las extremidades inferiores y que presentan evidencia histológica de vasculitis leucocitoclástica en capilares, vénulas y arteriolas. En la mayoría de los casos se autolimitan y se resuelven espontáneamente en 2-4 semanas. En ocasiones dejan una hiperpigmentación que tarda varios meses en desaparecer. Pueden tener un curso crónico en el 10% de los casos. Las formas agudas no complicadas se benefician del uso de medias de compresión y reposo con las piernas elevadas, antiinflamatorios para el dolor y antihistamínicos si hay prurito. En los casos complicados (ampollas hemorrágicas, necrosis cutánea, ulceración) de evolución crónica (más de 4 semanas) puede ser conveniente hacer un ciclo corto de corticoides (0,5 mg/kg/día 7-14 días) por vía oral seguido de colchicina (0,5 mg/12 h) o dapsona (10 mg/día) en los pacientes en que persista actividad. En casos refractarios hay experiencia con AZA, MTX y micofenolato mofetil. De forma excepcional se ha utilizado HCQ, minociclina, rituximab e inmunoglobulinas intravenosas.

### Arteritis cutánea

Incluye los casos de vasculitis limitada a la piel sin manifestaciones de vasculitis sistémica y sin leucocitoclasia. El eritema elevado prolongado (*eritema elevatum diutinum*) es una forma de presentación rara de vasculitis cutánea de pequeño vaso que presenta pápulas de color pardo o violáceo y nódulos en la cara dorsal de las manos o en la cara extensora de las extremidades. La vasculitis nodular presenta nódulos que afectan al tejido subcutáneo con vasculitis de vaso mediano y se incluyen dentro de las paniculitis.

### Vasculitis primaria del sistema nervioso central

La vasculitis primaria del SNC (VPSNC) se define como la presencia de vasculitis en el SNC que no es una expresión aislada de una vasculitis sistémica. Debe pues descartarse la presencia de arteritis de células gigantes (ACG), EB, poliangitis microscópica, granulomatosis con poliangitis o granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Igualmente ha de excluirse la presencia de infecciones como la sífilis y de enfermedades sistémicas como el lupus o la sarcoidosis.

La VPSNC afecta a arterias de pequeño y mediano calibre del parénquima cerebral, la médula espinal y las leptomeninges y produce signos y síntomas de disfunción cerebral. En la bibliografía hay diferencias clínicas y radiológicas entre los casos diagnosticados mediante angiografía y los que tienen diagnóstico histológico. Dentro de los primeros deben excluirse los síndromes de vasoconstricción cerebral reversible, que se caracterizan por cefaleas de inicio agudo con líquido cefalorraquídeo (LCR) normal y angiografías muy alteradas. La

VPSNC es un desafío difícil al diagnóstico debido a su escasa frecuencia y a la debilidad de la descripción de sus factores de riesgo, los síntomas y signos pueden deberse a varios procesos no vasculíticos y las herramientas diagnósticas presentan con frecuencia alteraciones inespecíficas. A nivel histológico puede mostrar células gigantes de Langerhans o de cuerpo extraño, vasculitis necrosante o linfocítica. En algunos casos puede presentar granulomas en las arterias de pequeño y mediano calibre corticales o leptomenígeas (angitis granulomatosa del SNC). Su origen es desconocido y muy probablemente multifactorial. Predomina en varones 2:1 y se presenta a cualquier edad. Suele presentarse de forma larvada y sus manifestaciones incluyen disminución de la atención, cefalea, crisis convulsivas, ictus y hemorragia cerebral. Puede afectar a la médula de forma asociada o aislada. No tiene ningún marcador diagnóstico específico. Se sospecha por la combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio (suero y LCR), de imagen (RM, angiografía) e histológicos (cerebro y leptomeninge), y se debe hacer un amplio diagnóstico diferencial para excluir enfermedades sistémicas, infecciones, enfermedad cerebrovascular, neoplasias y una miscelánea de trastornos raros. El pronóstico puede ser grave, pero el tratamiento con inmunosupresores puede tener éxito. Ante la sospecha y mientras se completan los estudios se recomienda comenzar con dosis altas de corticoides y después continuar con CFM intravenosa intermitente (600-750 mg/m<sup>2</sup> mensual de 3 a 6 meses) o por vía oral (1,5-2 mg/kg/día).

### Aortitis aislada

La ausencia de biomarcadores específicos de Takayasu y de ACG impide saber si los casos de aortitis aislada (AoA) son o no expresiones limitadas de ambas. La AoA puede estar asociada a infección (p. ej., sífilis) o enfermedad sistémica. Algunos pacientes con enfermedad sistémica relacionada con IgG-4 desarrollan aortitis como única manifestación vasculítica

### Vasculitis retinianas

La vasculitis retiniana se caracteriza por inflamación de los vasos de la retina, con presencia de fuga vascular, teñido perivascular y falta de perfusión capilar en la angiografía fluoresceínica. Suele producir pérdida dolorosa de la visión, puntos ciegos, escotomas, metamorfosis (cambios en la percepción de las formas) o percepción cambiada de colores, y puede ser asintomática. Puede aparecer asociada con: vasculitis retiniana idiopática, síndrome de pars planitis, retinocoroidopatía en perdigonada o enfermedad de Eales. Su tratamiento no está estandarizado e incluye diferentes dosis de corticoides sistémicos o locales intra/perioculares, distintas combinaciones de inmunosupresores (AZA, MTX, CsA, CFM, etc.) y terapia biológica con distintas dianas en los casos refractarios.

## VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD SISTÉMICA

Se define como una vasculitis que puede estar asociada con, o causada por, una enfermedad sistémica. Debe nombrarse

incluyendo esta (p. ej., vasculitis reumatoide, vasculitis lúpica, vasculitis sarcoidea [VS], vasculitis de la policondritis recurrente, etc.). Esta categoría y la siguiente de etiología probable suelen considerarse “vasculitis secundarias”, a diferencia de las demás (“primarias”), pero esta categorización es cada vez más problemática a medida que se descubren etiologías de estas últimas.

### Vasculitis lúpica

Los pacientes con lupus pueden presentar una amplia gama de manifestaciones cutáneas. Las vasculíticas, presentes en el 10-20% de los casos, incluyen vasculitis leucocitoclástica (púrpura palpable y urticaria-vasculitis) y lesiones cutáneas “seudoperiarteritis nodosa”.

### Vasculitis reumatoide

La vasculitis reumatoide es un proceso inflamatorio destructivo de la pared vascular que aparece en pacientes de larga evolución con artritis reumatoide grave. Afecta a vasos de pequeño y mediano calibre de forma similar a la periarteritis nodosa y la vasculitis por hipersensibilidad. Aumenta la morbilidad y necesita terapia inmunosupresora intensa.

### Vasculitis sarcoidea

Es infrecuente y afecta a pequeñas, medianas o grandes arterias. Puede haber infiltración por granulomas o inflamación granulomatosa de la pared del vaso. En las lesiones neurológicas y en la neuropatía periférica puede encontrarse vasculitis necrosante. La sarcoidosis de inicio infantil o síndrome Blau presenta vasculitis de grandes vasos y se caracteriza por empezar habitualmente antes de los 4 años y presentar exantema, iritis y artritis granulomatosa. Algunos casos en adultos pueden imitar al Takayasu. Aunque hay muchas similitudes entre la VS y la granulomatosis con poliangitis (GP), la positividad de los ANCA caracteriza a esta última. La evolución de la VS es más benigna que la de la GP y habitualmente no requiere el uso de inmunosupresores. La mayoría de los casos responde a 40-60 mg de prednisona por vía oral.

## VASCULITIS ASOCIADA A UNA ETIOLOGÍA PROBABLE

Consideradas vasculitis por hipersensibilidad, se definen como vasculitis asociadas a una etiología específica probable y deben nombrarse especificando esta (p. ej., poliangitis microscópica asociada a hidralacina, poliarteritis nodosa asociada al virus de la hepatitis B, vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C, aortitis asociada a la sífilis, vasculitis por inmunocomplejos asociada a la enfermedad del suero, vasculitis asociada al cáncer, etc.). Las neoplasias sólidas o hematológicas, al igual que los procesos linfoproliferativos clonales de células B y los síndromes mielodisplásicos, pueden asociarse y causar vasculitis.

### Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C

### Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B Aortitis asociada a la sífilis

Aparece en la sífilis tardía o terciaria. Afecta a la aorta torácica ascendente y produce dilatación e insuficiencia valvular aórtica. La dilatación aneurismática no suele disecar. También puede afectar a las arterias coronarias. Su comienzo es insidioso y aparece de 15 a 30 años después de la infección inicial no tratada. Se relaciona con vasculitis de los vasa vasorum, que producen debilidad de la pared del arco aórtico.

### Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos

### Vasculitis relacionada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo asociados a fármacos

Hay una estrecha relación entre esta forma de vasculitis y los fármacos utilizados para tratar el hipertiroidismo (propiltiouracilo, matimazol y carbimazol). La mayoría de los pacientes tienen títulos elevados de mieloperoxidasa (MPO)-ANCA, así como anticuerpos frente a elastasa o lactoferrina. Los PR3-ANCA son infrecuentes. Se manifiesta con síntomas constitucionales, artralgias/artritis y vasculitis cutánea. Aunque excepcionales, también pueden aparecer las manifestaciones habitualmente asociadas a ANCA, como glomerulonefritis proliferativa y hemorragia alveolar. Otros fármacos relacionados son hidralacina, minociclina, penicilamina, alopurinol, procainamida, tiamazol, clozapina, fenitoína, rifampicina, cefotaxima, isoniácida e indometacina. Los casos leves mejoran al suspender el fármaco, pero si hay manifestaciones sistémicas (más frecuentes con la hidralacina) se requieren dosis altas de corticoides e incluso de CFM.

### Vasculitis asociada a cáncer

Es poco frecuente y suele asociarse a neoplasias hematológicas, sobre todo linfoproliferativas o, en menor medida, mielodisplásicas, y se manifiesta como una vasculitis cutánea leucocitoclástica de pequeño vaso. Los tumores sólidos pueden asociarse a varios tipos de vasculitis, tanto de vaso pequeño como tipo IgA y pseudopoliarteritis nodosa.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Behçet's disease and other autoinflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 Suppl: 72.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 338-47.
- Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. New York, Springer, 2010.

# Sección 10 Otras enfermedades sistémicas

EDITOR - RICARDO BLANCO ALONSO

## S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

**54** SARCOIDOSIS

**55** AMILOIDOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO

**56** MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES ASOCIADAS A ENFERMEDADES ENDOCRINAS  
O HEMATOLÓGICAS

**57** OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS: ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO  
Y POLICONDRITIS RECIDIVANTE





## SARCOIDOSIS

F. NAVARRO SARABIA ■ F.J. TOYOS SÁENZ DE MIERA



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## EPIDEMIOLOGÍA

## ETIOPATOGENIA

Factores ambientales

Factores genéticos

Factores inmunológicos

## DIAGNÓSTICO

Valoración inicial

Afectación orgánica

Formas clínicas

Medición de actividad en sarcoidosis

## AFECTACIÓN PULMONAR

## SARCOIDOSIS EXTRAPULMONAR

Afectación cutánea

Afectación del sistema reticuloendotelial

Afectación neurológica

Sarcoidosis ocular

Síndrome seco

Sarcoidosis cardíaca

Hipercalcemia y enfermedad renal

Afectación ósea, articular y muscular

Sarcoidosis y vasculitis

## HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO

Indicaciones de tratamiento

Medicación

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, sistémica, de causa desconocida, que afecta con más frecuencia al pulmón o a los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos. Puede dañar a múltiples órganos, entre los que se incluye el sistema osteomuscular.

## EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis tiene una distribución universal y aparece en todos los grupos raciales y étnicos. Puede presentarse en cualquier edad, aunque generalmente lo hace antes de los 50 años, con un pico de incidencia entre los 20 y 39 años y con ligero predominio en el sexo femenino. Las tasas más altas de incidencia se observan en el norte de Europa (20-40 casos por 100.000 habitantes) y en afroamericanos (35,5 casos por 100.000 habitantes). La incidencia en el sur de Europa es menor, con valores en España entre 1,2 y 4,5 por 100.000 habitantes.

## ETIOPATOGENIA

Es probable que la sarcoidosis se produzca por una respuesta inmune anormal en un huésped genéticamente predispuesto tras la exposición a un antígeno desencadenante.

## Factores ambientales

La causa sigue siendo desconocida y su origen se relaciona con microorganismos, agentes orgánicos o inorgánicos. Se sugiere que micobacterias o propionobacterias pueden participar en el desarrollo de la enfermedad. Estudios epidemiológicos han indicado asociación entre sarcoidosis e insecticidas, pesticidas, talco, sílice, materiales diversos de edificios derribados, industriales o de agricultura, moho, olores húmedos y aire acondicionado.

## Factores genéticos

La frecuencia de sarcoidosis está aumentada en determinados grupos étnicos, y se ha observado agregación familiar y aumento del riesgo en gemelos monocigotos. Estudios de aso-

**CUADRO 54-1****Evaluación de sarcoidosis****Valoración inicial**

- Historia clínica (exposición ambiental y ocupacional, historia familiar)
- Exploración: pulmonar, cutánea, articular, ocular, cardíaca, neurológica, hepatosplénica, adenopatías
- Hemograma, valores séricos de calcio, creatinina, enzimas hepáticas, análisis de orina (excreción de calcio en 24 h), valores séricos de ECA
- Radiografía de tórax anteroposterior y lateral
- Pruebas funcionales respiratorias: espirometría, volúmenes y difusión
- Electrocardiograma
- Prueba de tuberculina o QuantiFERON-TB
- Evaluación oftalmológica completa (lámpara de hendidura, tonometría y examen del fondo de ojo)
- Biopsia de órgano afectado, con cultivos y tinciones especiales

**Pruebas indicadas para valorar la afectación específica orgánica**

- Corazón: monitorización con Holter, ecocardiografía, PET cardíaca, RM y estudios electrofisiológicos cardíacos
- Pulmón: TC, cateterismo cardíaco derecho
- SNC: RM con gadolinio y análisis de LCR
- Óseo: radiografía-RM
- Otras: según órgano afectado

ECA: enzima de conversión de la angiotensina; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada.

ciación del genoma completo han identificado loci específicos asociados potencialmente con esta patología y se ha observado que varios genes HLA y polimorfismos en nucleótidos de genes específicos se asocian con el riesgo de sarcoidosis, con afectación de determinados órganos y evolución de la enfermedad. Estos hechos sugieren que la sarcoidosis no se debe al defecto en un solo gen o vía inmunopatológica, sino que múltiples genes en combinación determinan la susceptibilidad y el fenotipo.

**Factores inmunológicos**

Tras el procesado y presentación del antígeno por la célula presentadora de antígeno (CPA) mediante las moléculas de tipo HLA clase II a un tipo restringido de receptores (TCR) de linfocitos T CD4+, las CPA activadas secretan factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 y factor estimulante de las colonias de macrófagos granulocitos. Las células T CD4+ activadas se diferencian hacia un perfil de células tipo 1 *helper* (Th1), con aumento de valores de IL-2, IL-12, IL-18 e interferón gamma, que facilitan la formación del granuloma sarcoideo. Estos granulomas no necrosantes están compuestos de macrófagos, células epiteloides y células gigantes multinucleadas, rodeadas de linfocitos T. Los granulomas sarcoideos pueden resolverse, persistir o conducir a fibrosis. En el primer caso, los linfocitos Th1 y los macrófagos originan una respuesta inmune intensa que elimina el antígeno y destruye el granuloma. Por el contrario, en las formas crónicas, los macrófagos activados en el contex-

to de una respuesta predominante de células T tipo 2 *helper* (Th2) estimulan la producción de colágeno por los fibroblastos facilitando la fibrosis del tejido. Paradójicamente hay un estado de anergia periférica, con linfopenia y aumento de circulación de linfocitos T supresores CD8+ y citocinas Th2, lo que se traduce en anergia cutánea, como sucede en la prueba de tuberculina. Además hay hiperreactividad de la inmunidad humoral por activación de linfocitos B y puede aparecer hiper-gammaglobulinemia.

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico se basa en la historia clínica, los datos de la exploración, la radiología simple de tórax y el laboratorio (cuadro 54.1). Se confirma mediante la evidencia histológica en pulmón, piel, ganglios linfáticos o hígado de granulomas epiteloides no caseificantes, en ausencia de otras causas de inflamación granulomatosa. El diagnóstico de sarcoidosis sin biopsia es posible en pacientes que se presentan con un síndrome de Löfgren (linfadenopatía hiliar bilateral, eritema nodoso y artritis/periartrosis). En el paciente con granulomas extrapulmonares es necesario confirmar la afectación de otros órganos, ya que los granulomas en un solo sistema (p. ej., piel o hígado) pueden ser consecuencia de reacciones inespecíficas.

**Valoración inicial**

Inicialmente se realiza una valoración funcional de los órganos afectados con mayor frecuencia (pulmones, hígado) y se busca la participación silente de otras localizaciones importantes como ojos o corazón (cuadro 54.1).

**Afectación orgánica**

Aunque la enfermedad puede afectar a cualquier sistema, en más del 90% de los pacientes la sarcoidosis clínica se manifiesta como crecimiento de adenopatías intratorácicas, alteración del parénquima pulmonar, afectación cutánea u ocular o una combinación de estos hallazgos. Son frecuentes los síntomas generales como cansancio, sudoración y pérdida de peso.

**Formas clínicas**

Entre un 30 y un 60% de casos, la enfermedad es asintomática y se detecta al realizar radiografía de tórax rutinaria. La sarcoidosis puede presentarse de forma aguda o subaguda y de forma crónica. Los cuadros agudos suelen tener un buen pronóstico, y el síndrome de Löfgren es su representante más característico. Las formas crónicas comienzan de forma insidiosa y tienen un curso progresivo o recidivante.

**Medición de actividad en sarcoidosis**

No hay un marcador adecuado para valorar la actividad de la enfermedad. Los valores séricos de la enzima de conversión de la angiotensina, aumentados entre un 50 y un 75% de los casos, se correlacionan con la carga total de granulomas, pero no es suficientemente sensible o específica para usarla como prueba diagnóstica. La gammagrafía con galio-67 tiene una sensibilidad y una especificidad limitadas y su práctica

es aconsejable en situaciones con dificultad diagnóstica. El hallazgo de los patrones de captación en “lambda” (adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha) y/o en “oso panda” (glándulas parótidas, submaxilares y lagrimales) es sugestivo de sarcoidosis. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG PET) tiene un papel relevante en el diagnóstico de esta patología, al detectar localizaciones ocultas e indicar de forma precisa la actividad de la enfermedad.

## AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar se da en el 90% de los casos, si bien solo la mitad tiene síntomas pulmonares cuando acuden a la clínica. Los síntomas respiratorios más frecuentes incluyen disnea de esfuerzo, tos seca, opresión torácica y sibilancias. Las alteraciones en la radiografía de tórax (fig. 54.1) se clasifican según los estadios de Scadding dependiendo de la afectación de los ganglios linfáticos y del parénquima pulmonar. Los pacientes con estadio inicial grado I tienen una probabilidad de resolución de la enfermedad a los 5 años > 90% y esta probabilidad disminuye con el aumento del grado basal (tabla 54.1). La tomografía computarizada (TC) de tórax muestra las alteraciones más específicas, como las grandes adenopatías bilaterales y la presencia de micronódulos perilinfáticos en parénquima de campos medios y superiores. En el lavado bronquioalveolar se observan recuentos celulares elevados, predominantemente de linfocitos. Un cociente linfocitario CD4/CD8 > 3,5 tiene una sensibilidad del 53% y una especificidad del 94% para el diagnóstico de sarcoidosis. En raras ocasiones aparece hipertensión arterial pulmonar.

## SARCOIDOSIS EXTRAPULMONAR

### Afectación cutánea

La afectación cutánea ocurre entre un 20 y un 35% de los pacientes. Histológicamente se pueden observar reacciones específicas con granulomas no necrosantes y/o una variedad de lesiones inespecíficas. Macroscópicamente, las lesiones específicas más frecuentes son las lesiones papulares, las erupciones maculopapulares y las placas. El lupus pernio consiste en una induración tipo placa crónica del rostro, que puede erosionar el cartílago o el hueso causando deformidad permanente. Otras lesiones incluyen manchas hipo o hiperpigmentadas, nódulos subcutáneos y alopecia. El eritema nodoso,



**FIGURA 54-1** ■ Radiografía de tórax. Estadio II de la clasificación de Scadding, que muestra adenopatías hiliares bilaterales y afectación parenquimatosa pulmonar.

visto por lo general en las formas agudas, aparece en el 10% de los pacientes e histológicamente se corresponde con una paniculitis septal y se asocia a menudo con artritis o periartrosis en vecindad.

### Afectación del sistema reticuloendotelial

Un 40% de los pacientes con sarcoidosis tiene adenopatías periféricas palpables. La TC detecta granulomas hepáticos o esplénicos en un 5 y un 15% de los casos, respectivamente. Aparece hepatomegalia clínica en el 20% y esplenomegalia entre un 5 y un 25%. Se puede desarrollar un síndrome colestásico, cuya diferenciación con cirrosis biliar primaria puede ser difícil. Es raro el hiperesplenismo.

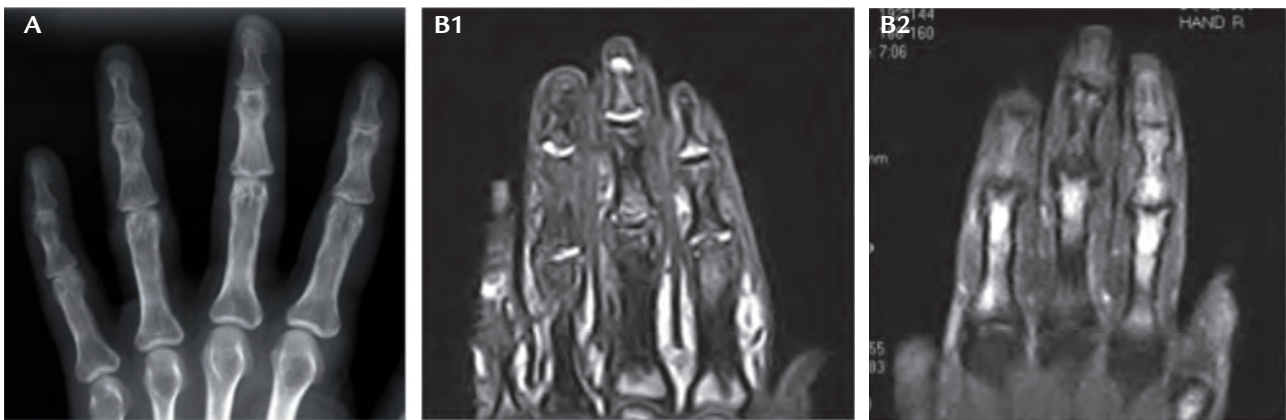
### Afectación neurológica

Entre un 5 y un 15% de todos los pacientes con sarcoidosis presenta síntomas neurológicos que preceden al diagnóstico hasta en un 74% de los casos. La patología más frecuente es la parálisis de nervios craneales, sobre todo del séptimo par, que en un tercio de los casos es bilateral. También suelen dañarse el nervio óptico y el vestibulococlear. A veces se presenta afectación del parénquima cerebral, meningitis aséptica, mielopatía, neuropatía periférica o afectación de hipotálamo o hipófisis.

**TABLA 54-1**

**Evolución de la sarcoidosis pulmonar, según estadios de Scadding (alteraciones en radiografía de tórax)**

Estadio	Alteración radiográfica	Resolución de la enfermedad en 5 años (%)
0	Normal	–
I	Linfadenopatía hilar bilateral sin infiltrado parenquimatoso	82-90
II	Linfadenopatía hilar bilateral con infiltrado parenquimatoso	60-68
III	Infiltrados parenquimatosos sin adenopatías	30-37
IV	Fibrosis pulmonar	0



**FIGURA 54-2** ■ Estudio de imagen de mano derecha. A) Detalle de radiografía: radiolucencia diafisaria en falanges proximales y medias de dedos 2.º, 3.º y 4.º. B) Resonancia magnética en secuencia spin eco T1 mostrando imágenes diafisarias hipointensas en falanges de dedos 2.º, 3.º y 4.º (B1), que aparecen hiperintensas en secuencia STIR (B2).

### Sarcoidosis ocular

El ojo se afecta entre un 10 y un 60% de los pacientes con sarcoidosis. La uveítis anterior, a veces bilateral, es la forma más frecuente y aparece con mayor incidencia de forma crónica. La uveítis intermedia o posterior puede ser asintomática y producir pérdida de visión. La lesión del segmento posterior se acompaña con frecuencia de afectación del sistema nervioso central.

### Síndrome seco

En el 4% de los pacientes con sarcoidosis hay inflamación de las glándulas exocrinas, que puede originar xeroftalmía y xerostomía planteando el diagnóstico diferencial de síndrome de Sjögren. El síndrome de Heerfordt o fiebre uveoparotídea consiste en uveítis, inflamación parotídea, fiebre y, en ocasiones, parálisis facial.

### Sarcoidosis cardíaca

La afectación cardíaca clínica se observa en un 5% de los pacientes. Se produce a menudo afectación del sistema de conducción, con palpitaciones, presíncope y síncope. Ante la sospecha deben realizarse estudios electrofisiológicos.

### Hipercalcemia y enfermedad renal

Los macrófagos sarcoideos poseen  $1\alpha$ -hidroxilasa, que produce  $1,25$ -dihidroxitamina D en exceso, lo que origina hipercalcemia e hipercalciuria. Hay cálculos renales en el 10-15% de los pacientes y, en ocasiones, se deposita calcio en el parénquima del riñón, que puede llegar a originar fallo renal.

### Afectación ósea, articular y muscular

La afectación osteomuscular puede ser asintomática y no suele estar presente en el inicio del cuadro, aunque aparece entre un

10 y un 40% de los pacientes. Las artralgiyas crónicas son más frecuentes que la aparición de artritis franca.

### Enfermedad articular

Se observan una forma aguda de artritis transitoria y una forma persistente crónica. Esta última ocurre tan solo entre un 1 y un 4% de los pacientes. La artritis aguda suele aparecer en el contexto del síndrome de Löfgren como oligoartritis simétrica que interesa grandes articulaciones, los tobillos son las articulaciones más frecuentemente afectadas. Mediante resonancia magnética (RM) o ecografía se ha observado más componente de inflamación periarticular que de derrame articular o tenosinovial. El curso de la artritis suele ser benigno, con resolución espontánea en pocas semanas o meses, aunque pueden ocurrir recaídas. La artritis crónica suele afectar tobillos, rodillas, muñecas y articulaciones de manos y pies y puede ocasionar erosiones y deformidades.

### Sarcoidosis ósea

La mayoría de las lesiones óseas son asintomáticas y están presentes hasta en un 13% de los pacientes. El hallazgo característico es la afectación bilateral de los huesos de las falanges de manos y pies. Puede haber también lesión nasal o vertebral. Se pueden reconocer 3 patrones radiológicos, uno lítico con lesiones trabeculares quísticas sin afectación cortical o en "sacabocados" en márgenes corticales, un segundo patrón permeativo en la diáfisis de las falanges con aspecto de celosía y, finalmente, un patrón destructivo, raro, con fracturas óseas y artropatía de la articulación adyacente. En la RM de los huesos largos se observan lesiones bien delimitadas con aumento de señal en secuencias T2 (fig. 54.2). Con las nuevas técnicas de imagen (RM y PET) se detectan con frecuencia alteraciones óseas de forma difusa por todo el esqueleto, que pueden confundirse con lesiones óseas por metástasis, mieloma, linfoma o infección.

TABLA 54-2

## Fases del tratamiento corticoide de la sarcoidosis

Fase	Dosis de prednisona (mg)	Duración de la fase
1. Dosis inicial	20-40	1-3 meses
2. Disminución de dosis	-	1-2 meses
3. Mantenimiento	5-10	9 meses
4. Retirada	-	1-3 meses
5. Observación	0	-
6. Tratamiento de recaída	20-40	2-4 semanas

**Miopatía sarcoidea**

En la sarcoidosis se puede observar miopatía asintomática, miopatía crónica, miopatía nodular y miositis aguda. Hasta el 75% de los pacientes tiene afectación muscular asintomática. La miopatía sarcoidea sintomática solo aparece en el 1,4% de los casos de sarcoidosis. La forma crónica se presenta como mialgia y debilidad muscular simétrica proximal y central, con predominio de extremidades inferiores. Los valores séricos de creatinfosfocinasa (CPK) oscilan entre normales y muy elevados y el electromiograma (EMG) puede mostrar un patrón miopático o no estar alterado si los granulomas se localizan fuera de las unidades excitables. La RM es poco específica y puede evidenciar edema o atrofia grasa. La miopatía sarcoidea nodular se caracteriza por la presencia de nódulos intramusculares múltiples, a veces palpables, con imagen característica en el estudio de RM en forma de nódulos orientados longitudinalmente a las fibras musculares, bien delimitados, con un área central estrellada hipointensa rodeada por áreas de hiperintensidad. La miositis aguda es rara y se presenta en fases iniciales de la sarcoidosis. Frecuentemente aparece con disfagia y aumento de CPK, mostrando en el EMG un patrón miopático y áreas de edema muscular en la RM. La biopsia muscular muestra inflamación del fascículo muscular y granulomas no necrosantes.

**Sarcoidosis y vasculitis**

La vasculitis sistémica asociada con sarcoidosis es rara y puede interesar a vasos de cualquier calibre. Se puede manifestar como lesiones cutáneas, neuropatía, hipertensión pulmonar o vasculitis sistémica.

**HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO**

Dos tercios de los pacientes están en remisión 10 años después del diagnóstico, con pocas o ninguna secuela; la remisión ocurre en más de la mitad de los pacientes en 3 años. En una tercera parte de los pacientes hay síntomas persistentes y daño orgánico. La tasa de mortalidad es el doble de lo normal y la causa más frecuente de este incremento es la fibrosis pulmonar progresiva, seguida de afectación miocárdica o neurológica graves. El inicio precoz del tratamiento no ha demostrado que pueda modificar el curso de la enfermedad.

**Indicaciones de tratamiento**

La decisión de tratar la sarcoidosis debe basarse en la afectación de un órgano determinado, siendo necesaria la presencia de actividad. La sarcoidosis asintomática no se debe tratar, salvo en determinados casos de afectación ocular y cardíaca. Los pacientes con síndrome de Löfgren, generalmente presentan remisión espontánea y solo requieren tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El tratamiento de la sarcoidosis pulmonar debe basarse, principalmente, en la sintomatología. Cuando los síntomas son leves o moderados, hay enfermedad activa y se objetiva alteración de las pruebas funcionales respiratorias (p. ej., disminución de la capacidad vital forzada > 15% o descenso de la difusión de monóxido de carbono > 20%) se debe tratar, al igual que en pacientes con actividad y síntomas graves. En la sarcoidosis extrapulmonar, las indicaciones de tratamiento son: uveítis intermedia, posterior o uveítis anterior refractaria a tratamiento tópico, sarcoidosis cardíaca, neurosarcoidosis, salvo parálisis facial aislada o meningitis aséptica leve, formas cutáneas graves, hiperesplenismo o daño hepático severo, afectación renal e hipercalcemia significativa.

**Medicación**

Los AINE pueden mejorar los síntomas de artralgias o artritis. Los glucocorticoides son el tratamiento de elección en pacientes con sarcoidosis aguda o crónica. El programa de tratamiento con corticoides más utilizado en sarcoidosis pulmonar es el denominado de "seis fases": tratamiento inicial, disminución de dosis hasta mantenimiento, mantenimiento, retirada, observación y tratamiento de recaída (tabla 54.2), con una duración prevista de tratamiento de entre 9 y 12 meses. Si se trata durante menos tiempo hay mayor riesgo de recaídas. En pacientes con insuficiencia respiratoria o con afectación cardíaca, neurológica, ocular o de vías respiratorias altas graves se pueden utilizar dosis altas de glucocorticoides (prednisona 1-1,5 mg/kg/día) o incluso pulsos de metilprednisona en situaciones muy graves. En caso de efectos adversos intolerables, ineficacia o uso prolongado se añade un medicamento de segunda línea al tratamiento, aunque se carece de ensayos clínicos bien diseñados. El metotrexato se considera como la primera elección; en distintos estudios muestra efecto ahorrador de corticoides, mejoría de síntomas respiratorios y pruebas funcionales y radiológicas pulmonares, así como efec-

to favorable en otros órganos, incluyendo artritis o miositis aguda. Otros inmunosupresores como azatioprina, antipalúdicos, leflunomida, micofenolato de mofetilo o ciclosporina han mostrado utilidad en el tratamiento de diversas manifestaciones en varias series de casos. Los agentes anti-TNF $\alpha$  son de eficacia limitada, al igual que el tratamiento con anti-CD20. Ocasionalmente se ha comunicado el desarrollo de granulomatosis tipo sarcoidosis en pacientes tratados con cualquier anti-TNF $\alpha$ . Suele ser un proceso benigno que cursa con resolución espontánea o mejoría, aunque requiere la retirada del fármaco y, a veces, altas dosis de esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 325-38.
- Culver DA. Sarcoidosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 487-511.
- Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1223-34.
- Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2012; 106: 1351-61.
- Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 277-97.
- Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 463-73.

# AMILOIDOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES DE DEPÓSITO

R. GARCÍA DE VICUÑA PINEDO ■ E. TOMERO MURIEL

## CONTENIDO

### AMILOIDOSIS

Concepto  
Patogénesis  
Clasificación y epidemiología  
Clínica y tratamiento de las amiloidosis sistémicas adquiridas  
Estrategia diagnóstica y procedimientos

### MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES DE LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO

Hemocromatosis  
Enfermedad de Wilson

### Ocronosis

Enfermedad de Gaucher  
Enfermedad de Fabry  
Reticulohistiocitosis multicéntrica  
Hiperlipidemias

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## AMILOIDOSIS

### Concepto

El término amiloidosis describe un conjunto de enfermedades que comparten como mecanismo patogénético común el depósito tisular de fibrillas insolubles (amiloide), con propiedades específicas en la tinción histológica: es rojo eosina cuando se tiñe con hematoxilina/eosina, verde manzana bajo luz polarizada tras tinción con Rojo Congo y su estructura al microscopio electrónico es fibrilar. Los depósitos se pueden localizar o distribuir ampliamente en varios órganos vitales causando la disfunción y el fracaso del órgano y eventualmente la muerte.

### Patogénesis

Las fibrillas son polímeros insolubles compuestos de subunidades de bajo peso molecular derivadas de múltiples proteínas, muchas de las cuales circulan como constituyentes del plasma. Estos precursores solubles sufren cambios conformacionales que adoptan una configuración predominantemente antiparalela en disposición beta plegada. En los depósitos, la fibrilla, que es característica de cada tipo de amiloidosis, está asociada a un componente no fibrilar, común para muchas de ellas, fundamentalmente glucosaminoglicanos (GAG), el componente sérico amiloide P (SAP) y apolipoproteínas espe-

cíficas (E y J). Hay cofactores que modulan la fibrillogénesis en varias fases, la fase de depósito o incluso su resorción.

Hay factores genéticos que pueden predisponer al desarrollo de fibrillogénesis y su depósito: *a)* mutaciones que codifican proteínas anormales más proclives a fibrillogénesis; *b)* polimorfismos de cofactores o de precursores; *c)* enfermedades hereditarias que afectan a la acumulación de precursores, como las mutaciones de presenilina en el Alzheimer familiar, y *d)* enfermedades hereditarias que conducen a inflamación crónica y depósito de precursores en poblaciones susceptibles en los síndromes febriles periódicos o autoinflamatorios sistémicos: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de Muckle Wells, TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del TNF $\alpha$ ) y otros.

### Clasificación y epidemiología

Históricamente, las amiloidosis se clasificaban en sistémicas o localizadas. Las sistémicas incluyen la amiloidosis primaria (AL), la secundaria (AA) y las heredofamiliares (ATTR), mientras que las localizadas incluyen enfermedades con determinados órganos diana como la enfermedad de Alzheimer. La clasificación actual está basada en los precursores proteicos, de los que se conocen más de 25 y pueden dar lugar a formas heredadas o adquiridas, con manifestaciones clínicas variadas. Como se recoge en la tabla 55.1, varios tipos de amiloidosis



**TABLA 55-1**  
**Clasificación de las amiloidosis**

Proteína precursora	Tipo de amiloide		Cuadro clínico
(Apo) amiloide A sérico	AA	S	Secundaria, síndromes heredofamiliares periódicos
Apolipoproteína A (ApoAI/AII)	AApoAI/II	S	Senil (aórtica) y algunas polineuropatías y miocardiopatías hereditarias. Neuropatía hereditaria con nefropatía
Ig cadenas L/Ig cadenas P	AL/AH	S,L	Primaria y asociada a mieloma
Beta-2 microglobulina	Aβ2m	S	Asociada a diálisis
(Pro)calcitonina	ACal	L	Carcinoma medular de tiroides
Amiloide de los islotes	AIAPP	L	Insulinomas, diabetes mellitus tipo II y envejecimiento
Péptido natriurético atrial	AANF	L	Amiloidosis atrial aislada senil
Prolactina/Apro	APro	L	Prolactinomas/envejecimiento
Insulina	Alns	L	Asociada al uso de bomba de insulina
Gelsolina	AGel	S	Neuropatía hereditaria con distrofia corneal y cutis laxa
Keratina	*	L	Amiloidosis cutánea
Keratoepitelina	AKer	L	Distrofia corneal hereditaria granular y en red
Transtirretina (TTR; prealbúmina)	ATTR	S	Neuropatía y miocardiopatía hereditarias, amiloidosis vítrea, amiloidosis sistémica senil
Proteína precursora de amiloide (APP)	ABeta	L	Alzheimer hereditario y esporádico; angiopatía congofílica cerebral
Prion (PRP)	APrPsc	L	Encefalopatías espongiiformes hereditarias y esporádicas
Producto del gen <i>BRI</i>	ABri/ADan	L	Demencias hereditarias (danesa y británica)
Cystatina C (Cys-C)	ACys	S	Hemorragia cerebrovascular hereditaria (islandesa)
Cadena alfa del fibrinógeno	AFib	S	Neuropatía hereditaria
Lisozima	ALys	S	Nefropatía hereditaria con otros depósitos viscerales
TGFB1 (BIGH3)/keratoepitelina	AKer	L	Varias distrofias corneales familiares
Lactoferrina	ALac	L	Corneal asociada a trichiasis
Producto del gen <i>FLJ20513</i>	*	L	Tumores odontogénicos epiteliales calcificantes
Semenogelina	*	L	Amiloidosis senil de vesículas seminales

\*Nomenclatura no definida.

L: localizada; S: sistémica.

son claramente hereditarios y en la mayoría la enfermedad está ligada a mutaciones o deleciones de los precursores. Las ATTR son muy infrecuentes, con una incidencia estimada de menos de 1 por 100.000, se asocian a enfermedad renal, neuropatía o cardiopatía y suelen ser de herencia autosómica dominante. Entre las adquiridas, con una incidencia anual de 4,5-8/100.000 habitantes y un pico de incidencia entre los 60-79 años, la más frecuente es la amiloidosis AL, seguida por la secundaria AA y la asociada a hemodiálisis (A β2M). Son estas entidades las que fundamentalmente encontrará el reumatólogo en su práctica habitual y las que expondremos en este capítulo.

## Clínica y tratamiento de las amiloidosis sistémicas adquiridas

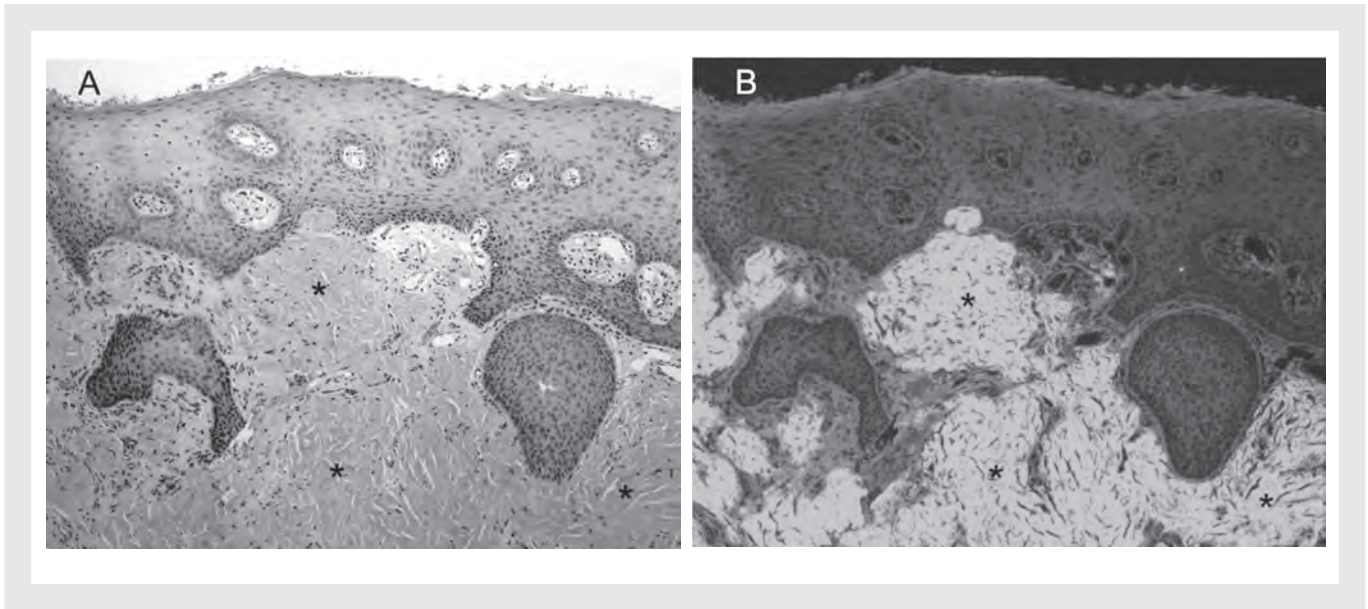
### Amiloidosis primaria

La amiloidosis AL resulta del depósito de fibrillas derivadas de la región variable de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (Ig). Es una discrasia de células plasmáticas con sobreproducción de cadenas ligeras y se puede detectar una Ig monoclonal en suero o cadenas ligeras monoclonales en orina en el 80% de los casos. La amiloidosis AL puede ocurrir aislada o asociada a mieloma, donde el fracaso renal es la norma ("riñón del mieloma"). La afectación renal se manifiesta por proteinuria e insuficiencia renal progresiva. Otras características clínicas son hepatomegalia, macroglosia (fig. 55.1),

síndrome del túnel carpiano, miocardiopatía restrictiva, neuropatía periférica sensitivomotora, diarrea y/o malabsorción, artropatía o diátesis hemorrágica. La artropatía se produce por infiltración sinovial por amiloide y cursa como artritis simétrica de grandes articulaciones: carpos, rodillas y típicamente hombros, donde los depósitos extensos articulares y periarticulares producen una apariencia de hombro "acolchado" que remeda los protectores usados por los jugadores de rugby. Con menor frecuencia afecta a las manos, donde predominan las tenosinovitis flexoras con retracción.

La supervivencia está muy disminuida y las principales causas de muerte se producen por afectación cardíaca o hepática.

Puesto que el exceso de cadenas ligeras lo produce un clon expandido de células plasmáticas, en la amiloidosis AL se ha venido usando la misma quimioterapia empleada en el mieloma, ocasionalmente asociada a colchicina. Este tratamiento suele inducir una reducción de la proteinuria y de los valores séricos o urinarios de paraproteína, pero la tasa de respuesta es baja con supervivencias medias entre 12 y 18 meses. En la última década se ha introducido el trasplante de médula ósea o de células madre, pero el factor limitante es la mortalidad precoz o asociada al trasplante (hasta un 50%) debido a la ablación intensiva de la médula ósea en el acondicionamiento. Una revisión reciente establece criterios que clasifican a los pacientes según factores pronósticos, que incluyen los valores séricos de NT-proBNP, troponina T sérica y de cadenas ligeras, para personalizar el esquema terapéutico. Solo un 20%



**FIGURA 55-1** ■ Aspecto microscópico de la lengua en una paciente con macroglosia y amiloidosis primaria. A) Depósito extenso de material amorfo que expande la submucosa (\*), positivo con rojo Congo (10x). B) Inmunofluorescencia que demuestra la presencia de cadenas ligeras kappa en los depósitos.

son candidatos a trasplante hematopoyético, pero consiguen tasas de supervivencia de hasta el 50% a los 10 años. En los no candidatos, la quimioterapia más tradicional (ciclofosfamida, melfalán, dexametasona) incluye combinaciones con nuevos agentes como lenalomida, pomalidomida o bortezomib.

#### **Amiloidosis secundaria**

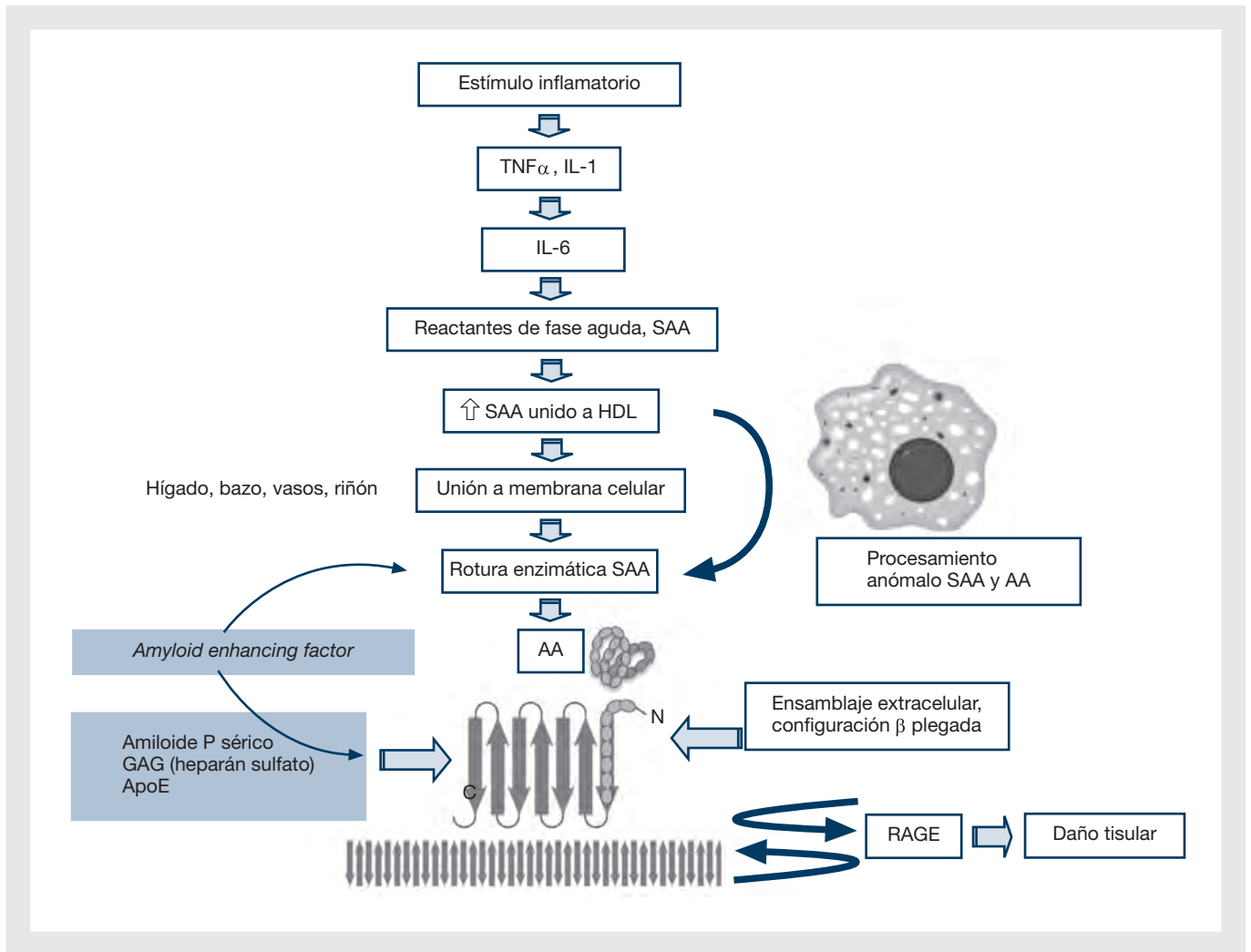
La amiloidosis AA se caracteriza por el depósito de fibrillas relacionadas con la proteína circulante amiloide A (AA), que deriva de la proteólisis del amiloide sérico A (SAA), un reactante de fase aguda que se produce en exceso en el hígado de estos pacientes inducido por citocinas proinflamatorias TNE, IL-1 e IL-6, bajo el estímulo inflamatorio mantenido (fig. 55.2). Esta inflamación mantenida precede durante años a la presentación clínica y el tiempo hasta el depósito de amiloide viene determinado por las concentraciones circulantes de SAA. Los valores persistentemente elevados de SAA son necesarios para desarrollar amiloidosis AA, pero otros factores pueden determinar su aparición, ya que no todos los pacientes con inflamación mantenida presentan esta complicación. En este sentido se ha descrito que el genotipo SAA1:1 en caucásicos y el SAA1:3 en población japonesa se asocian a una mayor incidencia y comienzo más temprano de amiloidosis AA.

Inicialmente ligada a procesos infecciosos crónicos, el espectro causal de la amiloidosis AA en las últimas décadas viene determinado por las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, refractarias y de larga evolución. Aunque su prevalencia varía en función de la población estudiada y del método diagnóstico, su frecuencia se ha reducido a menos del 1% de las enfermedades inflamatorias crónicas en Estados Unidos y Europa. Su frecuencia aumenta en Turquía y Oriente Medio, asociada a la FMF. En una serie prospectiva de 374

pacientes con amiloidosis AA sintomática, las artritis crónicas suponen el 60% (33% artritis reumatoide [AR], 17% artritis idiopática juvenil [AIJ] y 10% EspA), seguidas por un 9% de enfermedades autoinflamatorias sistémicas y un 5% de enfermedad inflamatoria intestinal. El resto engloba una miscelánea que incluye las vasculitis y donde las infecciones crónicas (lepra, tuberculosis, osteomielitis y pielonefritis, bronquiectasias) solo representan alrededor de un 15%.

En cuanto a su espectro clínico, la amiloidosis se debe sospechar ante el inicio de proteinuria o síndrome nefrótico franco, hipertensión, insuficiencia renal, dolor abdominal, diarrea, hipotensión ortostática, alteraciones de la bioquímica hepática o elevación persistente de los niveles de proteína C reactiva (PCR). La mayoría de las series encuentra la nefropatía como cuadro de presentación más frecuente, que se manifiesta como proteinuria (70-75%) o insuficiencia renal si el depósito principal se limita a los vasos o a los túbulos. Otros órganos se afectan con menos frecuencia: miocardiopatía (9%), tubo digestivo (24%) y hepatomegalia (19%). La polineuropatía mixta o autonómica y la macroglosia son menos frecuentes que en la amiloidosis AL. La diátesis hemorrágica (digestiva, cerebral) puede producirse en pacientes con fracaso hepático grave o por infiltración amiloide directa de vasos sanguíneos. Las principales causas de muerte incluyen infecciones, fracaso renal y hemorragias. El diagnóstico se realiza por punción aspiración de grasa abdominal, biopsia rectal o biopsia del órgano afectado (ver apartado "Diagnóstico").

El tratamiento óptimo en la amiloidosis AA es el control de la inflamación en la enfermedad de base para reducir los valores séricos de SAA. Sin un control exhaustivo, la afectación visceral, sobre todo renal, ensombrece el pronóstico. En este sentido, las concentraciones de SAA durante el seguimiento



**FIGURA 55-2** ■ Mecanismo patogénico de formación y depósito de amiloide A (AA) y contribución de  $TNF\alpha$  y otras citocinas. La inflamación persistente estimula la producción de citocinas proinflamatorias como  $TNF\alpha$ ,  $IL-1$ , que a su vez induce la producción de  $IL-6$ , responsable de un incremento en la producción hepática de un reactante de fase aguda, amiloide sérico A (SAA). Esta proteína se une a lipoproteínas HDL en el torrente circulatorio, y en órganos diana se fija a la membrana celular mediante receptores de superficie. Los macrófagos degradan SAA en fragmentos más pequeños de AA, en ocasiones con un procesamiento anómalo, que origina componentes más amiloidogénicos. Estos se ensamblan para formar fibrillas y, tras la unión del componente no fibrilar (entre ellos, glicosaminoglicanos [GAG]), se codepositan en los tejidos. El  $TNF\alpha$  favorece además la expresión de receptores para los productos finales de glicosilación (*receptors for advanced glycation end products* [RAGE]), cuya interacción con las fibrillas de AA es responsable de la citotoxicidad y el daño tisular.

de la serie de 374 pacientes ya referida, se han correlacionado significativamente con el depósito de amiloide global, el pronóstico renal y la mortalidad. Un 60% de pacientes mostraba una mayor supervivencia asociada a la reducción de los depósitos con concentraciones  $< 10$  mg/l, observándose el mejor pronóstico en los que mantenían concentraciones normales de SAA ( $< 4$  mg/l). Consecuentemente, un estudio prospectivo español demostró que los pacientes con diagnóstico histológico en grasa abdominal, sin manifestaciones de amiloidosis, raramente desarrollarán afectación clínica significativa.

Respecto a las estrategias terapéuticas, la utilidad de la colchicina parece limitada a pacientes con FME, donde reduce la frecuencia de los ataques y disminuye la incidencia de nefropatía clínica, incluidas las recurrencias postrasplante

renal. El uso de agentes alquilantes, ciclofosfamida y clorambucil, única alternativa en décadas previas, ha quedado muy relegado. En los últimos años, la optimización en el manejo de las enfermedades inflamatorias y la incorporación de fármacos biológicos antagonistas de  $TNF$ ,  $IL-1$  e  $IL-6$ , o incluso la terapia anti-CD-20 (rituximab), han demostrado el control efectivo de la enfermedad de base, incluidos pacientes refractarios, y parece estar influyendo en los factores para el desarrollo de amiloide AA (fig. 55.2). En la amiloidosis establecida, en una serie prospectiva multicéntrica española, nuestra experiencia con antagonistas del  $TNF$  en pacientes con nefropatía demostró la mejoría de la proteinuria y la estabilización de la función renal, con una supervivencia media del 90,6% a los 5 años y del 78,5% a los 10. Estos datos,

junto a numerosas evidencias publicadas con anti-TNF o anti-IL-6, que incluso objetivan la regresión de depósitos tisulares, superan ampliamente las series en la era prebiológica, con una supervivencia que variaba del 44% a los 2 años al 56% a los 4 años. Igualmente, el impacto de la terapia anti-IL-1 en algunas enfermedades autoinflamatorias hereditarias o en la forma sistémica de AIJ ha sido definitivo. A excepción de la colchicina en la FMF y los corticoides a demanda en algunos síndromes concretos, el comité del registro europeo de síndromes febriles periódicos establece la terapia anti-IL-1 como tratamiento de primera elección para algunos y la primera opción en pacientes refractarios en otros, seguida por la terapia anti-TNF.

Actualmente se están ensayando nuevos agentes que pudieran ser eficaces por interferir la fibrillogénesis o su depósito en diversas etapas. El eprodisato es un GAG mimético que interfiere la unión de proteínas amiloidogénicas a los GAG e inhibe la polimerización y el depósito de las fibrillas. En el primer estudio aleatorizado, controlado con placebo a 24 meses, el tratamiento activo ralentizó la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con nefropatía, pero las dudas metodológicas, que motivaron un dictamen negativo de la European Medicines Agency en 2008, llevaron al promotor a suspender un nuevo ensayo y retirar la petición de comercialización.

Finalmente, los pacientes con enfermedad renal terminal pueden ser trasplantados con éxito, limitado en parte por las complicaciones infecciosas y cardiovasculares, y la recurrencia en el injerto, aunque frecuente, es de muy lenta progresión.

#### **Amiloidosis asociada a diálisis o amiloidosis por $\beta$ 2M**

La amiloidosis asociada a diálisis (AD) se produce por el depósito tisular de beta2 microglobulina ( $\beta$ 2M) en fibrillas de amiloide. El aclaramiento de  $\beta$ 2M, un componente del complejo HLA presente en la superficie celular, se produce por filtrado glomerular y en los pacientes con enfermedad renal terminal está reducido, por lo que se acumula en el plasma y lentamente en los tejidos. Tradicionalmente afectaba a un 50% de los pacientes en hemodiálisis durante 7-12 años y casi al 100% con más de 15 años. Actualmente, el riesgo se ha reducido hasta 5 veces, porque la mayor parte de las hemodiálisis se realizan con membranas dializadoras de alto flujo, libres de cobre, o terapias convectivas asociadas con un aclaramiento mucho mayor de  $\beta$ 2M. Los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria, con valores más bajos de  $\beta$ 2M, no desarrollan depósitos tan rápidamente.

Se ha propuesto que la  $\beta$ 2M tiene especial afinidad por el colágeno y eso explicaría el depósito preferencial en huesos y articulaciones, aunque puede detectarse de forma sistémica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son síndrome del túnel carpiano y hombro doloroso, pero produce también espondiloartritis, con cambios destructivos discales, erosiones paravertebrales y quistes óseos, que pueden conducir a fracturas patológicas y artropatía. Las grandes articulaciones (hombros, rodillas, carpos y caderas) se afectan de forma simétrica y se pueden producir derrames persistentes, con líquido sino-

vial no inflamatorio, en el que se pueden detectar depósitos de amiloide  $\beta$ 2M. A diferencia de la amiloidosis AL, la afectación visceral rara vez causa síntomas.

El tratamiento ideal de la AD es el trasplante renal, pero su prevención consiste en la utilización de las nuevas membranas ya mencionadas. La artropatía puede mejorar con infiltraciones locales de esteroides, útiles también en el túnel carpiano. Los corticoides orales a dosis bajas pueden reservarse para pacientes sin datos de arteriosclerosis o para los pacientes con síntomas muy severos.

#### **Estrategia diagnóstica y procedimientos**

La sospecha diagnóstica debe surgir con la historia y las manifestaciones clínicas, pero el diagnóstico debe ser confirmado con la demostración de depósitos tisulares de amiloide en la biopsia.

##### **Biopsia**

En las amiloidosis sistémicas, la menos invasiva y fácil de realizar es la aspiración de grasa abdominal, con una tasa muy baja de infección o de complicaciones hemorrágicas y con una especificidad entre el 92-100%. Aunque su sensibilidad es variable y requiere una buena técnica, resulta positiva en el 80-90% de pacientes con amiloidosis AL o ATTR y entre un 40-80% de los pacientes con amiloidosis AA. Si el aspirado es negativo pero persiste la sospecha clínica se puede realizar una biopsia de mucosa rectal que confirmará el diagnóstico en el 70-97% de los casos con amiloidosis AA y casi en el 85% de la AL. Las glándulas salivares menores son una alternativa antes de abordar una biopsia más invasiva del órgano afectado (riñón, corazón, hígado), que requiere ingreso del paciente y con una tasa de complicaciones hemorrágicas mayor.

##### **Paraproteínas**

La amiloidosis AL debe sospecharse en todo paciente con depósitos de amiloide que no tenga enfermedad crónica infecciosa o inflamatoria, enfermedad renal terminal o historia familiar de amiloidosis. La demostración de una discrasia de células plasmáticas es crucial. Pero el hallazgo de una paraproteína por electroforesis en suero u orina no es suficiente, a menos que la inmunofluorescencia haya demostrado cadenas ligeras en los depósitos de amiloide (fig. 55.1), ya que la gammapatía monoclonal de significado incierto es muy frecuente en personas de edad. La inmunohistoquímica con anticuerpos frente a cadenas ligeras puede ayudar, pero la tinción es muy variable y poco específica.

##### **Historia familiar**

La amiloidosis familiar debe excluirse en todo paciente que no tenga amiloidosis AA o discrasia de células plasmáticas. La enfermedad tiene herencia dominante, pero la historia familiar puede no evidenciar los casos ocurridos muy tardíamente. La inmunoelectroforesis o secuenciación por PCR puede detectar variantes de TTR o apolipoproteínas, pero estas pruebas no están habitualmente disponibles. Igualmente, el estudio gené-

tico, cuando falla la identificación de la proteína, se realiza en centros de referencia.

### Gammagrafía SAP

La utilización de isótopos marcados con SAP puede identificar la distribución del amiloide y estimar la cuantía de los depósitos, por lo que puede ser útil en la monitorización de la progresión y respuesta al tratamiento. Tiene sensibilidad y especificidad > 90% para amiloidosis AA y AL, pero su utilidad está limitada por la dificultad en la obtención del SAP, es menos útil en la detección de amiloidosis cardíaca y no es una prueba habitualmente disponible.

Podemos concluir que el diagnóstico temprano y la correcta clasificación del amiloide continúa siendo un reto diagnóstico en muchas de sus formas, pero es esencial para establecer el pronóstico y el planteamiento terapéutico.

## MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES DE LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO

Las enfermedades por depósito se caracterizan por el acúmulo tisular de material normal, como hierro o cobre, o de metabolitos anormales resultantes de un error congénito del metabolismo o de procesos que aumentan su formación.

### Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno autosómico recesivo en el que mutaciones en el gen *HFE* aumentan la absorción intestinal de hierro. También hay causas adquiridas como la ingesta masiva de hierro oral o la administración parenteral repetida en pacientes politransfundidos. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con el depósito tisular excesivo de hierro y dan lugar a cirrosis hepática, diabetes mellitus, miocardiopatía, hipogonadismo, síndrome seco y pigmentación de la piel. La artropatía, que aparece hasta en un 44%, es un rasgo inicial frecuente y característico. Puede mostrar todo el espectro clínico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato (seudogota, condrocalcinosis, artropatía crónica). La artritis crónica afecta típicamente a segundas y terceras metacarpofalángicas (MCF), aunque puede tener una distribución similar a la AR. El pinzamiento irregular, los osteofitos “en anzuelo” y los quistes escleróticos remedan un proceso artrósico. Puede extenderse a caderas, hombros y rodillas, a veces con un curso rápidamente destructivo e invalidante.

### Enfermedad de Wilson

Es un trastorno autosómico recesivo en el transporte celular del cobre y en la incorporación de este a su transportador ceruloplasmina. La dificultad en la excreción biliar conduce a un acúmulo de cobre en hígado que, cuando fracasa por cirrosis, permite su acumulación en plasma y en otros tejidos con múltiples manifestaciones: trastornos del movimiento y disartria por degeneración lenticular en los ganglios basales, daño tubular renal, anemia hemolítica, depósitos corneales (anillo de Kayser-Fleisher) o artralgiás. Hasta el 50% de los adultos puede desarrollar artropatía, que se caracteriza por artrosis

prematura moderada de carpos, MCF, rodillas o columna vertebral. Pueden aparecer condrocalcinosis, calcificaciones periarticulares o periostitis.

### Ocronosis

La alcaptonuria es una rara enfermedad hereditaria del catabolismo de la tirosina, que resulta de la deficiente actividad de la enzima ácido homogentísico dioxigenasa causada por una mutación en el gen *HGD*. La consiguiente acumulación de ácido homogentísico, que polimeriza formando un pigmento que tiñe la orina, se deposita en tejidos del organismo ricos en colágeno (ocronosis). Hacia la tercera década, la pigmentación azulada-parduzca se hace visible en pabellones auriculares, regiones malares y escleróticas. Más adelante, el pigmento se deposita en grandes articulaciones (rodillas, hombros, caderas) y en la columna, lo que produce limitación y rigidez. Radiológicamente, la presencia de calcificación y osificación de los discos intervertebrales resulta patognomónica. La artropatía es frecuente y lleva a la mitad de los pacientes a reemplazamiento protésico antes de los 55 años.

### Enfermedad de Gaucher

Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la cerebrosidasa, que da lugar a diferentes formas clínicas. Se caracteriza por el acúmulo de glucocerebrósidos en las células reticuloendoteliales del bazo, el hígado y la médula ósea. La afectación esquelética es característica del tipo I (crónico o del adulto), que representa el 99% de los casos, con esplenomegalia, hiperesplenismo y citopenias. La afectación monoarticular de cadera o rodilla es un rasgo típico y produce dolor, a veces severo (crisis óseas con signos inflamatorios), por afectación de un hueso adyacente. Radiológicamente es típico el ensanchamiento del fémur distal, que adquiere el aspecto de un matraz de Erlenmeyer, junto a áreas de rarefacción y esclerosis moteada, fracturas, colapsos vertebrales, osteonecrosis o infartos óseos.

### Enfermedad de Fabry

Con herencia ligada al sexo y causada por déficit de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, se caracteriza por extensa acumulación de glucoesfingolípidos en nervios, vísceras, piel, ojo y tejidos osteoarticulares. La nefropatía domina el cuadro y va paralela a los depósitos cardiovasculares y cerebrovasculares. Gradualmente puede desarrollarse una poliartritis con cambios degenerativos y contracturas en flexión de los dedos, sobre todo en interfalángicas distales. Las radiografías pueden mostrar infartos óseos, osteoporosis espinal y osteonecrosis. En niños y jóvenes son frecuentes las crisis de parestesias y dolor lancinante en extremidades, con fiebre y elevación de reactantes de fase aguda.

### Reticulohistiocitosis multicéntrica

Es una enfermedad extremadamente rara, de etiología desconocida, que se caracteriza por el acúmulo de histiocitos y células gigantes multinucleadas en piel y articulaciones. Cursa con una poliartritis destructiva y erosiva, incluso mutilante,

**TABLA 55-2**  
**Manifestaciones reumatológicas de las hiperlipoproteinemias**

Tipo	Lipoproteína aumentada	Colesterol en suero	Triglicéridos en suero	Manifestaciones clínicas
I	Quilomicrones	↑	↑↑↑	Gota
IIa	LDL	↑↑↑	Normal	Artralgias/artritis oligoarticular, poliartritis migratoria Xantomas tendinosos Síndrome seco (infiltración grasa)
IIb	LDL y VLDL	↑↑↑	↑	
III	Residuos de VLDL y quilomicrones	↑↑	↑↑	Xantomas tendinosos y óseos
IV	VLDL	Normal	↑↑	Artralgias/artritis oligoarticular Gota Síndrome seco (infiltración grasa)
V	Quilomicrones y VLDL	↑↑	↑↑↑	Gota

Síndrome seco (sin infiltración grasa). LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

con lesiones radiológicas en “sacabocados” y puede producir luxación atloaxoidea. En un 30% de los pacientes debuta con nódulos cutáneos en codos, rostro y orejas y, a veces, xantelasmas. Los papulonódulos múltiples rojo brillante en forma de cuentas, de distribución periungueal, son muy característicos. Puede asociarse a endocrinopatías y en un 25% a neoplasias.

### Hiperlipidemias

Las hiperlipoproteinemias primarias se deben al metabolismo anormal de lipoproteínas, que resultan en un incremento de sus valores en sangre. Existen 5 tipos en función de la lipoproteína aumentada y pueden asociar diferentes manifestaciones reumatológicas, que se resumen en la tabla 55.2. Los xantomas son acúmulos lipídicos en forma de masas nodulares no dolorosas sobre los tendones extensores de las manos, aquileo, rotulianos o fascia plantar, pero pueden localizarse también subperiósticos o intraóseos.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fernández-Nebro A, Olivé A, Castro MC, Herranz A, Riera E, Irigoyen MV et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med* 2010; 123: 454-61.
- Gertz MA. Inmunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88: 417-425.
- Gordon DA. Storage and Deposition diseases. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer of the rheumatic diseases*, 13th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 2008; 523-32.
- Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami S et al. Treatment with biologics agents improves the prognosis of patients with rheumatoid arthritis and amyloidosis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1348-54.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356 : 2361-71.
- Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem* 2012; 49 (Pt 3): 229-41.
- Seldin DC, Skinner M. Amyloidosis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009.



# MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES ASOCIADAS A ENFERMEDADES ENDOCRINAS O HEMATOLÓGICAS

H. COROMINAS MACIAS ■ D. REINA SANZ

## CONTENIDO

### ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Diabetes  
Acromegalia  
Otras enfermedades endocrinas

### ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Hemofilia  
Hemoglobinopatías  
Enfermedades linfo-mieloproliferativas

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Las enfermedades endocrinas son procesos de larga evolución, de prevalencia muy heterogénea y, con mucha frecuencia, asociadas con manifestaciones del aparato locomotor. Normalmente, estas manifestaciones se presentan en un estadio evolucionado de la enfermedad endocrina. En ocasiones, el desarrollo de una enfermedad endocrina viene precedido por enfermedades reumáticas establecidas. El diagnóstico es a menudo complejo por el patrón de presentación. Se basa en la evaluación clínica global, los estudios serológicos y el reconocimiento práctico de los procesos más frecuentes. Entre las enfermedades endocrinas que presentan manifestaciones osteomusculares se encuentran la diabetes mellitus (DM), la disfunción tiroidea, de glándulas paratiroides o de glándulas suprarrenales y la acromegalia.

### Diabetes

De entre las enfermedades endocrinas que afectan el aparato locomotor, la DM es la más prevalente. Se relaciona con gran variedad de procesos, entre los que destacan, sobre todo, los que afectan a manos y hombros. En una gran parte de estos procesos hay una relación causa-efecto clara. En otras, en cambio, únicamente hay cohortes descriptivas que los asocian a la DM, sin una relación causal probada. La afectación articular en los pacientes diabéticos conlleva una alteración en su calidad de vida. La afectación de manos, presente en un 30% aproximadamente de los pacientes, incluye: síndrome del túnel carpiano, contractura de Dupuytren, tenosinovitis

de flexores, artropatía neuropática y quiroartropatía diabética o síndrome de rigidez de manos. Desde hace una década, los estudios relevantes indican que la complicación osteomuscular más frecuente en los diabéticos tipo 2 es la contractura de Dupuytren. Aunque inicialmente se observaba una prevalencia del 21,8%, revisiones posteriores la han reducido a cerca del 10%. La mayoría (54%) presenta afectación bilateral.

### *Síndrome de rigidez asociado a la diabetes mellitus o quiroartropatía diabética*

Es frecuente y es indicativa de cambios en la microcirculación por excesiva glucosilación del colágeno en la piel y de defectos en el recambio tisular que conllevan un engrosamiento y pérdida de la elasticidad. Se manifiesta por una contractura en flexión de las metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas (IFP) y conlleva la imposibilidad de unir las superficies palmares. Según un estudio reciente, esta manifestación es común en la DM tipo 1 y se asocia a una enfermedad evolucionada y de mal control clínico. En ocasiones, clínicamente puede simular un proceso esclerodermiforme.

### *Esclerodactilia*

En la DM, se caracteriza por el engrosamiento y contractura del dorso de los dedos, que afecta a MCF e IFP, asociado a limitación y rigidez funcional, sin afectación articular clara. Se trata de un proceso periarticular que destaca por la ausencia de calcinosis, Raynaud y autoanticuerpos característicos de la esclerodermia. Sin embargo, cabe destacar que la afectación cutánea de la DM se caracteriza por ser una pseudoescleroder-



mia, más frecuentemente relacionada con formas precoces de DM en niños y con la DM de larga evolución.

### **Síndrome del túnel carpiano**

Está presente en un 25% de casos de DM. Se debe a la compresión del nervio mediano. En la DM se atribuye a los cambios en el tejido conectivo que, además, conllevan una limitación de la movilidad. Aunque se asocia con una DM de larga evolución, no guarda relación con la presencia de retinopatía, nefropatía o mal control clínico. Puede presentar una aparición rápida, especialmente en los pacientes con neuropatía periférica preexistente. Datos recientes muestran un peor pronóstico quirúrgico en los pacientes con DM que en los pacientes con síndrome del túnel carpiano idiopático.

### **Contractura de Dupuytren**

Se caracteriza por fibrosis, formación de nódulos y consecuente contractura de la fascia palmar y de los tendones flexores. Además de su relación con la DM, asociada o no a la presencia del síndrome de rigidez por DM, es bien conocida su asociación con factores genéticos, raciales y hepatopatía crónica. Su prevalencia oscila entre un 15 y un 40% de los diabéticos y se incrementa con la edad y la duración de la DM, aunque pueda darse también en fases precoces.

### **Tenosinovitis de tendones flexores**

Se caracteriza por el engrosamiento y la formación de nódulos palpables en el tendón y la vaina; frecuentemente afecta a los dedos anular y medio. También se asocia a la duración de la enfermedad pero no a su control clínico. Probablemente, las alteraciones en el metabolismo del colágeno generadas por la propia DM son la causa del proceso. Su enfoque terapéutico incluye inyecciones de corticosteroides y cirugía.

### **Distrofia simpática refleja**

La distrofia simpática refleja (DSR) se caracteriza por dolor y quemazón en manos o pies e inestabilidad vasomotora, todo ello acompañado de inflamación y cambios tróficos en la piel afectada. Es mayoritariamente unilateral, aunque puede ser bilateral, y se asocia a la presencia de osteoporosis circunscrita a la región afectada. En la actualidad, el tratamiento sigue siendo complejo y multidisciplinar. Incluye bisfosfonatos, analgésicos, antidepressivos tricíclicos, anticomiciales o pregabalina. Una revisión de la Cochrane de 2013 en el campo de la anestesia pone en duda la eficacia del bloqueo anestésico local simpático para el tratamiento del dolor en la DSR.

### **Periartritis calcificada y capsulitis adhesiva (hombro congelado)**

La presencia de calcificaciones periarticulares es tres veces más frecuente en pacientes con DM que en el resto de la población. Son, en gran medida, asintomáticas. La capsulitis adhesiva se presenta en un 20% de los pacientes diabéticos, y es más frecuente en la edad avanzada, en la DM de larga evolución, con retinopatía, con contractura de Dupuytren o en pacientes que, además, presentan rigidez y limitación funcional de la movili-

dad asociada a la DM. Hay controversia sobre si esta última es la causa última del proceso, en la DM, en lugar de la presencia de una capsulitis real.

### **Otras complicaciones**

Otras complicaciones asociadas a la DM son (tabla 56.1): la rigidez y la limitación funcional, la artropatía neuropática de Charcot, las enfermedades óseas como la hiperostosis vertebral idiopática difusa, la osteomielitis, las artritis sépticas, así como la existencia de infartos musculares. La artropatía de Charcot afecta sobre todo pie y tarso en DM con neuropatía sensitiva. Se puede presentar de modo súbito, en ocasiones asociada a un traumatismo menor, clínicamente muestra inflamación y radiográficamente puede aparecer desestructuración ósea, fragmentos y pérdida de la densidad mineral ósea (DMO). Se trata de un proceso refractario a múltiples tratamientos y actualmente se ha demostrado la obtención de respuestas satisfactorias con bisfosfonatos intravenosos como pamidronato o zoledronato. La hiperostosis anquilosante idiopática difusa o enfermedad de Forestier-Rotés está, en gran medida, asociada a la obesidad y a DM tipo 2. Se caracteriza por la proliferación ósea, sobre todo a nivel del ligamento anterior del esqueleto axial, y cursa con limitación funcional de los movimientos de flexoextensión que conduce a la rigidez. No se conoce el mecanismo que lo relaciona con la DM y no mejora ni realizándose un buen control metabólico.

### **Acromegalia**

Las manifestaciones osteomusculares asociadas a la acromegalia están presentes en la mayoría de pacientes de larga evolución aunque, en una proporción significativa de pacientes, pueden tener una manifestación clínica más temprana. Son manifestaciones heterogéneas e incluyen: presencia de una artropatía, que puede llegar a ser grave e invalidante, síndrome del túnel carpiano y presencia de neuropatía periférica. Actualmente, el diagnóstico de acromegalia se realiza en etapas más precoces, lo que conlleva cuadros de afectación osteoarticular menos floridos. La artropatía que afecta articulaciones axiales y periféricas se debe al sobrecrecimiento estimulado por la aceleración del proceso normal, consecuencia del exceso de hormona de crecimiento (GH). Tanto GH como IGF-1 conducen a un sobrecrecimiento similar al de la artrosis, que ha podido ser reproducido en modelos *in vitro*. Estos modelos demuestran que la GH produce proliferación de condrocitos, calcificaciones y formación de osteofitos y de quistes subcondrales que promueven crecimiento periarticular y engrosamiento. Esto, a su vez, conlleva laxitud ligamentosa e inestabilidad articular. La imagen radiográfica inicial de la acromegalia se asocia con una ampliación del espacio articular debido a la hipertrofia articular, para pasar, en fases avanzadas, a presentar un patrón indistinguible de la artrosis.

El síndrome del túnel carpiano es una entidad muy frecuente (30%) en la acromegalia, que destaca por ser a menudo bilateral, precoz y reversible, debido a un incremento del grosor de los tejidos blandos. Una vez corregida la acrome-

**TABLA 56-1**  
**Manifestaciones articulares asociadas a la diabetes mellitus (DM)**

Manifestaciones	Articulación característicamente afectada
Contractura de Dupuytren	4.º tendón flexor. Ocasionalmente otros
Síndrome de rigidez asociado a la DM o quiroartropatía diabética	Articulaciones MCF, IFP de manos
Dedo en resorte	Tendones flexores de manos
Distrofia simpática refleja	Hombros, manos, pies/tobillos
Capsulitis adhesiva	Hombro
Artropatía de Charcot	Pies, tobillos
Hiperostosis esquelética idiopática difusa o enfermedad de Forestier-Rotés	Columna dorsolumbar
Osteomielitis	Pies, articulaciones de EEII

EEII: extremidades inferiores; IFP: interfalángicas; MCF: metacarpofalángicas.

gala, en la mayoría de los casos no quedan secuelas, aunque hasta una tercera parte de los pacientes requiera cirugía. Por un mecanismo similar, los pacientes con acromegalia presentan neuropatía periférica en un porcentaje elevado debido a desmielinización segmentaria sin degeneración axonal. Una gran mayoría de pacientes con acromegalia presenta, en fases precoces, debilidad muscular proximal. Esta debilidad destaca por presentar valores de enzimas musculares normales y biopsia sin inflamación, pero con variaciones en el tamaño de las fibras. La GH está implicada en el remodelado óseo y, aunque inicialmente la acromegalia se asoció a la presencia de fracturas vertebrales, llegando a ser considerada una causa de osteoporosis, actualmente la relación entre DMO y acromegalia no es consistente. Dicho esto cabe destacar un estudio reciente en el que pacientes con acromegalia bajo buen control clínico muestran progresión de las fracturas vertebrales en ausencia de osteopenia u osteoporosis, cosa que sugiere que, incluso en los pacientes en remisión, persiste un hueso de mala calidad por una posible exposición prolongada, previa al tratamiento, de cifras elevadas de GH.

Otra manifestación osteoarticular descrita en asociación con la acromegalia es la condrocalcinosis. Hay controversia sobre si realmente es un mecanismo causal o se trata de un proceso coincidente.

### Otras enfermedades endocrinas

Las manifestaciones osteomusculares asociadas a patología tiroidea, paratiroidea y de las glándulas suprarrenales se describen en la tabla 56.2. Las enfermedades autoinmunes tiroideas son los procesos organoespecíficos más frecuentes. Comparten puntos comunes, tanto clínicos como etiológicos, con los procesos del aparato locomotor y las enfermedades reumáticas.

## ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Ocasionalmente, las enfermedades hematológicas pueden presentar como primer síntoma manifestaciones del aparato locomotor. Pueden existir artralgias, artritis, hemartrosis, necrosis aséptica, periostitis, osteomielitis o artritis séptica. Entre las enfermedades que pueden presentar síntomas osteo-

musculares destacan las hemoglobinopatías, la hemofilia, las leucemias, los linfomas y el mieloma múltiple.

### Hemofilia

La artropatía hemofílica se presenta en forma de hemartrosis aguda, artritis subaguda y crónica. Puede llegar a agravarse hasta una artropatía discapacitante. La mitad de los pacientes con hemofilia A o B moderada, y casi todos los que padecen una enfermedad grave, presentan durante el curso de su enfermedad episodios de hemartrosis aguda. El cuadro se presenta con rigidez, calor local e intenso dolor debido a la distensión capsular rápida. Tras la mejoría de los parámetros de coagulación, la función articular mejora en 24 h. Si la hemorragia es persistente, la hemartrosis se reabsorbe más lentamente, en 5-7 días, y la mejoría funcional se produce en 15 días. La artritis crónica se debe a déficit severo de los factores de coagulación y, a pesar de que la articulación afectada está persistentemente inflamada y presenta episodios de sinovitis crónica, a menudo es indolora y no siempre presenta limitación funcional. La artropatía hemofílica evolucionada se comporta como una artropatía degenerativa severa o una artritis reumatoide con sinovitis crónica, limitación funcional severa y ocasional anquilosis. En cambio, la hemartrosis es menos frecuente. Radiológicamente, la hemofilia presenta alteraciones como osteoporosis yuxtaarticular, erosiones marginales, quistes subcondrales, pinzamiento articular, formación de osteofitos y condrocalcinosis. También presenta lesiones radiológicas específicas de la enfermedad como cuadratura del margen distal patelar, alargamiento radial proximal, aplanamiento talar y anquilosis de tobillo. Recientemente se ha evaluado mediante resonancia magnética el derrame articular presente en rodillas y tobillos en pacientes con hemofilia y se ha comprobado que las imágenes no son específicas de dicha enfermedad. La artritis séptica asociada a la hemofilia era muy infrecuente hasta la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente se observa de manera aislada en pacientes con VIH, de forma monoarticular y sobre todo en rodilla. El tratamiento de la artropatía hemofílica es variado. Va desde el más conservador, con reemplazamiento de los factores deficitarios, reposo y fisioterapia funcional, hasta la artroplastia total de rodilla en casos avanzados, pasando por la sinovectomía.

TABLA 56-2

## Manifestaciones osteoarticulares descritas en otras enfermedades endocrinas

	Perfil clínico	Tratamiento
<b>Hipertiroidismo</b>	Acropaquia tiroidea Periostitis y tumefacción de manos y pies Osteopenia/osteoporosis  Artralgias Debilidad muscular proximal Hiperreflexia, temblor	Tratamiento función tiroidea  Dieta rica en calcio + vitamina D, tratamiento antirresortivo Tratamiento función tiroidea
<b>Hipotiroidismo</b>	Retraso crecimiento (infancia) Mialgia, rigidez Miopatía proximal Síndrome de túnel carpiano Artropatía "AR-like" Otras: tenosinovitis de flexores, depósito de PPCDH, osteonecrosis	Tratamiento precoz Tratamiento sustitutivo
<b>Hiperparatiroidismo primario</b>	Dolor óseo generalizado Condrococalcinosis (PPCDH): en forma de pseudogota, poliartritis Osteopenia Debilidad muscular proximal	AINE, colchicina, glucocorticoides Dieta rica en calcio + vitamina D Rápida respuesta a cirugía de adenoma
<b>Hiperparatiroidismo secundario</b>	Artritis erosiva secundaria a osteodistrofia renal Erosiones en esqueleto axial Osteitis fibrosa (niños) Osteomalacia inducida por aluminio Amiloidosis por beta 2 microglobulina	Tratamiento del proceso renal y de la artritis Tratamiento vitamina D Protocolo amiloidosis secundaria
<b>Hipoparatiroidismo</b>	Debilidad muscular por hipocalcemia por cirugía de paratiroides Dentición hipoplásica, calcificaciones subcutáneas o periarticulares, osteosclerosis, engrosamiento de calota	
<b>Seudohipoparatiroidismo</b>	Acortamiento de metacarpianos, exóstosis, engrosamiento de calota craneal, calcificaciones de tejidos blandos	
<b>Síndrome de Cushing</b>	Osteoporosis Osteonecrosis, osteomielitis Miopatía proximal no inflamatoria EEII reversible (atrofia muscular y enzimas normales)	Según sea endógeno o exógeno Reversible
<b>Enfermedad de Addison</b>	Mialgias inespecíficas	Tratamiento sustitutivo de déficit de aldosterona y cortisol

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EEII: extremidades inferiores; PPCDH: pirofosfato cálcico dihidratado.

## Hemoglobinopatías

Las manifestaciones osteomusculares son frecuentes en las hemoglobinopatías. Pueden presentar un patrón heterogéneo de signos y síntomas a nivel osteomuscular, fruto del defecto en la síntesis de hemoglobina. Entre estas enfermedades destacan la drepanocitosis o anemia de células falciformes y la talasemia. La secuencia anormal de aminoácidos en la cadena de globina se acompaña de un cambio de una valina en lugar del glutámico (normal) en el codón 6 produciendo una hemoglobina S anormal. El patrón homocigoto conlleva un cambio estructural del hematíe (falciforme) en pequeños vasos, que produce desde hemólisis, úlceras en extremidades e infecciones (por *Salmonella*) hasta fallo multiorgánico, que puede ser fatal. Más frecuente en afroamericanos, la afectación osteomuscular por hiperplasia medular y la presencia de fenómenos oclusivos conllevan cuadros de dolor y tumefacción

transitoria. Estos procesos agudos se acompañan a menudo de un cuadro general con fiebre, elevación de los reactantes de fase aguda y drepanocitos en líquido sinovial. Se han descrito también casos de artritis séptica, necrosis aséptica, osteomielitis por *Salmonella*, hiperuricemia, gota, infartos óseos, cambios en trabéculas óseas y osteonecrosis. La enfermedad por hemoglobina C es menos frecuente, pero clínicamente presenta un patrón similar.

Las  $\beta$ -talasemias (*major*, *intermedia* o *minor*) son trastornos hereditarios prevalentes en la cuenca mediterránea. La presencia de una variedad de mutaciones produce una alteración de la cadena beta que conlleva un descenso cuantitativo de la hemoglobina A, inestable y con formación de cuerpos de Heinz. Todo ello se acompaña de anemia microcítica, hipocroma, esplenomegalia, elevación de los reticulocitos en sangre periférica y hemólisis. A nivel osteomuscular se pre-

senta en forma de artritis de tobillo, con esclerosis subcondral, sugestiva de microfracturas. En su forma *minor*, la talasemia se puede presentar en forma de poliartritis no erosiva de grandes y pequeñas articulaciones. La talasemia *major* o anemia de Cooley puede provocar alteraciones esqueléticas difusas, osteopenia vertebral y huesos largos tubulares. Clínicamente se puede presentar dolor crónico, fracturas vertebrales, deformidades y una variedad muy heterogénea de síntomas comunes a las otras hemopatías.

### Enfermedades linfo-mieloproliferativas

El mieloma múltiple también se asocia a manifestaciones osteomusculares, sobre todo a dolor óseo. La infiltración del hueso por células plasmáticas produce lisis, que puede afectar a huesos largos y columna y se puede asociar a la presencia de fracturas, artralgiyas y disminución de la DMO. Puede ocasionar también una artropatía amiloidea (amiloidosis AL). En una revisión reciente de casos con artropatía amiloidea se describe que esta se suele presentar como una poliartritis simétrica seronegativa no erosiva. En dicha revisión se insiste en que no hay que olvidar la manifestación articular como forma de presentación del mieloma.

Las leucemias, al igual que los linfomas, pueden presentar signos y síntomas en el aparato locomotor. Las leucemias pueden presentarse con artralgiyas, artritis, hemartrosis, osteopenia, lesiones osteolíticas y hasta vasculitis. Los linfomas, además de a todo lo anterior, se asocian a la presencia de lesiones óseas, fracturas, osteoartropatía hipertrófica y gota secundaria. Las manifestaciones del aparato locomotor debidas a enfermedades hematológicas requieren, en general, tratamiento sintomático, monitorización del dolor con un amplio abanico de fármacos analgésicos y un tratamiento de la enfermedad de base.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Al-Homood IA. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 527-33.
- Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002. 112: 487-90.
- Cerdà Gabaroi D, Corominas Macías H, Reina Sanz D, Fíguls Poch R. Acromegalia. *Reumatol Clin* 2013; 9: 128-9.
- Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Versteegen MJ, Kloppenburg M et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Meab* 2013; 98: 4808-15.
- Corominas H. Manifestaciones osteoarticulares asociadas a enfermedades endocrinas y hematológicas. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas, 5.ª ed. Madrid, Panamericana, 2008; 468-71.
- Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: a systematic analysis of 101 reported cases. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 405-12.
- Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 233-40.
- Foppen W, Van der Schaaf IC, Witkamp TD, Fischer K. Is joint effusion on MRI specific for haemophilia? *Haemophilia* 2014; 20: 582-6.
- Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 46-9.
- Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 64-9.
- Jean-Baptiste G, De Ceulaer K. Osteoarticular disorders of haematological origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 307-23.
- Kiltz U, Brandt J, Zochling J, Braun J. Rheumatic manifestations of lymphoproliferative disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 35-9.
- Kobayashi D, Satsuma S, Kamegaya M, Haga N, Shimomura S, Fujii T et al. Musculoskeletal conditions of acute leukemia and malignant lymphoma in children. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 156-61.
- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1863-9.
- Mekinian A, Braun T, Decaux O, Falgarone G, Toussiroit E, Raffray L et al; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM); Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 1-10.
- Schumacher HR Jr. Hemoglobinopathies and Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 2005; 2: 1735-40.
- Stanton TR, Wand BM, Carr DB, Birklein F, Wasner GL, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: CD004598.
- Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 70-5.
- Upchurch K, Brettler D. Hemophilic Arthropathy. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 2005; 2: 1727-34.



# OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS: ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO Y POLICONDRITIS RECIDIVANTE

A. OLIVÉ MARQUÉS

## CONTENIDO

### ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Definición  
Epidemiología  
Aspectos etiopatogénicos y fisiopatológicos con relevancia terapéutica  
Manifestaciones clínicas  
Laboratorio  
Diagnóstico y diagnóstico diferencial  
Evolución  
Tratamiento

### POLICONDRITIS RECIDIVANTE

Concepto  
Epidemiología

Etiología  
Anatomía patológica  
Manifestaciones clínicas  
Diagnóstico  
Enfermedades coexistentes  
Laboratorio  
Evolución  
Tratamiento

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

### Definición

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad inflamatoria autoinmune de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en el año 1970 por Eric Bywaters, quien describió 14 casos de una enfermedad de inicio en la edad adulta (> 16 años), con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Still o forma sistémica de la artritis idiopática juvenil. Hoy día se asume que son la misma entidad.

### Epidemiología

Es una enfermedad infrecuente y actualmente no hay consenso sobre su incidencia y prevalencia en distintas poblaciones. Afecta a mujeres ligeramente más que a varones y la mayoría de pacientes son adultos jóvenes entre 16 y 35 años, aunque también se describen casos en mayores de 70 años. La incidencia estimada en estudios retrospectivos europeos es de 0,1-0,4/100.000 habitantes.

### Aspectos etiopatogénicos y fisiopatológicos con relevancia terapéutica

La etiología de la ESA es desconocida. Clásicamente se ha aceptado la hipótesis de que sea un síndrome reactivo, donde varios agentes infecciosos actúan como desencadenantes en un huésped genéticamente predispuesto. A pesar de ello, no hay evidencia de una etiología infecciosa y tampoco se han confirmado asociaciones entre antígenos HLA y susceptibilidad a padecer la enfermedad.

Recientemente se ha sugerido que alteraciones en la producción de citocinas debido a una desregulación de la respuesta inmune tenga un papel fisiopatológico importante. Por un lado se ha implicado la inmunidad innata con una activación de los macrófagos y neutrófilos, posiblemente bajo los efectos de IL-18. Por otro lado, la inmunidad adaptativa, con predominancia de la respuesta de células *helper* (Th) tipo 1 (Th1), tal y como indica la elevación de IFN- $\gamma$  y TNF $\alpha$ , se ha asociado con actividad de la enfermedad. Además, recientemente también se ha relacionado la respuesta Th17 con la patogenia de la ESA, con una elevación de las citocinas rela-

**TABLA 57-1**  
**Frecuencia (%) de manifestaciones clínicas en la presentación de ESA en series recientes**

	Baxeavanos	Chen	Laskari	Riera	Kong	Franchini	Zeng	Lee	Mitamura	Cagatay	Mehrpoor	Singh	Uppal	Pay	Evensen	Appenz	Crispin
País	Grecia	China	Grecia	España	China	Italia	China	Corea	Japón	Turquía	Irán	India	Kuwait	Turquía	Noruega	Brasil	Méjico
Año	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2009	2009	2009	2008	2008	2007	2006	2006	2005	2005
Número de cohorte	22	61	25	41	104	66	61	71	34	84	28	14	28	95	13	16	26
Edad (años)	32	30	32	38	33	37	38	40	41	33	25	30	28	27	34	31	29
Mujeres (%)	32	52	48	61	66	58	74	88	65	70	75	36	79	53	20	46	42
Fiebre > 39 °C	100	100	96	100	100	95	100	100	94	95	100	100	100	99	100	100	100
Artralgia	91	80	88	98	SD	100	SD	85	91	96	92	SD	100	100	SD	69	92
Artritis	18	SD	60	88	90	79	82	SD	41	69	60	100	64	85	69	100	88
Exantema	73	79	64	93	95	79	89	84	91	60	85	57	85	82	77	100	54
Linfadenopatía	73	52	56	41	66	54	53	68	58	33	57	71	61	37	62	50	54
Hepatomegalia	SD	21	SD	22	SD	41	13	30	27	38	SD	57	35	45	23	81	38
Esplenomegalia	SD	64	SD	17	SD	38	38	37	64	29	32	57	57	42	23	31	46
Serositis	SD	SD	20	15	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	19
Pleuritis	SD	11	SD	15	SD	18	18	15	9	10	SD	7	17	22	SD	6	19
Pericarditis	SD	10	SD	12	SD	14	25	14	9	12	28	14	3	8	SD	13	19
Mialgia	SD	36	SD	SD	SD	70	28	70	50	13	SD	SD	SD	70	SD	50	61
Odinofagia	73	84	90	90	SD	58	72	57	85	65	93	36	57	66	62	56	65
Criterios de inclusión	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Cush	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Yama-guchi	Cush	Experto

SD: sin datos.

cionadas incluyendo IL-1β, IL-6, IL-17, IL-18, IL-21 e IL-23. Por este motivo, aparte de los fármacos anti-IL-1 y anti-IL-6 como importante estrategia terapéutica en la ESA refractaria, la inhibición de IL-17 e IL-18 es prometedora.

**Manifestaciones clínicas**

La forma de presentación típica de la ESA consiste en una tríada de síntomas que incluye fiebre en agujas, exantema evanescente y artritis o artralgias. No siempre están todos presentes al inicio de la enfermedad y también hay formas atípicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes se hallan descritas en la mayoría de cohortes publicadas en los últimos 10 años de distintas partes del mundo (tabla 57.1).

**Fiebre**

La fiebre alta es el síntoma de presentación en más del 95% de casos de ESA. El patrón clásico es en forma de 1 o 2 picos diarios (> 39 °C) de predominio vespertino y la temperatura suele normalizarse entre los picos. Suele ir precedida de odinofagia (80%), síntomas constitucionales, mialgias o artralgias, astenia y pérdida de peso.

**Artritis**

El dolor osteomuscular está presente en casi todos los pacientes al inicio de la enfermedad y empeora durante los picos febriles. Incluye mialgias (13-70%), artralgias (80-100%) y artritis (18-100%). Inicialmente, la artritis es leve, transitoria y oligoarticular y a lo largo de los meses puede convertirse en una poliartritis simétrica destructiva. La artritis se acompaña de fiebre. La evolución de la artritis determinará el pronóstico de la enfermedad. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son rodillas, muñeca y tobillos, aunque también podemos encontrar afectación de codo, hombro, interfalángicas proximales y distales, metacarpofalángicas, metatarsofalángicas, temporomandibular y cadera. El líquido sinovial es leve-moderadamente inflamatorio. Los hallazgos radiológicos iniciales suelen ser inespecíficos, con osteopenia y leve pinzamiento articular. La afectación del carpo con pinzamiento carpometacarpiano e intercarpiano y la tendencia a la anquilosis se ha sugerido como un hallazgo característico para el diagnóstico diferencial entre ESA y artritis reumatoide. También se ha descrito afectación de caderas, con una rápida destrucción articular.

**Exantema**

El exantema típico es evanescente asalmonado, macular o maculopapular y tiende a aparecer durante la fiebre. Afecta sobre todo el tronco y extremidades y presenta fenómeno de Koebner positivo en el 30-60% de los casos. El exantema suele ser vespertino, y antaño objetivado por los residentes en horas en que el *staff* estaba ausente del hospital (exantema del residente). Las biopsias de piel son poco características, pero descartan otras entidades.

**Otras manifestaciones frecuentes**

**Odinofagia.** Es frecuente al inicio de la enfermedad (55-90%) y suele recurrir en los brotes de la enfermedad. La exploración

muestra una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos.

**Linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia.** Se detecta en el 33-73% de los pacientes y la cadena cervical es la más afectada. La esplenomegalia puede estar presente en el 17-64% y la hepatomegalia en el 20-90%. Se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda grave que han requerido trasplante hepático.

**Cardiopulmonar.** La pericarditis, la pleuritis y los infiltrados pulmonares fugaces se describen en el 30-40% de los pacientes. Los pacientes tienen tos, dolor pleurítico y disnea. También se han descrito casos de enfermedad intersticial pulmonar grave.

### Manifestaciones infrecuentes

A lo largo de los años se han descrito manifestaciones poco frecuentes como miocarditis, taponamiento cardíaco, meningitis aséptica y encefalitis, parálisis de pares craneales, convulsiones, uveítis, nefritis intersticial, glomerulonefritis colapsante y amiloidosis AA. Tanto en el comienzo de la enfermedad como durante su evolución se puede presentar el síndrome hematófagocítico; un 10-15% de síndromes hematófagocíticos son causados por la ESA. El solapamiento clínico es considerable; en el caso de que una paciente con ESA presente citopenias y se acompañe de hiperferritinemia, hipetrigliceridemia y hipofibrogenemia, debe considerarse. El tratamiento se basa en bolos de glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas, fármacos biológicos e inhibidores de la calcineurina.

### Laboratorio

Las pruebas de laboratorio características de ESA no son patognomónicas, pero su presencia junto con las manifestaciones clínicas debería ayudar a establecer el diagnóstico clínico.

Los hallazgos del laboratorio son un reflejo de la inflamación sistémica y de la cascada de citocinas. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) están invariablemente altas. Típicamente se acompañan de leucocitosis ( $> 10.000/\mu\text{l}$ ) con neutrofilia ( $> 80\%$ ), anemia normocítica normocrómica y trombocitosis. Se puede encontrar alteración de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y gammaglutamil transpeptidasa) en hasta un 75% de los pacientes; es más frecuente en pacientes con hepatomegalia y puede presentar un patrón de citólisis, colestasis o mixto. También se encuentra una marcada elevación de la ferritina en hasta un 70% de los pacientes. Valores superiores a 5 veces los límites altos de normalidad (40-20 ng/ml) sugieren la presencia de la enfermedad con una sensibilidad del 80% y especificidad del 46%. Dicha elevación se correlaciona con la actividad de la enfermedad y se ha sugerido como un marcador serológico para monitorizar la respuesta al tratamiento.

La negatividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) y del factor reumatoide (FR) es uno de los criterios menores de Yamaguchi para ESA. A pesar de ello se pueden encontrar a títulos bajos en menos del 10% de los pacientes.

## CUADRO 57-1

### Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto (Yamaguchi)

#### Criterios mayores

- Fiebre  $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$  por lo menos 1 semana
- Artralgias durante mínimo 2 semanas
- Erupción cutánea característica
- Leucocitosis ( $> 10.000/\mu\text{l}$ ) con 80% de neutrofilia

#### Criterios menores

- Odinofagia
- Adenopatías y/o esplenomegalia
- Alteraciones de la biología hepática
- Ausencia de FR y ANA

#### Criterios de exclusión

- Infecciones: sepsis y mononucleosis infecciosa
- Neoplasias: especialmente linfomas
- Enfermedades sistémicas

Se deben cumplir 5 o más criterios, 2 de los cuales deben ser mayores y con ausencia de cualquier criterio de exclusión.

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide.

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la ESA es de exclusión. Hay una serie de síntomas y signos clínicos clave como la fiebre en agujas, la odinofagia, el exantema evanescente, la artritis, la leucocitosis neutrofílica y la hiperferritinemia. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Yamaguchi (cuadro 57.1), que tienen una sensibilidad y una especificidad del 96 y el 92%, respectivamente. En el diagnóstico diferencial deben considerarse las infecciones (sistémicas y locales: abscesos), las neoplasias sólidas, el linfoma, los síndromes autoinflamatorios (síntomas intermitentes de años de evolución), el síndrome de Schnitzler, las vasculitis, el síndrome de hipersensibilidad a fármacos (síndrome DRESS) y la artritis reactiva postestreptocócica. Por último cabe destacar que a menudo y en el adulto la ESA es una causa frecuente de fiebre de origen desconocido.

### Evolución

Se describen 3 patrones evolutivos: monofásico, intermitente y crónico. El porcentaje de distribución es similar. La poliartritis al inicio, la afectación de hombros y caderas y el tratamiento con glucocorticoides a los 2 años del diagnóstico son factores pronósticos de cara a una evolución crónica. Un 90% de los pacientes a los 10 años está en clase funcional I.

### Tratamiento

El tratamiento se basa en la gravedad de la afectación orgánica y de la extensión de la enfermedad. No hay guías de tratamiento y solo un trabajo aleatorizado (anakinra). El grado de evidencia es 2C.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se usan con frecuencia en primer lugar. Un 20% de pacientes respon-



den. El ácido acetilsalicílico (2-4 g/24 h) y la indometacina (150 mg/24 h) son los más utilizados. En el caso de afectación hepática no se aconsejan, ya que pueden precipitar fallo hepático.

- Glucocorticoides. Se utilizan en caso de resistencia a AINE o en caso de afectación grave. Un 70% de pacientes responde. La prednisona (0,5-1 mg/kg/24 h) es la más utilizada. Un 20% de pacientes queda como dependiente de los corticoides. Los bolos de metilprednisona (500-1.000 mg/24 h 3 días sucesivos) se utilizan en casos de afectación grave y síndrome hematofagocítico.
- Fármacos modificadores de la enfermedad. Se utilizan al no responder a AINE o glucocorticoides. También en el caso de efectos secundarios o como ahorrador de glucocorticoides. El metotrexato (10-25 mg/7 días) y la ciclosporina (3-5 mg/kg/24 h) son los más utilizados.
- Tratamientos biológicos. Anakinra produce una gran mejoría de las manifestaciones locales y sistémicas. Hay un trabajo aleatorizado que prueba su eficacia. La dosis es de 100 mg/sb/24 h. Tozilizumab (5-8 mg/kg cada 2-4 semanas) también ha demostrado su eficacia en estudios abiertos. Los antagonistas del TNF $\alpha$  también se han utilizado y no parecen tan eficaces, con excepción del infliximab. Por último, hay casos descritos aislados de pacientes que responden a abatecept y rituximab. En caso de resistencia a todo tipo de tratamiento el canakinumab ha evidenciado mejoría en la artritis sistémica juvenil.

## POLICONDRITIS RECIDIVANTE

### Concepto

Enfermedad poco frecuente y de carácter inflamatorio, que afecta a las estructuras cartilaginosas de todo el organismo, así como a los órganos auditivos y visuales, al riñón y al sistema cardiovascular.

### Epidemiología

La enfermedad fue descrita en el año 1923. Existen pocos datos epidemiológicos, dado que hay aproximadamente 1.000 casos descritos. Afecta más a las mujeres (2/1) y es más frecuente en etnia caucásica. No hay asociación familiar alguna.

### Etiología

La etiología de la policondritis recidivante es desconocida. Se describen modelos animales en donde la destrucción del cartílago se produce mediante degradación enzimática. Las enzimas son segregadas por algún tipo de reacción autoinmune. La hipótesis autoinmune es plausible por varias razones: presencia de linfocitos en los especímenes histológicos, solapamiento con otras enfermedades autoinmunes y por modelos animales inducidos por la inmunización con colágeno tipo II. La policondritis recidivante está asociada al antígeno de histocompatibilidad DR4. Se considera a la policondritis recidivante un síndrome asociado a diversos factores precipitantes

que aparecen en un individuo genéticamente predispuesto. El cartílago pierde su tolerancia frente a estímulos antigénicos foráneos.

### Anatomía patológica

La biopsia solo se realizará en casos de dudas diagnósticas. Es aconsejable que se realice durante un brote. Generalmente se biopsia el cartílago auricular. Este evidencia cambios degenerativos asociados a un infiltrado inflamatorio pleomórfico, compuesto fundamentalmente de linfocitos, polimorfonucleares, macrófagos y células plasmáticas, que penetra en el cartílago desde su superficie externa a la interna. Los linfocitos predominantes son los CD4. En fases de la enfermedad más avanzadas, la integridad del cartílago se interrumpe, el tejido de granulación ocupa el espacio y tiende a secuestrar islotes de condrocitos degenerados. En fases finales, la arquitectura está totalmente alterada y se observa fibrosis. En el árbol traqueobronquial los cambios son similares. La histología renal puede variar dada la asociación de la policondritis recidivante con otras entidades; se describe proliferación y expansión mesangial, glomerulonefritis necrosante y enfermedad intersticial. Hay asociación con la nefropatía IgA.

### Manifestaciones clínicas

La condritis auricular es la manifestación clínica más frecuente en el curso de la enfermedad. Los episodios agudos producen dolor auricular, enrojecimiento, tumefacción y calor local. Estos brotes respetan el lóbulo de la oreja, que carece de cartílago. Con el tiempo, el pabellón se deforma y se denomina "oreja en coliflor". Al tacto, el pabellón auricular está endurecido.

Los brotes de condritis nasal son menos sintomáticos. Se produce dolor en fosa nasal y tumefacción. Al tacto, la fosa nasal es dolorosa. Ocasionalmente se puede producir rinorrea y emisión de costras. La fosa nasal se puede deformar, llamándose "nariz en silla de montar".

La afectación del árbol traqueobronquial es ominosa. Se producen síntomas como la ronquera, la afonía y el estridor, síntomas que son el resultado de una condritis laríngea o traqueal. Se pueden formar estenosis glóticas, subglóticas, laríngeas y traqueales. La afectación de la tráquea puede llevar a una traqueobroncomalacia.

La afectación de los globos oculares es variopinta, a saber: epiescleritis, escleritis, queratitis periférica ulcerativa, uveítis anterior o posterior y proptosis.

La afectación de las articulaciones puede ser en forma de oligo o poliartrosis, intermitente o crónica, simétrica o asimétrica. No se producen erosiones. El corazón se afecta con poca frecuencia y la insuficiencia aórtica y la mitral son las afectaciones más frecuentes. Las manifestaciones renales son en forma de proteinuria y hematuria que traducen una glomerulonefritis o una nefropatía IgA. La piel puede afectarse de forma muy heterogénea: aftas, púrpura, pápulas, nódulos, pústulas, úlceras, livedo reticularis e isquemia.

## Diagnóstico

El síntoma cardinal es la condritis auricular. A menudo, el paciente no le da importancia, por lo que hay que preguntar sobre ella en la anamnesis dirigida. Debe distinguirse de otras causas de condritis, fundamentalmente de la condritis infecciosa, que no respeta el lobulillo de la oreja. Otras causas de “oreja en coliflor” son: luchadores (boxeo, judo, artes marciales), hematomas recurrentes, fumadores de opio (el fumador de opio yace en decúbito lateral largas horas), linfomas y enfermedad de Rosai Dorfman. Las enfermedades intrínsecas del pabellón auricular deben tenerse en cuenta: *condrodermatitis helices nodularis* y la condromalacia cística. La “nariz en silla de montar”, aparte de la policondritis recidivante, puede presentarse en la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener), la artritis reumatoide, los púgiles, la de causa congénita y las enfermedades granulomatosas crónicas (lúes, lepra y tuberculosis). La afectación del árbol traqueobronquial puede estar presente en neumopatías crónicas. La estenosis traqueal se puede presentar en la sarcoidosis, la amiloidosis y en la traqueo-broncopatía osteocondroplástica. No obstante, donde es más prevalente es en la granulomatosis con poliangeítis. El diagnóstico diferencial debe ser sobre todo con la granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener); favorecen este diagnóstico la afectación del parénquima pulmonar, la pansinusitis, la mononeuritis múltiple, la vasculitis granulomatosa y la presencia de anticuerpos antineutrófilo positivos. Existen criterios diagnósticos utilizables en la práctica clínica (cuadro 57.2).

## Enfermedades coexistentes

En un tercio de los casos, la policondritis recidivante se asocia con otras entidades. Las vasculitis sistémicas son el grupo más frecuente. Pueden ser de arterias grandes, medias y pequeñas. La asociación con vasculitis ensombrece el pronóstico. También se han comunicado otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Behçet (síndrome Magic), las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal. Por último, remarcar que los síndromes mielodisplásicos también se asocian a la policondritis recidivante.

## Laboratorio

No existe ninguna prueba específica. En los brotes de la enfermedad, la normal es un aumento de los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR. Asimismo, la anemia, la leucocitosis y la trombocitosis pueden estar presentes. El FR, los ANA y los anticuerpos antineutrófilo son por lo general negativos, no obstante pueden ser positivos. La positividad indicaría una posible asociación con otras entidades. Los anticuerpos anticartilago y antimatrilina 1 son positivos, pero no se realizan en todos los laboratorios y su sentido clínico aún está por demostrar.

## Evolución

El curso de la enfermedad es variable. Algunos pacientes limitan su afectación a las regiones auricular y nasal y presentan

CUADRO 57-2

### Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante (McAdams)

#### Criterios mayores

- Condritis auricular
- Condritis nasal
- Condritis laringotraqueal

#### Criterios menores

- Inflamación ocular
- Síndrome vestibular
- Hipoacusia
- Poliartritis seronegativa

El diagnóstico se establece en presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor asociado al menos a 2 menores.

brotes recortados. Por el contrario, otros pacientes presentan afectación progresiva con participación de otros sistemas. Debe evaluarse sistemáticamente los aparatos respiratorio y cardiovascular. La esperanza de vida a los 5 y 10 años es del 74 y el 55%, respectivamente. Trabajos recientes ponen de manifiesto una mejoría en el pronóstico. Las principales causas de muerte son las infecciones pulmonares y las vasculitis sistémicas.

## Tratamiento

No hay trabajos aleatorizados que pongan de manifiesto la efectividad de los tratamientos. El grado de evidencia en la mayoría de tratamientos es 2C. En el caso de afectación limitada al cartílago auricular se pueden utilizar los AINE o la colchicina. En el caso de resistencia al tratamiento se pueden utilizar los glucocorticoides y la dapsona.

La prednisona se reserva para casos con afectación sistémica y se administra a dosis de 0,5-1 mg/kg/día. Los bolos de metilprednisona se reservan para manifestaciones clínicas amenazantes (1 g/día durante 3 días sucesivos). Los inmunosupresores como la ciclofosfamida, la azatioprina y el metotrexato se utilizan en combinación con los glucocorticoides.

Los tratamientos biológicos se han empleado con diverso éxito. Los antagonistas del TNF $\alpha$  como el infliximab y el etanercept —a dosis e intervalos habituales— han mostrado eficacia. De forma individual se han empleado con éxito mico-fenolato mofetilo, anakinra, tozilizumab, leflunomida, minociclina y abatecept. Hay casos comunicados.

En ocasiones se debe recurrir a la cirugía para recambio valvular o estenosis traqueobronquiales.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol* 2005; 32: 1413.
- Kent PD, Mitchet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 56-61.

- Kontzias A, Efthimiou P. Adult-onset Still's disease. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic advances. *Drugs* 2008; 68: 319-37.
- Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *Int J Inflamm* 2012; 2012: 879020.
- Michet CJ Jr. Vasculitis and relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 667-80.
- Pouchot J, Arlet JB. Biological treatment in adult onset Still's disease. *Best Practice Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 477-87.
- Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG Jr, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literatura review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 7: 221-5.
- Staats BA, Utz JP, Michet CJ Jr. Relapsing polychondritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 145-54.
- Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 114-22.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Rashiwagi H et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 424-30.

# Sección 11 **Artrosis**

EDITOR - SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ

## S U M A R I O C A P Í T U L O S

---

**58** ETIOPATOGENIA, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

**59** CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**60** EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ARTROSIS. TRATAMIENTO. PRONÓSTICO



# ETIOPATOGENIA, EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

R. LARGO CARAZO ■ G. HERRERO-BEAUMONT CUENCA

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO GENERAL DE ARTROSIS

ETIOPATOGENIA

Cartílago articular

Mediadores solubles

Inflamación y artrosis

Factores biomecánicos

Factores genéticos

Factores de riesgo en la patogenia de la artrosis

Otros factores: el hueso subcondral

ANATOMÍA PATOLÓGICA

EPIDEMIOLOGÍA

CLASIFICACIÓN DE LA ARTROSIS

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN: CONCEPTO GENERAL DE ARTROSIS

La artrosis —en terminología anglosajona osteoartritis— es una enfermedad articular muy frecuente; que padecen entre 2 y 4 millones de españoles. Esta entidad es el origen no solo de una gran morbilidad y malestar para los pacientes que la presentan, sino también la causante de un enorme gasto social, tanto en atención sanitaria como en incapacidades laborales. La enfermedad asienta en las articulaciones diartrodiales, en las que produce una pérdida focal, progresiva del cartílago acompañada por una reacción hipertrófica (esclerosis) en el hueso subcondral y formación de hueso nuevo (osteofitos) en los márgenes de la articulación, en un intento reparador del tejido óseo y, en casos avanzados, por una reacción inflamatoria sinovial moderada. Varios factores están involucrados en este proceso como los bioquímicos, los genéticos y la sobrecarga mecánica. A su vez, los condrocitos responden a la agresión mediante la producción de enzimas degradantes y con respuestas reparativas inadecuadas. Una gran cantidad de mediadores y moléculas procatabólicas están presentes en el proceso, como proteasas y citocinas proinflamatorias, que comprometen la síntesis de las macromoléculas de la matriz, esenciales para la homeostasis del cartílago. En el enfermo, estas alteraciones histopatológicas se traducen en dolor de carácter mecánico y, en los estadios más avanzados, hinchazón y deformidad articular y, finalmente, en una progresiva incapacidad funcional.

Actualmente se considera a la articulación como un órgano y a la artrosis como una enfermedad global de ese órgano, que en fases avanzadas tendría características similares a las que concurren en la insuficiencia terminal que pueda producirse en cualquier víscera, como el hígado, el riñón, etc. La investigación actual está comenzando a generar una información científica amplia y consistente que está replanteando antiguos paradigmas. Así, desde los aspectos clínicos más elementales, en los que curiosamente todavía existen amplios campos de ignorancia, hasta los terapéuticos, muchos de ellos antaño incuestionables, están abiertos a un proceso de renovación.

Podríamos resumir que, en contrapartida con las suposiciones antiguas que consideraban a esta enfermedad como un proceso exclusivamente mecánico, la artrosis es el prototipo de enfermedad biomecánica en la patología humana. Una entidad solo comprensible si somos capaces de integrar, tanto en su patogenia como en su clínica, los mecanismos de lesión tisular de índole mecánica con los biológicos. Verdaderamente, la artrosis es una enfermedad metabólicamente muy activa, asentada en todas las estructuras anatómicas que componen la articulación: el cartílago, el hueso subcondral, la membrana sinovial, los ligamentos, la cápsula, la musculatura periarticular y los meniscos. Anomalías patológicas como la debilidad muscular periarticular, la laxitud de los ligamentos, la sinovitis de bajo grado, la degeneración del menisco y la alteración del sistema neurosensorial, con frecuencia se presentan en estos pacientes. La consecuencia práctica de comprender la enfermedad desde esta perspectiva es la posibilidad real de

intervenir terapéuticamente en su evolución, debiendo, por tanto, soslayarse la pátina fatalista que proporcionaba su diagnóstico. Además, el manejo óptimo requiere un diagnóstico precoz y el conocimiento de los factores de riesgo que pueden afectar el pronóstico.

## ETIOPATOGENIA

La artrosis supone el fracaso en la capacidad de sintetizar matriz extracelular de buena calidad por los condrocitos, que son incapaces de mantener el equilibrio homeostático entre la síntesis y la degradación de sus componentes. No obstante hay otras células y tejidos con sus respectivos factores humorales involucrados en la patogenia de la enfermedad, así como factores de riesgo extraarticular que muestran una acción deletérea sobre los tejidos articulares.

- Las células de la artrosis: condrocitos en el cartílago; osteocitos, osteoblastos y osteoclastos en el hueso subcondral; células residentes e infiltrantes en la membrana sinovial.
- Mediadores solubles producidos por todas estas estirpes celulares como citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento como el IGF-1 y el TGF, proteinasas, mediadores lipídicos y el óxido nítrico.
- Los factores de riesgo son, fundamentalmente, las sobrecargas mecánicas y los microtraumatismos de repetición, por un lado, y, por el otro, la obesidad y el síndrome metabólico.

### Cartílago articular

Es un tejido conjuntivo altamente especializado constituido por condrocitos, colágeno y sustancia fundamental, que no está vascularizado y es aneural. El condrocito, que es la única estirpe celular presente en el cartílago articular, mantiene la integridad de la matriz cartilaginosa mediante un perfecto equilibrio en la relación síntesis/degradación de las diversas moléculas estructurales que forman el tejido y vive en hipoxia. Los nutrientes que alimentan a estas células provienen del líquido sinovial y del hueso subcondral. Todo lo cual condiciona un funcionamiento único en la biología humana. La matriz está constituida en un 60 a 80% por agua y el resto, a partes iguales, por colágeno y agreganos. El colágeno proporciona al cartílago su armazón y la capacidad de soportar las fuerzas de tensión. El 90% es del tipo II mientras que el 10% restante lo forman varios tipos de colágeno (IX y XI) que aportan estabilidad al tipo II.

Los proteoglicanos, responsables de la capacidad de compresión del cartílago, están formados por un eje central de ácido hialurónico al que se unen las moléculas de agreganos. Estos últimos, a su vez, están constituidos por un eje proteico al que se ligan las diferentes unidades de glucosaminoglicanos: sulfato de condroitina y sulfato de queratano. Estos complejos moleculares tienen la propiedad de retener agua y confieren al cartílago sus principales propiedades biomecánicas, como la compresibilidad y elasticidad.

Durante el envejecimiento se producen cambios estructurales en todos los componentes de la matriz extracelular, con una reducción de proteoglicanos, cuyas cadenas de glucosaminoglicanos se acortan. También se incrementa la relación sulfato 6 frente a sulfato 4 de queratano. A su vez se acelera el *turnover* del colágeno, que sufre interrupciones en su red. Por otro lado, la senescencia propicia el acúmulo de AGE (productos de la glucosilación no enzimática o glicación), que tienen efectos deletéreos en las proteínas y otras moléculas. Además, los AGE se unen a receptores específicos presentes en la superficie de los condrocitos generando una señalización intracelular de carácter catabólico.

En la artrosis, los condrocitos sufren además notables cambios fenotípicos. Así, se acelera el proceso de hipertrofia condrocitaria acompañada de la disminución de colágeno de tipo II y de agreganos, la síntesis de proteoglicanos más cortos, el aumento del colágeno X, la regulación al alza de la expresión de la metaloproteinasas-13 (MMP-13) y el incremento de la calcificación. En otros focos, los condrocitos adquieren un fenotipo desdiferenciado con una síntesis aumentada de colágenos I, III y VI y disminución del colágeno II. Todo lo cual, solo se observa en el cartílago enfermo. Por otro lado, los condrocitos adquieren una actividad de perfil procatabólico con la correspondiente producción de diferentes proteinasas inducidas por mediadores proinflamatorios lipídicos (principalmente prostaglandinas), radicales libres como el óxido nítrico y citocinas. En este contexto se añade una disminución de la síntesis de los inhibidores naturales de las MMP, los TIMP (inhibidor tisular de MMP). La *ratio* de la cantidad de MMP y TIMP en el cartílago determina la actividad degradativa.

También se ha sugerido un incremento de la apoptosis de condrocitos artrósicos. Sin embargo, el impacto de la apoptosis en el envejecimiento y el cartílago artrósico es muy controvertido, excepto en el cartílago calcificado. Todos estos cambios imposibilitan el manejo adecuado del agua por el cartílago y, en consecuencia, sus propiedades biomecánicas con la pérdida de viscoelasticidad, favoreciendo la desintegración del tejido.

### Mediadores solubles

En los tejidos artrósicos se produce una gran cantidad de mediadores inflamatorios, que cuando actúan sobre las células articulares inducen, a su vez, la síntesis de proteasas que son las enzimas efectoras finales de la destrucción de la matriz extracelular del cartílago.

### Metaloproteinasas

Son el grupo de enzimas degradantes más activo; principalmente son: la colagenasa-1 (MMP-1), la estromelina (MMP-3), la gelatinasa (MMP-9), la matrisilina (MMP-7) y la colagenasa-3 (MMP-13). Las agreganasas o ADAMTS (desintegrina y metaloproteinasas con motivos de trombospondina) son otra subfamilia de las MMP que intervienen en la degradación de los agreganos. La acción sobre el colágeno II se debe principalmente a la MMP-1 y la MMP-13, aunque depende de la etapa evolutiva de la artrosis. Así, la MMP-1 parece estar más involucrada durante las fases más iniciales, mientras que la

MMP-13 lo está en las fases de remodelación. Los sustratos de la estromelina-1 (MMP-3), la estromelina-2 (MMP-10) y la estromelina-3 (MMP-11) son los proteoglicanos, la fibronectina, la elastina, la laminina y el colágeno IX.

### Citocinas

Tanto los condrocitos como los osteoblastos y las células de la sinovial producen y responden las numerosas citocinas y quimiocinas presentes en los tejidos articulares artrósicos: IL-1, TNF, IL-6, IL-8. A su vez, los condrocitos son capaces de convertir las señales mecánicas en eventos biológicos celulares y en la producción de mediadores de la inflamación. Está ampliamente aceptado que la IL-1 es una citocina clave en la patogenia de la enfermedad: *a*) induce la expresión de las MMP 1, 3, 8, 13 y la agreganasa; *b*) en asociación con TNF aumenta la síntesis de PGE2, la expresión óxido nítrico sintasa inducible y consecuentemente de óxido nítrico; *c*) suprime la expresión de genes estructurales como *COL2A1*.

### Óxido nítrico

Contribuye a la degradación del cartílago mediante la regulación a la baja de la síntesis de agregano y colágeno, a la vez que incrementa la actividad de MMP. La PGE2 es un mediador pleiotrópico en esta situación. De hecho, la acción de la IL-1 está mediada, al menos en parte, por la PGE2, y también sinergiza con otros mediadores de la inflamación.

### Mediadores sistémicos: estrógenos y adipocinas

Prácticamente, todas las células articulares expresan los receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$ ; de hecho, los estrógenos son esenciales para el mantenimiento de la homeostasis articular. El déficit estrogénico perimenopáusico está considerado un factor de riesgo para padecer artrosis.

### Factores de crecimiento y reparación del cartílago

Los factores de crecimiento que participan en la síntesis de la matriz se producen en exceso por los condrocitos artrósicos, el hueso subcondral y el tejido sinovial. Quedan secuestrados en la matriz, que actúa como un depósito, liberándose durante el remodelado y desestructuración de esta. Tanto el IGF-1 como el TGF o la BMP-2 podrían contribuir a la reparación tisular. De hecho, el TGF-1 es el mediador principal en la génesis de los osteofitos.

### Inflamación y artrosis

La intensidad inflamatoria de la sinovitis crónica en la artrosis es más leve que la observada en la artritis reumatoide, aunque en ocasiones es intensa con formación de verdadero pannus; aun así, el origen es completamente diferente. La sinovitis de la artrosis se atribuye a los siguientes factores etiológicos:

- Efecto de microcristales, sobre todo del pirofosfato cálcico.
- Las sobrecargas mecánicas y los estiramientos bruscos sobre las estructuras periarticulares como los tendones, la cápsula articular o las bolsas sinoviales.

- La absorción de restos del cartílago por la membrana sinovial. Se ha sugerido que estos fragmentos podrían expresar neoantígenos capaces de generar fenómenos autoinmunes locales.

### Factores biomecánicos

La perfecta homeostasis metabólica mantenida por los condrocitos se altera al recibir el cartílago la acción distorsionada de una sobrecarga mecánica continuada, favorecida, en algunos casos, por la existencia de una determinada información genética, en otros, por el ambiente hormonal o, también, por los diversos componentes del síndrome metabólico. Cada vez se conocen mejor las consecuencias biológicas de la aplicación de fuerzas físicas sobre las células. Así, el estiramiento físico o el exceso de presión da lugar a una gran producción de MMP, PGE2, radicales libres y citocinas proinflamatorias por condrocitos y células sinoviales. Algunos de estos mecanorreceptores se han encontrado en los cilios presentes en condrocitos. Por otra parte, la tensión mecánica también puede inducir la producción, por parte de los osteoblastos, de citocinas proinflamatorias como IL-6, MMP o prostanoides como la PGE2, lo que podría explicar la intervención del hueso subcondral en las fases tempranas de la artrosis.

Por tanto, los desequilibrios biomecánicos transforman la respuesta biológica tisular, propiciando la activación del proceso inflamatorio y el daño tisular característicos de las fases siguientes, que conducen a la desestructuración del cartílago, la inflamación de la sinovial y la destrucción de la articulación.

Así, el estrés mecánico sobre las articulaciones es el responsable de las lesiones focales en el cartílago, lo que transfiere un aumento de la tensión a la zona del tejido óseo adyacente a esta zona lesionada del cartílago, facilitando las microfracturas y el posterior incremento de la esclerosis del hueso subcondral. A su vez, estas alteraciones óseas incrementan el desequilibrio mecánico agravando las lesiones, tanto del cartílago como las del propio hueso subcondral. Clásicamente, la artrosis se ha asociado a un incremento en la densidad del hueso subcondral, que aumentaría su rigidez, empeorando así sus propiedades viscoelásticas. Como efecto final de estos cambios biomecánicos, el hueso subcondral perdería capacidad de amortiguación con la consiguiente sobrecarga del cartílago adyacente. El incremento de la rigidez ocasionaría, también, la aparición de microfracturas en su interior y en el cartílago calcificado, cuyo intento reparador potenciaría la angiogénesis. La formación de nuevos vasos en el hueso subcondral y su penetración en las capas profundas del cartílago calcificado agravaría, a su vez, la esclerosis ósea subcondral.

### Factores genéticos

Hay varias razones por las que la contribución de la genética a la patogenia de la artrosis es difícil de establecer. La primera es la ausencia de un fenotipo normalizado de enfermedad y la ambigüedad en la definición de los controles. Por otro lado, como ocurre en otras enfermedades comunes, la susceptibilidad a la artrosis no depende de un factor genético



aislado, sino de la acumulación del efecto de múltiples factores genéticos interactuando con otras variables y factores de riesgo comentados en otros apartados: edad, obesidad y síndrome metabólico, estado hormonal, factores mecánicos y estrés con microtraumatismos repetitivos en la articulación, etc. Además, esta susceptibilidad está determinada por múltiples polimorfismos, cuya contribución específica en cada caso concreto supone un efecto pequeño. Una de las características de los polimorfismos de susceptibilidad para padecer artrosis es que son comunes a la población general, incluso en sujetos que no desarrollarán la enfermedad.

Así, en relación con la heterogeneidad, algunos factores genéticos tendrán un efecto diferente en varones y mujeres, según el grupo étnico y la articulación implicada, siendo distinto en cadera, rodilla o mano. Incluso es posible que la artrosis en cada región de la mano se relacione con factores genéticos diferentes. Además hay diferencias entre la susceptibilidad al estrechamiento del espacio articular (formas atróficas) y la formación de osteofitos (formas hipertróficas), entre la artrosis nodular de las manos (nódulos de Heberden y Bouchard) y la artrosis sin nódulos, o entre la artrosis radiológica asintomática y las formas avanzadas que requieren sustitución articular. Todo esto es bien conocido en la clínica, pero complica enormemente la investigación genética, pues conduce a una estratificación de los pacientes con artrosis en múltiples grupos, lo que dificulta muchísimo la valoración de la respuesta a un tratamiento de forma global. A pesar de todo, en los últimos años se han obtenido hallazgos interesantes. Así, de todas las formas de artrosis, la artrosis de manos en mujeres es la forma con un mayor componente genético, mientras que la de rodilla en varones es la forma con menos influencia genética.

Más concretamente, la investigación de los principales factores genéticos implicados en el desarrollo de artrosis incluyen: genes del colágeno, principal constituyente del cartílago articular (COL2A1), matrilinas 1 y 3, FRZB, asporina, proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y el factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF5).

### **Factores de riesgo en la patogenia de la artrosis**

Los factores de riesgo en la patogenia de la artrosis incrementan la susceptibilidad a la lesión articular, causan un daño directo o alteran el proceso de reparación. A lo largo del capítulo se mencionan varios de estos aspectos. Es interesante diferenciar los factores de riesgo que participan en el comienzo de la enfermedad de los que aceleran su progresión, aunque los más importantes actúan en todos los momentos evolutivos. Más importante es distinguir entre los tratables y los no modificables.

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para la artrosis no solo para las articulaciones de apoyo, sino también para las que no soportan peso, como las manos, particularmente en artrosis bilateral de rodillas en mujeres. Dos mecanismos diferentes, el mecánico y el biológico, participan en esta asociación. El sobrepeso aumenta la tensión mecánica sobre las articulaciones que soportan peso, también los pacientes obesos tienen una mayor masa ósea, lo que podría

incrementar la rigidez del hueso subcondral. Por otro lado, las adipocinas como la leptina, la adiponectina, la resistina, la lipocalina-2, la visfatina y otras, todas ellas mediadores solubles secretados por el tejido adiposo, ejercen un efecto deletéreo sobre los tejidos articulares. Así, por ejemplo, la leptina en el cartílago se asocia con la gravedad de la enfermedad. Actúa incrementando la síntesis de óxido nítrico, MMP-9 y 13 y también IGF-1 y TGF. Finalmente, tanto la hiperglucemia como la hipercolesterolemia se asocian de forma independiente a la artrosis.

Hay factores mecánicos que parecen favorecer el inicio de la enfermedad. La aparición de la artrosis se asocia con actividades laborales que sobrecargan determinadas articulaciones como los carpinteros y la artrosis de rodilla y muchas otras. Las deformidades morfológicas, condicionadas genéticamente, tienen una notable incidencia en el desarrollo de artrosis en cualquier articulación. En esta situación se produce un desequilibrio de la distribución de la carga dentro de la articulación, con una sobrecarga focal determinante para el inicio del daño del cartílago. Así, el mal alineamiento articular en la rodilla es un factor clave en el desarrollo y progresión de la artrosis de rodilla. El varo aumenta entre 3 y 4 veces el riesgo de estrechamiento del espacio articular, efecto que empeora con la obesidad. La laxitud articular también parece ser un factor para la progresión de la enfermedad.

Las artrosis derivadas de inestabilidad tras fracturas, ruptura de tendones, lesiones meniscales se consideran artrosis secundarias, por lo que no se comentarán en este capítulo.

Las cargas y actividades repetitivas aumentan claramente el riesgo de desarrollo de artrosis, tanto en la rodilla como en la cadera o en las articulaciones interfalángicas distales. Las actividades deportivas profesionales y de élite también favorecen el desarrollo y la progresión de la enfermedad en las articulaciones más involucradas en cada actividad concreta. Por el contrario, la actividad deportiva razonable parece tener un efecto saludable articular.

El calzado inadecuado es otro elemento esencial en la patogenia de la artrosis no solo en las articulaciones del pie, sino también en la rodilla. Así, la utilización de zapatos de tacón alto predispone al desarrollo de cambios degenerativos en los compartimientos patelofemoral y femorotibial de la rodilla. La debilidad muscular, por ejemplo la del cuádriceps en la rodilla, es un factor de riesgo principal para el dolor de rodilla, la discapacidad y la progresión de la artrosis.

### **Otros factores: el hueso subcondral**

Los cambios en el hueso subcondral representan una característica principal de la artrosis, tanto en los estadios iniciales de la enfermedad como en los avanzados. Este tejido es sumamente dinámico y muy sensible, tanto a las cargas mecánicas a las que está sometido como al cambio de intensidad permanente. Estas son muy intensas con el uso de la articulación y el movimiento y prácticamente nulas con el reposo. Durante la progresión de la enfermedad, el remodelado del hueso subcondral está muy incrementado. Hecho que se ha confirmado utilizando diferentes técnicas que, aunque centradas en el mis-

mo proceso, plantean la medición desde diferentes perspectivas biológicas: gammagrafía ósea, biomarcadores sanguíneos de formación y degradación, técnicas de imagen, histomorfometría y otras. El remodelado demasiado activo del hueso subcondral se acompaña por el incremento de volumen de tejido osteoide y disminución de su mineralización. Todo lo cual da lugar a un tejido óseo de mala calidad, atribuido a la producción de una configuración trimérica anómala del colágeno de tipo I, que determina una baja afinidad por el calcio. Por otro lado se ha sugerido que los osteoblastos subcondrales artrósicos exhiben características patológicas específicas, como la sobreproducción de fosfatasa alcalina, osteocalcina y, especialmente, TGF $\beta$ 1, IGF-1 y urocinasa. También producen mediadores procatabólicos como MMP-1, MMP-13, PGE2 e IL-6 después de su estimulación mecánica por estrés. Por tanto, estas moléculas podrían actuar tanto en el cartílago como en el hueso subcondral. Por otro lado, el aumento de expresión en el hueso subcondral de IGF-1 y TGF $\beta$ 1 podría inducir la formación de osteofitos.

La neoangiogénesis caracteriza el remodelado subcondral y su intensidad se correlaciona con la sintomatología clínica y el deterioro tisular de la artrosis. El número de vasos que penetran la línea de marea, que separa el cartílago calcificado del no calcificado, es más alto en el cartílago artrósico que en el sano y se correlaciona con la intensidad del deterioro histopatológico del cartílago. Incluso se ha observado que un inhibidor específico de la neoangiogénesis evita la progresión de la enfermedad en un modelo de artrosis en ratas. Esta invasión vascular conduce a una disminución del grosor del hueso subcondral.

Finalmente, se ha sugerido la existencia de un cierto estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis relacionado con la reducción del flujo de sangre y el aumento de la producción de factores procoagulantes en el hueso subcondral artrósico. Esta situación daría lugar a la estasis venosa, la hipertensión asociada a la trombosis y a la necrosis ósea focal.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

En una articulación artrósica se observan las siguientes alteraciones macroscópicas: *a*) una reducción del espacio articular por un adelgazamiento del cartílago; *b*) una reacción hipertrófica en el hueso subcondral (esclerosis) con formación de hueso (osteofitos) en los márgenes articulares; *c*) inflamación de la membrana sinovial. Estas lesiones son el resultado de varias fases histológicas.

- *Fase 1.* El edema de la matriz extracelular, principalmente en la capa intermedia, es el primer cambio reconocible. El cartílago pierde su aspecto liso y homogéneo y en su interior se produce una pérdida focal de condrocitos, que se alterna con otras zonas en las que existen focos de proliferación.
- *Fase 2.* Se forman fisuras y microgrietas en la matriz extracelular, que según progresan se transforman en profundas hendiduras verticales que alcanzan el hueso

subcondral. En los bordes de estas hendiduras se produce una proliferación condrocitaria reparativa con la formación de clones —agrupaciones— condrocitarios en la superficie.

- *Fase 3.* Formación de la erosión por una desintegración progresiva del cartílago con una exposición directa del hueso subcondral. Lo cual da lugar a la suelta de fragmentos de tejido a la cavidad articular, que terminan configurando cuerpos libres osteocartilaginosos. Estos cuerpos libres participan también en la respuesta inflamatoria observada en la sinovial artrósica, con un infiltrado linfoplasmocitario y macrofágico y sobreexpresión de mediadores proinflamatorios. La histopatología de la sinovitis es bastante heterogénea. En general, el infiltrado celular es de notable menor intensidad que el descrito en la artritis reumatoide, con una distribución más focal, mientras que en otros casos se observa un tejido con alto remodelado subsinovial de carácter fibroso y escasas células inflamatorias. Esta fase se caracteriza por la presencia de una esclerosis subcondral, sobre todo en la placa subcondral, que es la capa de hueso subcondral constituida por el cartílago calcificado y una capa de hueso denso subyacente. Todavía no está aclarada la participación de la siguiente capa subyacente a esta, denominada hueso subcondral trabecular. El metabolismo óseo de la placa subcondral puede ser diferente a la formada por hueso trabecular. Como hemos comentado previamente, la mineralización de estos tejidos es de mala calidad, lo que pudiera ser un factor etiopatogénico añadido.

## EPIDEMIOLOGÍA

Aunque se han realizado numerosos estudios epidemiológicos con el fin de estimar la frecuencia de artrosis en distintas poblaciones, no es fácil generalizar los resultados ni dar cifras globales de prevalencia e incidencia en artrosis. Entre los factores limitantes se encuentra la falta de una definición clara de la enfermedad, la dificultad de establecer los síntomas de inicio y la variedad del umbral del dolor en la población. Además, la prevalencia difiere según la zona geográfica y el país de origen de la población estudiada, debido a la variación de los factores de riesgo, tanto los genéticos como los ambientales. En cualquier caso parece que la artrosis radiológica es más frecuente que la sintomática. Se calcula que más del 70% de las personas mayores de 50 años tiene signos radiológicos artrósicos en alguna localización. La incidencia estandarizada de artrosis de rodilla es de 240/100.000 personas-año, 100 de mano y 88 de cadera. La prevalencia de la artrosis de rodilla y mano es superior en mujeres mientras que la de cadera parece ser superior en varones.

En España hay algunos estudios epidemiológicos, locales y autonómicos, con resultados variables según los criterios de definición utilizados. Uno de los más robustos es el auspiciado por la Sociedad Española de Reumatología: el estudio EPISER. Según dicho estudio, la prevalencia global sintomática de artrosis de rodilla en población mayor de 20 años es del

10,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7,9-12,5), siendo del 5,8% en varones y del 14% en mujeres. La prevalencia de artrosis sintomática de manos en el mismo estudio es del 6,2% (IC del 95%, 5,9-6,5), con una prevalencia estimada del 2,3% en varones y del 9,5% en mujeres. En el estudio EPISER no se analizó la prevalencia de artrosis de columna ni cadera, localizaciones para cuyo análisis se precisan estudios radiológicos.

La prevalencia de artrosis está aumentando en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados, debido principalmente al incremento en la esperanza de vida, lo que conducirá en los próximos años a un incremento del gasto y la demanda de atención sanitaria.

## CLASIFICACIÓN DE LA ARTROSIS

Históricamente, la artrosis se ha dividido en primaria y secundaria, aunque la distinción entre estas 2 formas no siempre es clara. La artrosis secundaria se define como la causada por factores bien reconocidos, que incluyen anomalías anatómicas evidentes, traumatismos, enfermedades inflamatorias y metabólicas.

Recientemente hemos propuesto una nueva clasificación para la artrosis primaria en 3 diferentes grupos, basada en diferentes características etiopatogénicas, clínicas y de imagen: el tipo I determinado genéticamente; el tipo II asociado al déficit estrogénico y el tipo III relacionado con el envejecimiento.

Las alteraciones morfológicas de las articulaciones se han propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de la artrosis, hecho controlado genéticamente. Proteínas de la familia de las BMP o de las que participan en la señalización Wnt parecen tener un papel significativo en la determinación de la forma del esqueleto articular. Defectos esqueléticos como el mal alineamiento articular, la displasia acetabular y otros serían esenciales para el desarrollo de la enfermedad.

El tipo II, que se desarrolla desde los primeros años después de la menopausia, es un fenotipo reconocible con diferencias bien definidas respecto a los otros dos grupos. No solo hallazgos observacionales, sino también experimentales, sustentan el efecto relevante de los estrógenos en la homeostasis de los tejidos articulares, sobre todo en el mantenimiento de la densidad mineral ósea subcondral. Específicamente, en el

fenotipo de la artrosis posmenopáusica, la presencia de alta remodelación ósea subcondral jugaría un papel relevante en la inducción de daño del cartílago y, por lo tanto, en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Varios acontecimientos biológicos indican la presencia de aumento de la remodelación ósea subcondral en este subgrupo. En efecto, los estrógenos ejercen múltiples influencias sobre la biología de los tejidos de las articulaciones, particularmente en el hueso subcondral y el cartílago articular, mediante la regulación de la actividad y la expresión de moléculas de señalización clave en varias vías diferentes, muchos de ellos dando lugar a aumento de la remodelación ósea. La posibilidad de definir diferentes fenotipos de la artrosis primaria nos proporcionaría un excelente instrumento para individualizar pautas terapéuticas específicas.

Respecto al tipo III, el envejecimiento ocasiona profundas alteraciones en todos los tejidos articulares. Estos cambios incluyen modificaciones en la composición y la estructura de los principales componentes de la matriz del cartílago articular, proteoglicanos y colágeno tipo II, que a su vez condicionan profundas alteraciones en las propiedades biomecánicas del cartílago articular. El tamaño de los agregados se reduce, así como el grosor del cartílago, con una pérdida de la elasticidad del cartílago. El acúmulo de AGE contribuye sustancialmente a la disminución de la resistencia a la tracción, asociada a un aumento de la rigidez del cartílago. También se ha observado un aumento del depósito de cristales de pirofosfato cálcico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Castañeda S, Román-Blas J, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis is a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1-3.
- Herrero-Beaumont G, Román-Blas J. Osteoporotic OA: a reasonable target for bone acting agents. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 448-50.
- Herrero-Beaumont G, Román-Blas JA, Castañeda S, Jiménez SA. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 71-80.
- Román-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 241.
- Román-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Lems W, Herrero-Beaumont G. An OA phenotype(s) may obtain major benefit from bone acting agents. *Semin Arthritis Rheum. Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43: 421-8.

# CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

S. CASTAÑEDA SANZ ■ E.F. VICENTE RABANEDA

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### FORMAS ESPECIALES DE ARTROSIS

Manos

Rodillas (gonartrosis)

Caderas (coxartrosis)

Hombros

Columna vertebral o espondiloartrosis

Tobillos y pies

Localizaciones infrecuentes

### DIAGNÓSTICO DE LA ARTROSIS

Clínica

Técnicas de imagen

Laboratorio

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTROSIS

Diagnóstico diferencial de las formas localizadas

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera a la artrosis como una enfermedad heterogénea y de órgano, en la que cualquier tejido de la articulación puede estar involucrado: cartílago, membrana sinovial, hueso subcondral y tejidos blandos periarticulares (cápsula, tendones, meniscos y ligamentos). De hecho, en la terminología anglosajona se la conoce también como osteoartritis, aludiendo a su componente óseo e inflamatorio.

En cuanto a la artrosis primaria, hay muchas clasificaciones. Recientemente, autores españoles han propuesto una clasificación fisiopatológica de la artrosis idiopática en la que se consideran 3 subtipos de artrosis primaria: artrosis genéticamente determinada (tipo I), artrosis posmenopáusica o tipo II y artrosis ligada al envejecimiento o tipo III. Esta clasificación permite dividir a los pacientes con artrosis en diferentes subgrupos. No obstante, esta clasificación está pendiente de ser validada en distintos grupos poblacionales. De todas formas, y aun admitiendo la existencia de diferentes subtipos de artrosis primaria, la clínica final es común y refleja el fallo progresivo de las diferentes estructuras articulares.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales síntomas de la artrosis son: dolor, rigidez articular, chasquidos articulares, deformidad y disminución

o pérdida de movilidad. Con frecuencia se puede observar, además, tumefacción articular en relación con episodios de derrame y/o inflamación sinovial. La intensidad de todos estos síntomas va a depender del momento evolutivo, la gravedad de la enfermedad y las características individuales de cada paciente.

El dolor es el síntoma cardinal de la artrosis y suele preceder al diagnóstico radiográfico. Se trata habitualmente de un dolor insidioso, de características mecánicas y de intensidad inicialmente leve o moderada. En las etapas más evolucionadas, el dolor llega a ser continuo, incluso en reposo, pudiendo ser intenso y ocasionando una gran discapacidad. El dolor de algunas localizaciones es muy característico. Así, el dolor en ingles es típico de la artrosis de cadera y el localizado en la cara anterior de la rodilla, especialmente al subir o bajar escaleras, se asocia con artrosis femoropatelar. Aunque la irradiación es variable, en el caso de las extremidades inferiores suele referirse más de forma distal que proximal. Así, en la coxartrosis el dolor se nota en la ingle y se irradia con frecuencia por la cara anterior del muslo hasta las rodillas. En el caso de la artrosis de rodilla, el dolor se irradia más a la cara anterior de la pierna.

Los mecanismos de producción del dolor son múltiples y dependen de las principales estructuras articulares implicadas en cada momento, y su percepción puede variar de un paciente a otro. Hay escalas semicuantitativas para valorar la intensi-

dad del dolor, siendo las más utilizadas la escala tipo Likert de 5 puntos y la escala visual analógica de entre 0 y 100 mm.

La rigidez articular es otro de los síntomas característicos de la enfermedad. La rigidez de la artrosis dura menos de 15-30 min y mejora con el ejercicio, a diferencia de la referida en los procesos inflamatorios, donde suele ser más prolongada, incluso de horas.

Otro de los síntomas característicos de la artrosis es la disminución de la movilidad. El índice más utilizado para valorar la funcionalidad del paciente con artrosis es la escala de WOMAC, que a su vez contiene 3 subescalas que evalúan dolor, rigidez articular y función física.

Los chasquidos o crujidos articulares constituyen otro de los síntomas típicos de la enfermedad. Los chasquidos articulares se producen por el roce entre superficies cartilaginosas desgastadas y rugosas y representan uno de los síntomas característicos que la diferencian de otras enfermedades.

Aunque ya hemos comentado que la artrosis es un proceso inicialmente del cartílago, con frecuencia hay un cierto compromiso sinovial que se traduce en episodios puntuales de tumefacción y/o derrame articular, generalmente agudos, y que suelen estar asociados con sobrecarga o microtraumatismos, especialmente en el caso de las extremidades inferiores. Patogénicamente se han relacionado principalmente con la presencia de osteocondromas, cuerpos libres intraarticulares y el depósito de microcristales. Los episodios agudos de la artrosis, a diferencia de los de las artritis inflamatorias, suelen mejorar en pocos días con reposo, medidas físicas y antiinflamatorios.

Los principales signos que aporta la exploración del paciente con artrosis son: deformidad ósea por crecimiento de los tejidos periarticulares (p. ej., nódulos de Heberden y Bouchard); asimetrías y mala alineación del eje de los miembros (acortamiento de la extremidad en casos de coxartrosis avanzada; genu varo/genu valgo); dolor a la palpación articular o periarticular; crepitación a la palpación o movilización, muy característica de la artrosis femoropatelar, incluso en las fases incipientes; inestabilidad articular por laxitud ligamentaria, atrofia muscular y contracturas. En artrosis grave de caderas, rodillas y/o columna lumbar aparecerán trastornos típicos en la marcha.

A nivel capsuloligamentario, la tensión capsular y periarticular puede tener en ocasiones un efecto contrapuesto. Así, en el caso del genu varo o valgo, los ligamentos colaterales estarán a tensión en el lado opuesto y relajados en el lado pinzado (fenómeno denominado “estrés por tensión” y “estrés por privación”), lo que ocasiona contractura muscular, disminución de la movilidad y dolor secundario a espasmos musculares y estrés en las inserciones capsuloligamentarias. La inflamación periarticular de los tendones y bolsas sinoviales puede estar motivada en ocasiones por el depósito de microcristales de pirofosfato cálcico dihidratado e hidroxipatita.

Otras manifestaciones no infrecuentes de la enfermedad son: presencia de cuerpos libres intraarticulares y aparición de quistes sinoviales periarticulares. Los cuerpos libres o ratones articulares son fragmentos de cartílago, hueso o mixtos que proceden de un cartílago deteriorado o del hueso subcondral

expuesto. Se pueden encontrar libres en la cavidad articular o inmersos dentro de la membrana sinovial, dando lugar a bloqueos articulares en el primer caso y a episodios inflamatorios en el segundo.

Los quistes sinoviales periarticulares son colecciones de líquido sinovial en el espacio extraarticular procedentes del interior de la articulación, líquido que generalmente sale y no vuelve a entrar debido a un mecanismo valvular que impide su retorno. De todos ellos, el más conocido es el llamado quiste poplíteo o quiste de Baker, localizado en el hueco poplíteo de la rodilla. En ocasiones, este quiste puede romperse ocasionando un cuadro agudo muy aparatoso en la pantorrilla, que semeja una trombosis venosa profunda (seudotromboflebitis).

La artrosis puede presentarse de forma monoarticular, oligoarticular o poliarticular. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son rodillas, caderas, manos, columna cervical y lumbar. En las extremidades, salvo en los casos postraumáticos, se presenta con frecuencia de forma bilateral, aunque con intensidad frecuentemente asimétrica. Cuando el número de articulaciones es de 4 o más se habla de artrosis generalizada o poliartrosis. Cuando la artrosis está asociada a una enfermedad más amplia (artrosis secundarias) se acompañará de todo el espectro de los síntomas de la enfermedad base y la clínica artrósica queda relegada a un segundo plano.

## FORMAS ESPECIALES DE ARTROSIS

Hay algunos patrones de afectación articular bien diferenciados, que comentaremos brevemente a continuación.

### Manos

Es una de las localizaciones más frecuentes y aparece especialmente en mujeres de edad media tras la menopausia. Suele tener una distribución simétrica que afecta a las articulaciones interfalángicas distales (IFD) y proximales (IFP), a las que a menudo se suma la articulación trapeciometacarpiana (TMC). La artrosis de manos muestra cierta agregación familiar, con presencia de enfermedad en varios individuos de la misma familia. La afectación de las articulaciones interfalángicas suele iniciarse en las IFD con dolor, crecimiento de tejidos y aparición de nódulos (fig. 59.1). El crecimiento de tejidos puede ser duro (por osteofitos subyacentes) o blando, debido a la presencia de quistes mucoides, cuyo contenido es un líquido denso compuesto de un material gelatinoso.

Hay 2 formas clínicas principales de artrosis de manos, una forma nodal con presencia de nódulos en IFP (nódulos de Bouchard) e IFD (nódulos de Heberden) y otra más erosiva con un componente más inflamatorio y destructivo. En esta última se suelen apreciar erosiones, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs) (ver el apartado “Diagnóstico diferencial de la artrosis”).

La afectación de la articulación TMC (rizartrosis) suele ser bilateral, aunque a menudo se inicia o tiene un predominio unilateral. La rizartrosis es generalmente más dolorosa y limitante que la afectación interfalángica, dificultando la función

de pinza del pulgar y los movimientos que requieren cierta destreza. Con frecuencia produce una desviación típica del pulgar: pulgar de tirador o pulgar aducto.

### Rodillas (gonartrosis)

La artrosis de rodillas es otra de las localizaciones más características. Puede afectar al compartimiento femorotibial, que se manifiesta por dolor en la marcha, o al femoropatelar, con dolor típico al subir y bajar escaleras y crepitación en la flexo-extensión de la rodilla. La artrosis de rodillas es más frecuente en mujeres con sobrepeso. Durante su evolución produce deformidad, agrandamiento de la articulación y alteración del alineamiento con aparición de genu varo (pinzamiento interno) o valgo (pinzamiento externo) (fig. 59.2). Con frecuencia se intercalan pequeños brotes inflamatorios en la evolución, por sobrecarga mecánica, depósito de cristales o la coexistencia de ratones articulares. En casos avanzados produce cojera y discapacidad que obligarán a plantear cirugía.

### Caderas (coxartrosis)

La artrosis de caderas se manifiesta con dolor en ingles de inicio insidioso, especialmente al levantarse de una silla y al caminar. El dolor de la cadera suele localizarse en la ingle o zona medial del muslo. La irradiación lateral sugiere la coexistencia de una tenobursitis trocantérea asociada. En ocasiones, el dolor de cadera puede confundirse con un dolor lumbar referido. Sin embargo, y a diferencia del dolor de cadera, el dolor lumbar empeora con la sedestación prolongada y mejora con la deambulación. El dolor de cadera puede también irradiarse a la zona posterior de la articulación o hacia el muslo y rodillas. En los casos avanzados provoca una inclinación anterior en la marcha y cojera. Aunque la evolución de la coxartrosis es generalmente insidiosa hay una subpoblación de pacientes que presentan una evolución rápidamente progresiva, manifestada por pinzamiento y desaparición del espacio articular, que conduce a la destrucción de la articulación y necesidad de cirugía en pocos meses.

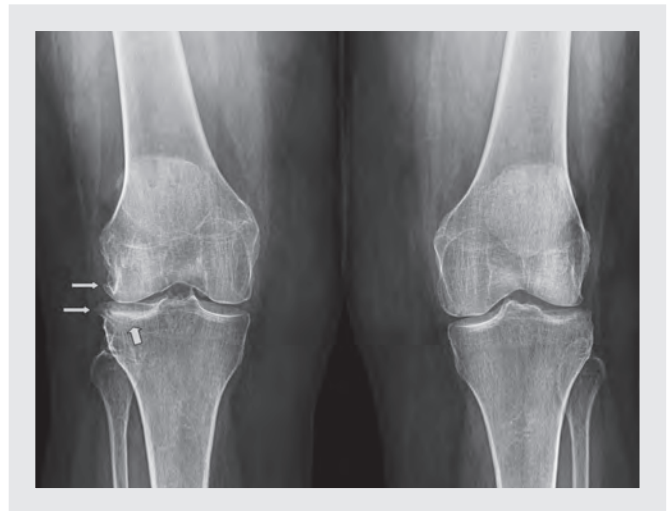
### Hombros

Aunque infrecuente, la artrosis de hombros es más frecuente de lo que se creía. Generalmente de origen microtraumático, la artrosis de hombros suele coexistir con otras alteraciones como: lesión del manguito de los rotadores, bursitis subacromial, capsulitis adhesiva, etc. Produce dolor, limitación a la movilidad y crepitación. Una localización frecuente de la artrosis del hombro es a nivel acromioclavicular, que produce un dolor localizado a la presión de dicha articulación, que se agrava al cargar pesos y con el ejercicio.

Hay una forma peculiar de artrosis de hombro que se ve sobre todo en mujeres de edad avanzada y se manifiesta con dolor severo, subluxación superior de la articulación glenohumeral, impotencia funcional y derrames frecuentes, en ocasiones hemáticos. Radiológicamente cursa con una destrucción importante de la articulación y está relacionada con el depósito de cristales de hidroxapatita. Se ha denominado artropatía u hombro de Milwaukee.



**FIGURA 59-1** ■ Artrosis nodal de manos (foto clínica). Se aprecian los nódulos de Heberden y Bouchard sobre las articulaciones interfalángicas distales y proximales, respectivamente (cabezas de flecha). Imagen perteneciente al fondo de imagen de la Sociedad Española de Reumatología (SER). ©Fondo de Imagen de la Sociedad Española de Reumatología. Cortesía: Dra. M<sup>a</sup> Cristina Mata.



**FIGURA 59-2** ■ Artrosis de rodillas (Rx). Proyección anteroposterior de ambas rodillas en bipedestación. Se puede apreciar un ligero pinzamiento del compartimiento externo de la rodilla derecha con genu valgo y discretos signos degenerativos: pinzamiento del espacio articular, esclerosis subcondral en meseta tibial (flecha gruesa) y osteofitos marginales (flechas).

### Columna vertebral o espondiloartrosis

La artrosis de columna puede aparecer en dos niveles bien diferenciados: en los discos fibrocartilagosos y/o cuerpos vertebrales (discoartrosis) y en las facetas posteriores o articulaciones interapofisarias, verdaderas articulaciones diartrodiales como las articulaciones periféricas (artrosis interapofisaria). Las regiones más frecuentemente afectadas, debido a su mayor movilidad, son la columna cervical y lumbar.

El dolor mecánico es también el síntoma cardinal de la espondiloartrosis. Con frecuencia se acompaña de un dolor

radicular irradiado debido a la compresión de las raíces nerviosas en los agujeros de conjunción por los osteofitos (neuralgias, ciatalgias). Esto es particularmente frecuente en la columna lumbar donde, además del compromiso foraminal por los osteofitos, hay otros factores asociados: hipertrofia de ligamentos amarillos, protrusiones discales, subluxaciones interapofisarias y espondilolistesis. Todo ello puede dar lugar a una clínica neurológica florida. En casos de compresión radicular pueden aparecer debilidad y parestesias. En ocasiones se produce una estenosis compresiva del canal espinal, particularmente en columna cervical o lumbar alta, pues a partir de L1-L2 la compresión afecta más a las raíces nerviosas terminales produciendo un síndrome de cauda equina. En casos de afectación neurológica, el dolor se exagera con la extensión de la columna y mejora con la flexión, pudiendo aparecer claudicación intermitente (claudicación neurógena). En estadios avanzados se produce una marcha característica con la columna ligeramente flexionada para mitigar el dolor.

### Tobillos y pies

La artrosis de tobillos es infrecuente y normalmente es de origen postraumático o postural por mala alineación del eje del miembro, microtraumatismos de repetición o tras haber sufrido una fractura. El dolor es el síntoma predominante. A menudo ocasiona dificultad para la marcha y, en ocasiones, síntomas inflamatorios asociados. En los pies, la localización más frecuente es en la primera metatarsal, con desviación externa del primer dedo (hallux valgus) y a veces anquilosis ósea asociada (hallux rigidus). La artrosis de tobillos y pies con frecuencia viene complicada con una alteración de la biomecánica del pie (pie plano), lo que empeora la sintomatología y dificulta la deambulación.

### Localizaciones infrecuentes

Otras localizaciones más infrecuentes de artrosis son el codo, el carpo o la articulación temporomandibular (ATM) y suelen estar relacionadas con fracturas, microtraumatismos de repetición, mal alineamiento o mala oclusión dental mantenida en el caso de la ATM.

## DIAGNÓSTICO DE LA ARTROSIS

### Clínica

La anamnesis y el examen físico constituyen las bases principales para el diagnóstico de la artrosis, aunque el diagnóstico de confirmación se basa en la radiología.

Ya hemos comentado que los síntomas principales de la artrosis son: dolor de características mecánicas; rigidez de duración inferior a 15-30 min; chasquidos articulares; pérdida de movilidad, y ocasionalmente episodios de tumefacción o derrame articular.

El examen físico es esencial para confirmar y caracterizar la afectación articular, excluir artropatías inflamatorias y otros procesos de origen periarticular o neurológico. Una exploración física normal no excluye el diagnóstico de artrosis,

especialmente en las fases iniciales, donde los hallazgos de la exploración pueden pasar desapercibidos.

Un signo característico es la existencia de crepitación audible o percibida durante la palpación de la articulación. Asimismo es frecuente la existencia de dolor a la presión y, sobre todo, a la movilización pasiva, especialmente en fases avanzadas.

La tumefacción articular se detecta mejor en las articulaciones superficiales o fácilmente accesibles, como las manos y rodillas. En ocasiones esta tumefacción tiene origen en las partes blandas. Así, en la artrosis nodal de manos se ven con frecuencia pequeñas induraciones en IFD (quistes mucoides). En rodillas es fácil detectar la presencia de derrame mediante el llamado choque o peloteo rotuliano y la detección del signo de la oleada. También es importante fijarse en las partes blandas periarticulares, pues con frecuencia hay un componente tendinoso o bursal asociado, lo que es de interés a la hora de plantear un tratamiento adecuado.

En el caso de las articulaciones de carga es importante explorar al paciente tumbado y de pie, para detectar alteraciones en el alineamiento de las extremidades, así como con la deambulación, para comprobar si hay alteraciones en la marcha. En la artrosis de cadera, ya hemos mencionado que el dolor se irradia con frecuencia al muslo y rodillas, por lo que ante un dolor de rodillas debemos explorar también las caderas. Además, el dolor de caderas puede mimetizar un proceso crural o de origen lumbar, por lo que en presencia de una coxalgia atípica no debemos olvidar explorar también estas regiones anatómicas.

### Técnicas de imagen

Aunque la anamnesis y la exploración física suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico en muchos casos, a menudo hay que confirmarlo con la radiología, especialmente cuando se trata de articulaciones profundas o de localizaciones atípicas: codos, tobillos y hombros. La radiología nos permitirá, además, valorar la severidad de la enfermedad, la progresión y posibles complicaciones. Asimismo, la radiología nos permite descartar otras enfermedades: osteonecrosis avascular, artropatías inflamatorias, osteoporosis regional transitoria, fracturas de estrés, condrocalcinosis asociada, etc.

La técnica radiográfica debe incluir al menos una proyección anteroposterior de las articulaciones dolorosas. Generalmente se recomienda realizar una radiografía de ambos lados, dado el frecuente carácter bilateral de la enfermedad. En el caso de las articulaciones de carga, especialmente de cadera y rodilla, se aconseja realizar la radiografía en bipedestación, para visualizar mejor el espacio articular en carga. Sin embargo, habitualmente las radiografías son poco sensibles en las fases iniciales de la enfermedad.

Los hallazgos característicos de la enfermedad artrósica establecida son: estrechamiento asimétrico del espacio articular, esclerosis subcondral, presencia de osteofitos y aparición de quistes óseos o geodas en el hueso subcondral. En la artrosis, la osteoporosis subcondral o yuxtaarticular no es un signo frecuente y generalmente aparece de forma tardía. Otros sig-

TABLA 59-1

## Criterios clinicorradiológicos para la clasificación y diagnóstico de la artrosis del American College of Rheumatology

	Criterios clínicos y radiográficos	Criterios diagnósticos
Manos	Criterios clínicos 1. Dolor o rigidez en manos la mayoría de días del mes previo 2. Aumento de tamaño y endurecimiento en $\geq 2$ de 10 articulaciones seleccionadas* 3. Tumefacción en al menos 1 o 2 MCP 4. Aumento de tamaño y endurecimiento en al menos 2 IFD 5. Deformidad en 1 o más sobre 10 articulaciones seleccionadas*	1 + 3 de los siguientes: 2, 3, 4, 5
Cadera	Criterios clínicos y radiográficos 1. Dolor de cadera la mayoría de días del mes previo 2. VSG < 20 mm/primer hora 3. Osteofitosis femoral o acetabular en las radiografías 4. Estrechamiento del espacio articular de la cadera	1, 2 y 3 o 1, 2 y 4 o 1, 3 y 4
Rodilla	Criterios clínicos 1. Dolor de rodilla la mayoría de días del mes previo 2. Crepitación en la movilización activa 3. Rigidez matinal < 30 min 4. Edad > 50 años 5. Aumento del tamaño de la rodilla en la exploración física 6. Dolorimiento óseo 7. No aumento de temperatura a la palpación  Criterios clínicos y radiográficos 1. Dolor de rodilla la mayoría de días del mes previo 2. Osteofitosis marginal en las radiografías 3. Edad > 50 años 4. Crepitación en la movilización activa 5. Rigidez matinal < 30 min	1 + 3 de los siguientes: 2, 3, 4, 5, 6, 7  1 y 2 + 1 de los siguientes: 3, 4, 5

\*Las 10 articulaciones seleccionadas son: segunda y tercera interfalángicas proximales, segunda y tercera interfalángicas distales de ambas manos y primera carpometacarpiana bilateral.

IFD: articulaciones interfalángicas distales; MCP: articulaciones metacarpofalángicas; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Liu et al, 2012.

nos de enfermedad avanzada son: deformidad, subluxación y aparición de cuerpos libres intraarticulares, que generalmente representan restos de cartílago, proteoglicanos o fragmentos de menisco, fibrocartílago o de formaciones osteofitarias. La anquilosis ósea es rara en la artrosis y principalmente se ve en la artrosis erosiva de manos.

Teniendo en cuenta los hallazgos descritos, hay 2 formas bien diferenciadas de artrosis: la artrosis hipertrófica y la forma atrófica. La artrosis hipertrófica es la más frecuente y expresa habitualmente todos los signos radiográficos comentados, con formación de osteofitos como dato más característico. Las formas atróficas son mucho menos frecuentes y se caracterizan por un estrechamiento del espacio articular como principal manifestación. Aunque la mayoría de las artrosis son lentamente progresivas hay una subpoblación de pacientes con artrosis de cadera que presenta una evolución rápidamente progresiva, con destrucción de la articulación en pocos meses y necesidad de cirugía a corto plazo. Esta población representa alrededor del 10% de las coxartrosis.

En 1957, Kellgren y Lawrence propusieron unos grados radiológicos para la valoración de la artrosis, que todavía siguen vigentes. Recientemente, el American College of Rheumatology ha definido unos criterios diagnósticos y de clasifi-

cación derivados de datos clínicos y radiográficos (tabla 59.1). A pesar de todo hay que tener en cuenta que con frecuencia existe una disociación marcada entre la clínica y la radiología. Así, hay pacientes con poca sintomatología y hallazgos de artrosis severa o avanzada, y viceversa.

En ocasiones hay que recurrir a otras técnicas de imagen, especialmente al inicio de la enfermedad, cuando todavía no existen signos radiológicos evidentes. La ecografía osteomuscular nos permite visualizar si hay derrame o hipertrofia sinovial, alteraciones en las partes blandas vecinas (tendinitis, bursitis), lesiones ligamentarias, calcificaciones y/o erosiones en el hueso subcondral. Con equipos de alta gama se pueden incluso apreciar irregularidades o lesiones en el cartílago. Si bien la ecografía es útil en las articulaciones superficiales es menos sensible en articulaciones profundas.

La resonancia magnética (RM) es más fiable para visualizar lesiones del cartílago y de partes blandas, y en articulaciones profundas (cadera, columna y hombros) es la técnica de elección. La artroscopia visualiza directamente el cartílago, la sinovial y si hay condrofitos y/o lesiones meniscales. La gammagrafía ósea no es una técnica utilizada en el diagnóstico de artrosis, aunque la presencia de hipercaptación está relacionada con una mayor progresión.



**CUADRO 59-1****Principales causas de artrosis secundaria****Causas de artrosis secundaria**

- **Anatómicas**
  - Trastornos del alineamiento
  - Asimetría de miembros
  - Malformaciones congénitas
  - Luxación congénita de caderas
  - Displasias epifisarias
  - Síndromes de hiper movilidad
  - Epifisiólisis de cadera
  - Enfermedad de Perthes
- **Traumáticas**
  - Traumatismos previos
  - Fractura intraarticular
  - Osteonecrosis avascular
  - Cirugía previa (v. gr. meniscectomía)
  - Microtraumatismos de repetición
  - Artropatía ocupacional
- **Metabólicas**
  - Artritis por cristales (gota y condrocalcinosis)
  - Hemocromatosis
  - Acromegalia
  - Enfermedad de Wilson
  - Ocronosis
  - Enfermedad de Gaucher
  - Hemoglobinopatías
- **Inflamatorias**
  - Cualquier artropatía inflamatoria: AR, APs, espondiloartritis
  - Enfermedad inflamatoria intestinal: Crohn, colitis ulcerosa
- **Infeciosas**
  - Artritis sépticas
  - Tuberculosis; otros gérmenes de crecimiento lento
- **Miscelánea**
  - Enfermedad ósea de Paget
  - Artropatía neuropática (Charcot)
  - Osteopetrosis

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide.

**Laboratorio**

En la artrosis no hay alteraciones analíticas diagnósticas. Aunque muchos autores consideran actualmente la artrosis como una enfermedad inflamatoria de bajo grado, los reactantes de fase aguda (RFA) son habitualmente normales. El hecho de encontrar alteraciones analíticas o RFA elevados (VSG —velocidad de sedimentación globular—, PCR —proteína C reactiva—) obliga a descartar otros procesos patológicos. Únicamente, en casos de artrosis erosiva de manos en fase activa se puede detectar un leve incremento de la PCR ultrasensible, el cual está relacionado con una mayor progresión y peor pronóstico.

En los últimos años se ha investigado mucho en la detección de marcadores bioquímicos (biomarcadores) que puedan ser de utilidad para el diagnóstico precoz o el pronóstico de la enfermedad. Actualmente hay más de 30 biomarcadores diferentes (en suero y orina) relacionados con los distintos procesos biológicos y compartimientos de la articulación. Así, hay marcadores de formación y de resorción de los diferentes tejidos articulares, principalmente del cartílago, la sinovial y el hueso subcondral, aunque ninguno de ellos tiene la suficiente

sensibilidad ni especificidad diagnóstica ni pronóstica cuando se utilizan de forma individual. A día de hoy, no existe un biomarcador ideal, por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica. Es posible que el uso secuencial y combinado de varios de ellos, analizando a un tiempo procesos anabólicos y catabólicos de distintos tejidos, pueda desarrollar algún papel en la detección precoz y monitorización terapéutica de la artrosis en un futuro no lejano.

Cuando existe inflamación o derrame sinovial, especialmente si es en articulaciones accesibles, es recomendable realizar una artrocentesis y estudio del líquido sinovial. El líquido sinovial de la artrosis es típicamente mecánico, lo que se traduce en un líquido transparente, que permite leer a su través, viscoso y poco celular (recuento leucocitario < 2.000 leucocitos/ $\mu$ l). El análisis del líquido es esencial para descartar infección articular y presencia de microcristales (urato monosódico, pirofosfato cálcico dihidratado e hidroxapatita). En casos de duda debe realizarse un Gram urgente.

Finalmente recordar que, en ocasiones, la artrosis puede ser solo la expresión de una enfermedad sistémica y la lista de causas que producen artrosis secundaria es larga (cuadro 59.1). Debemos descartar artrosis secundaria especialmente en casos de inicio precoz, patrón poliarticular extenso, distribución atípica, alta agregación familiar o alteraciones fenotípicas llamativas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTROSIS**

La realización de una anamnesis completa y una exploración física rigurosa juega un papel esencial en el diagnóstico diferencial de la artrosis. Un aspecto importante a valorar es la edad de inicio y el número de articulaciones afectadas. Así, podemos distinguir entre procesos monoarticulares cuando se afecta una sola articulación, oligoarticulares cuando se producen alteraciones en menos de 4 articulaciones y poliarticulares cuando intervienen 4 o más articulaciones.

Otro aspecto que no debemos olvidar es si hay clínica sistémica con compromiso de otros aparatos o sistemas (artrosis secundaria). Tampoco debemos pasar por alto en la anamnesis inicial la presencia de síntomas generales o de alarma que nos sugiera un proceso subyacente que pueda modificar la percepción clínica del paciente e interferir en el curso evolutivo de su enfermedad.

En caso de sospecha de una artrosis primaria es suficiente con realizar una analítica básica y una radiografía simple. Si sospechamos un trastorno inflamatorio o una artrosis secundaria, se indicarán las pruebas complementarias necesarias para orientar y confirmar nuestro diagnóstico, siendo de especial relevancia los datos de laboratorio.

En el cuadro 59.1 se muestran las principales causas de artrosis secundaria. Típicamente, encontraremos RFA elevados en los procesos inflamatorios en fase activa. En el caso de la AR podremos detectar valores elevados de factor reumatoide y/o anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados.

TABLA 59-2

## Características del líquido sinovial según el proceso etiológico

Parámetros	Mecánico	Inflamatorio	Séptico	Hemorrágico
Aspecto macroscópico	Transparente	Translúcido-opaco	Opaco purulento	Sanguinolento
Color	Amarillo claro	Amarillo intenso	Blanquecino-marrónáceo	Hemático
Viscosidad	Alta	Baja	Variable	Variable
Leucocitos/ $\mu$ l	200-2.000	2.000-50.000	> 50.000	200-2.000
PMN (%)	< 25	> 50	> 75	50-75
Proteínas totales (g/dl)	1-3	3-5	3-5	4-6
LDH (respecto a sangre)	Muy baja	Alta	Variable	Similar
Glucosa (% sangre)	95-100	~75	< 50	95-100
Cultivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

PMN: polimorfonucleares.

TABLA 59-3

## Características radiológicas de las artropatías más prevalentes

Características radiográficas	Artrosis	Gota	AR	APs	EA	Artritis séptica
Aumento de partes blandas	Ocasional	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Osteopenia	No	No	Sí	No	Ocasional	Sí
Pinzamiento de la interlínea	Asimétrico	En fases avanzadas	Simétrico	Simétrico	Simétrico	Variable
Erosiones <sup>a</sup>	+/-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí <sup>b</sup>
Proliferación ósea	Sí	Irregular	No	Sí	Sí	Irregular <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Las erosiones en la artrosis son centrales (OA erosiva de manos); en el resto de artropatías suelen ocurrir en los márgenes articulares (erosiones marginales).

<sup>b</sup>En casos evolucionados.

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante.

Los anticuerpos antinucleares son más característicos de las enfermedades autoinmunes tipo lupus eritematoso sistémico (LES).

El diagnóstico diferencial depende, en gran medida, de los síntomas iniciales y los hallazgos encontrados en la exploración. Un cuadro monoarticular obliga a descartar una artritis infecciosa, microcristalina o el inicio de una espondiloartritis periférica, dependiendo de la edad del paciente y la sintomatología acompañante. Un cuadro poliarticular obliga a descartar una artropatía inflamatoria crónica, especialmente AR, APs y LES. La afectación de IFD sugiere una APs más que una AR. Sin embargo, la afectación poliarticular de metacarpofalángicas (MCP) es típica de la AR y rara en la artrosis. También se puede observar tumefacción de las MCP, especialmente de la segunda y tercera MCP, en trastornos metabólicos como la hemocromatosis y la condrocalcinosis.

En los casos en los que exista un componente inflamatorio con derrame es conveniente realizar una artrocentesis que nos permita estudiar las características macroscópicas del líquido sinovial, contabilizar el recuento leucocitario, analizar la existencia de cristales (gota, condrocalcinosis o hidroxipatita) y realizar estudios bioquímicos, celulares y microbiológicos para descartar un proceso infeccioso (tabla 59.2).

La radiografía ayuda a diferenciar lo que es un cuadro degenerativo de uno inflamatorio. En la tabla 59.3 se exponen las principales características radiográficas de las artropatías más prevalentes. Existen otras técnicas más sensibles y específicas como la ecografía, la RM, la tomografía computarizada

y la gammagrafía ósea, que serán de utilidad en función de la sospecha diagnóstica.

### Diagnóstico diferencial de las formas localizadas

Si nos centramos en articulaciones específicas se deben plantear otros diagnósticos diferenciales. En las manos, especialmente si se trata de una artrosis erosiva, el diagnóstico diferencial se realizará con procesos inflamatorios como la AR, la APs (afectación poliarticular asimétrica con dactilitis frecuente), la gota (habitualmente con presencia de tofos) y la reticulohistiocitosis multicéntrica.

En el caso de la cadera, especialmente en los procesos que cursan con atrofia, evolución rápidamente progresiva y escasa proliferación ósea, habrá que descartar procesos infecciosos, especialmente los de evolución lenta (tuberculosis, etc.). Otros diagnósticos a tener en cuenta son: necrosis avascular de la cadera, que con frecuencia es bilateral, fracturas no desplazadas que hayan pasado desapercibidas o artrosis en el contexto de enfermedad de Paget. En pacientes de edad media, con frecuencia se trata de una artrosis residual secundaria a un trastorno inflamatorio o infeccioso previo (artritis séptica, espondiloartritis con afectación de caderas). En pacientes jóvenes con coxalgia se debe descartar la denominada osteoporosis transitoria de cadera, cuadro benigno que cursa principalmente con dolor y osteoporosis periarticular, habitualmente bilateral, sin esclerosis ni proliferación ósea, lo que la diferencia de las formas hipertróficas de artrosis.

En la gonartrosis se debe descartar el depósito de microcristales, especialmente de pirofosfato (condrocalcinosis), sobre todo en los casos que cursan con episodios frecuentes de tumefacción y/o derrame.

Hay una forma particular de artrosis de hombros en mujeres de edad avanzada que se manifiesta con deformidad de la cabeza humeral y hemartros de repetición. En estos casos se debe descartar el depósito de cristales de hidroxapatita (artropatía de Milwaukee).

Finalmente, un cuadro que puede confundirse con la espondiloartrosis es la hiperostosis esquelética idiopática difusa (enfermedad de Forestier-Rotés-Querol). Se trata de un síndrome que aparece en sujetos de edad avanzada, especialmente diabéticos, y afecta de forma difusa al esqueleto axial, afectando por igual a los 3 principales segmentos vertebrales. En columna dorsal, curiosamente, las lesiones son más visibles en el lado derecho. Radiológicamente se caracteriza por una proliferación ósea exuberante y difusa, con tendencia a formar puentes óseos y finalmente anquilosis. No se trata de verdaderos osteofitos, sino de una calcificación difusa del ligamento vertebral común anterior. A nivel periférico se puede apreciar calcificación e irregularidades periósticas que mimetizan la entesopatía de las espondiloartritis. Sin embargo, las sacroilí-

cas son normales. Las manifestaciones principales son rigidez y pérdida de movilidad. Debido a los cambios proliferativos, con frecuencia se producen síntomas compresivos locales, con estenosis del canal cervical y lumbar, y a nivel cervical también se puede presentar disfagia por compresión esofágica posterior. La radiología suele ser suficiente para establecer el diagnóstico correcto.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Castañeda S, Román-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1-3.
- Herrero-Beaumont G, Román-Blas JA, Castañeda S, Jiménez SA. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 71-80.
- Hunter DJ. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 801-14.
- Liu R, Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis and clinical features. En: *Biljsma JWJ, editor. Textbook on Rheumatic Diseases EULAR*, 1st ed. London, BMJ Group, 2012; 715-48.
- Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1756-63.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 625-35.

# EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ARTROSIS. TRATAMIENTO. PRONÓSTICO

F.J. BLANCO GARCÍA



## CONTENIDO

### EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ARTROSIS

Cuestionarios y su interpretación

Técnicas de imagen

### TRATAMIENTO

Tratamiento no farmacológico

Tratamiento farmacológico

Tratamiento quirúrgico

Tratamientos en investigación

Valoración de la respuesta terapéutica

### PRONÓSTICO

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ARTROSIS

Es aconsejable que la evaluación del paciente con artrosis incluya la valoración del dolor, la capacidad funcional, la valoración global del paciente y del médico y la valoración radiológica con intervalos de, al menos, 1-2 años o siempre que se considere necesario.

### Cuestionarios y su interpretación

De los cuestionarios utilizados para evaluar la artrosis de rodilla y cadera, los más utilizados son el WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) y el índice de Lesquesne. El WOMAC es un cuestionario auto-cumplimentado de 24 ítems que valora el dolor articular (5 preguntas), la rigidez (2 preguntas) y la pérdida de función (17 preguntas) (anexo 60.1). Las preguntas del WOMAC se suelen responder sobre una escala Likert de 5 puntos o una escala visual analógica (EVA) de 10 cm. El índice funcional de Lequesne fue diseñado para la valoración de la capacidad funcional y el dolor en pacientes con artrosis de cadera y rodilla, con la intención de ayudar a la toma de decisiones acerca de la indicación de cirugía protésica. El índice se compone de 10 ítems que evalúan 3 apartados diferentes: *a*) el dolor (5 ítems); *b*) la máxima distancia que camina (1 ítem), y *c*) las actividades de la vida diaria (4 ítems) (anexo 60.2). Cada uno de los 3 apartados pueden alcanzar un máximo de 8 puntos (en total 24 puntos) reflejando la peor situación posible del paciente. Se ha desarrollado una escala de gravedad: extremadamente grave  $\geq 14$ ; muy grave 11-13; grave 8-10; moderado 5-7, y leve

1-4. Puntuaciones  $> 10$ -12 puntos sugieren la necesidad de tratamiento quirúrgico.

El grado de dolor valorado por el paciente se puede cuantificar utilizando una EVA en formato de escala de Likert (ninguno, leve, moderado, severo y muy severo) o lineal, graduada de 0 a 100 mm. Asimismo, en el caso de la rodilla y cadera se pueden utilizar los índices para valorar dolor que se obtienen del índice de Lequesne o de la escala de WOMAC.

La evaluación global realizada por el enfermo o por el médico se puede cuantificar utilizando una EVA en formato de Likert o lineal graduada de 0-100 mm.

### Técnicas de imagen

El diagnóstico y la graduación de la gravedad de la artrosis de rodilla y cadera se realizan normalmente a partir de los datos clínicos (dolor mecánico) y la imagen radiológica. Los signos clásicos radiológicos son: disminución del espacio articular (*joint space narrowing*, JSN), osteofitos, esclerosis subcondral, quistes y anomalías del contorno óseo (fig. 60.1). El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el desarrollado por Kellegren y Lawrence en 1957 (cuadro 60.1; fig. 60.2). Este índice valora de 0 a 4 la presencia de osteofitos, esclerosis subcondral y JSN. De todos los parámetros radiográficos utilizados, la progresión de la JSN es el que tiene un mayor valor predictivo para la necesidad de cirugía protésica.

La ecografía y la resonancia magnética (RM) son técnicas de imagen que permiten valorar toda la articulación en su conjunto, como un órgano. En general, nos permiten evaluar la presencia de derrame articular, del grosor del cartílago,

## ANEXO 60-1

## Cuestionario WOMAC para artrosis

## Apartado A

*Instrucciones:* las siguientes preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las **caderas y/o rodillas** como consecuencia de su **artrosis**. Para cada situación indique cuánto **DOLOR** ha notado en los **últimos 2 días**. (Por favor, marque su respuesta con una «X».)

**PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?**

- |                                   |         |      |          |       |           |
|-----------------------------------|---------|------|----------|-------|-----------|
| 1. Al andar por un terreno llano: | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 2. Al subir o bajar escaleras:    | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 3. Por la noche en la cama:       | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 4. Al estar sentado o tumbado:    | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 5. Al estar de pie:               | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

## Apartado B

*Instrucciones:* las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque su respuesta con una «X».)

- |   |         |      |          |       |           |
|---|---------|------|----------|-------|-----------|
| 1. ¿Cuánta rigidez nota después de despertares por la mañana?                                     | Ninguna | Poca | Bastante | Mucha | Muchísima |
| 2. ¿Cuánta rigidez nota durante el resto del día después de estar sentado, tumbado o descansando? | Ninguna | Poca | Bastante | Mucha | Muchísima |

## Apartado C

*Instrucciones:* las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque su respuesta con una «X».)

**PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?**

- |   |         |      |          |       |           |
|---|---------|------|----------|-------|-----------|
| 1. Bajar escaleras:                       | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 2. Subir las escaleras:                   | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 3. Levantarse después de estar sentado:   | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 4. Estar de pie:                          | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 5. Agacharse para coger algo del suelo:   | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 6. Andar por un terreno llano:            | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 7. Entrar y salir de un coche:            | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 8. Ir de compras:                         | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 9. Ponerse las medias o los calcetines:   | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 10. Levantarse de la cama:                | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 11. Quitarse las medias o los calcetines: | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 12. Estar tumbado en la cama:             | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 13. Entrar y salir de la ducha/bañera:    | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 14. Estar sentado:                        | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 15. Sentarse y levantarse del retrete:    | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 16. Hacer tareas domésticas pesadas:      | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |
| 17. Hacer tareas domésticas ligeras:      | Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Traducido y adaptado por E. Batlle-Gualda y J. Esteve-Vives.

Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. Rev Esp Reumatol 1999; 26: 38-45.

## ANEXO 60-2

## Índice algofuncional de rodilla de Lequesne

Por favor, marque con un círculo la respuesta que mejor describa su situación actual

## A) DOLOR O MOLESTIAS

## Por la noche en la cama

Ninguno o insignificante	0
Solo al moverse o en ciertas posturas	1
Sin moverse	2

## Duración de la rigidez o dolor por la mañana después de levantarse

1 minuto o menos	0
Más de 1 minuto pero menos de 15 minutos	1
15 minutos o más	2

## Estar de pie durante 30 minutos aumenta el dolor

Dolor al andar	No	0	Sí	1
Ningún dolor		0		
Solo después de andar cierta distancia		1		
Poco después de empezar a andar		2		

## Dolor o molestias al levantarse, después de estar sentado sin la ayuda de los brazos

	No	0	Sí	1
--	----	---	----	---

## B) MÁXIMA DISTANCIA QUE CAMINA

Sin limitación	0
Limitado, pero más de 1 kilómetro	1
Alrededor de 1 kilómetro (aproximadamente 15 minutos)	2
De 500 a 900 metros (aproximadamente de 8 a 15 minutos)	3
De 300 a 500 metros	4
De 100 a 300 metros	5
Menos de 100 metros	6

## Si además utiliza (añadir 1 o 2 puntos)

Un bastón o muletas	+1
Dos bastones o dos muletas	+2

## C) ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Marque un número entre 0 y 2 (0 = fácilmente; 0,5 o 1 o 1,5 = sí, con alguna, bastante o mucha dificultad; 2 = imposible).

¿Puede subir un piso por las escaleras?	( ) (0-2)
¿Puede bajar un piso por las escaleras?	( ) (0-2)
¿Puede ponerse en cuclillas?	( ) (0-2)
¿Puede caminar por un terreno irregular?	( ) (0-2)

Puntuación total (suma de todos los ítems)

meniscos, ligamentos, tendones, médula ósea y la existencia de afectación periarticular. En la práctica clínica rutinaria no se justifica realizar una ecografía o una RM para establecer el diagnóstico de artrosis, pero estas 2 técnicas pueden ser útiles para descartar otras enfermedades asociadas y cada vez más se están encontrando asociaciones entre datos obtenidos con la RM, como el edema de la médula ósea o la extrusión del menisco, y el pronóstico de la artrosis de rodilla.

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la artrosis, que debe ser individualizado y ajustarse a la articulación afectada, son: *a*) controlar el dolor; *b*) mantener la funcionalidad de la articulación, y *c*) reducir al máximo la progresión de la artrosis. La estrategia terapéutica es doble: *a*) tratamientos modificadores del síntoma (farmacológicos o no), que son los que reducen el dolor del paciente, y *b*) tratamientos modificadores de estructura, que son aquellos con capacidad de reducir,

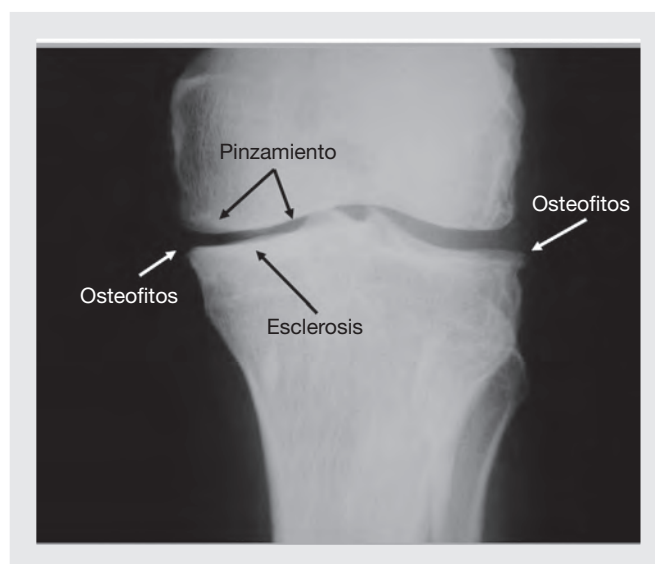
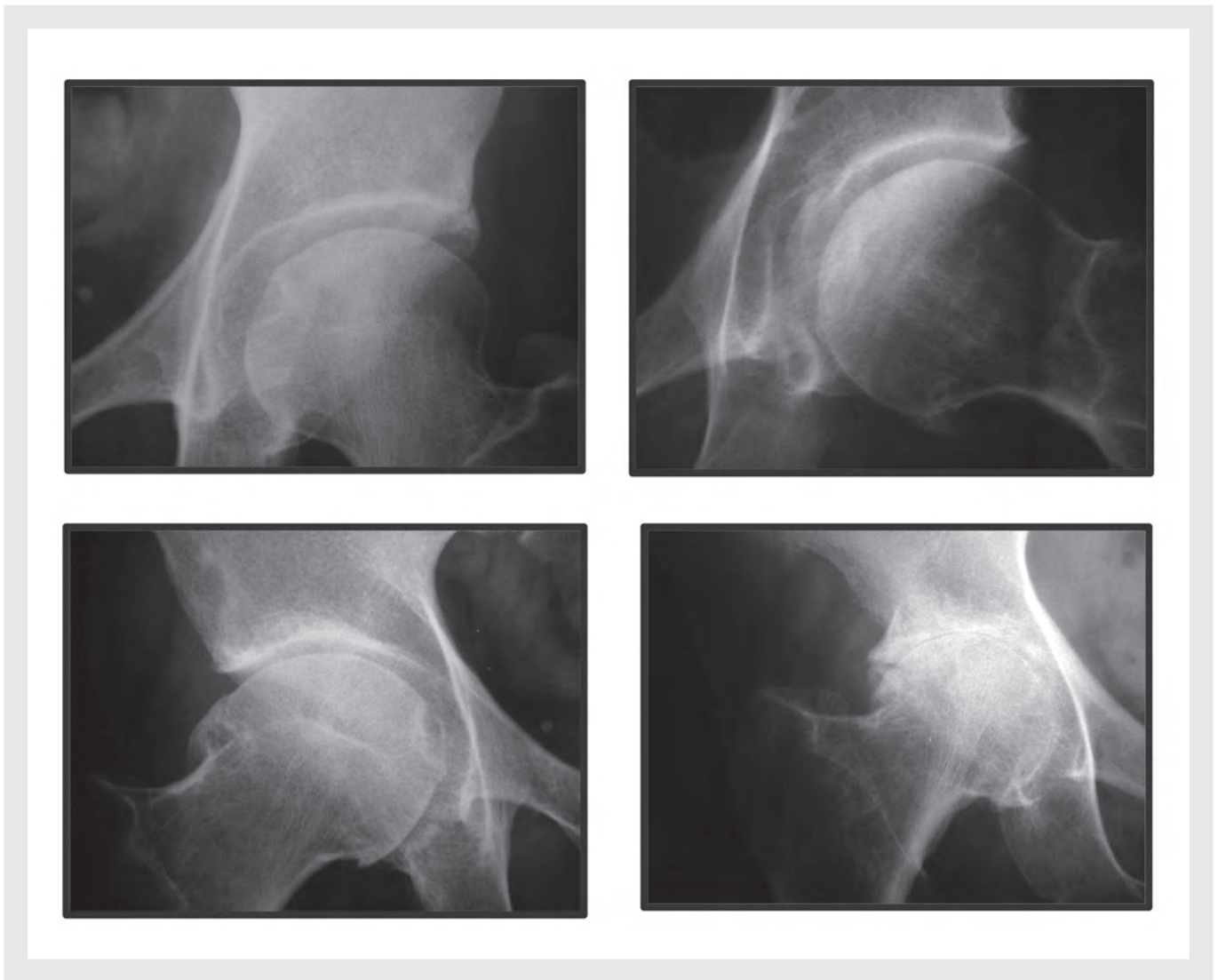


FIGURA 60-1 ■ Signos radiológicos de la artrosis (artrosis de rodilla).



**FIGURA 60-2** ■ Grados de 1 a 4 de la escala Kellgren-Lawrence (K/L) en la artrosis de cadera.

### CUADRO 60-1

#### Graduación de la artrosis (Kellgren y Lawrence)

- Grado I. Posible pinzamiento del espacio articular y posible presencia de osteofitos
- Grado II. Presencia de osteofitos y posible disminución del espacio articular
- Grado III. Osteofitos múltiples moderados, disminución del espacio articular y alguna esclerosis y posible deformidad de los extremos del hueso
- Grado IV. Osteofitos importantes, marcada disminución del espacio articular, esclerosis grave y deformidad de los extremos óseos

El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el desarrollado por Kellgren y Lawrence en 1957 (algoritmo 3). El principal inconveniente de esta escala es la importancia otorgada a los osteofitos frente al escaso valor concedido a la disminución del espacio articular. Por este motivo se han desarrollado otros sistemas (Ahlback, Altman, Spector) que presentan mayor atención a la disminución del espacio articular. Estos sistemas de graduación de la artrosis de rodilla se encuentran actualmente sometidos a estudio. Debido a la importancia que ha adquirido la medición del espacio articular, la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ha establecido las siguientes normas para el estudio radiográfico de la rodilla: radiografía individual anteroposterior de cada rodilla con el paciente en carga y con igual distribución del peso en los 2 pies. La rodilla debe estar levemente flexionada, buscando que el haz de radiación esté centrado en el espacio articular y paralelo a los platillos tibiales\*. En ocasiones es necesario realizar una radiografía de ejes, generalmente para la valoración de alteraciones en la alineación articular

\*Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results of a workshop. Osteoarthritis Cartilage 1996; 4: 217-43.

frenar o revertir la destrucción del cartílago articular y de la articulación.

### Tratamiento no farmacológico

En primer lugar se debe explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad y suscitar en él actitudes positivas. Debe saber que solo excepcionalmente la enfermedad es invalidante y que, aunque no existe un tratamiento curativo, sí que hay técnicas y fármacos capaces de asegurarle una vida comfortable. Se expondrán cuáles son los factores de riesgo que influyen en la presencia y progresión de la artrosis, haciendo especial énfasis sobre los que son susceptibles de modificarse. Se ha demostrado que la disminución del peso en pacientes obesos reduce los síntomas y retarda la destrucción del cartílago articular. El uso del bastón ayuda a mitigar el dolor, permite una vida más activa y reduce el riesgo de caídas. El ejercicio aeróbico incrementa la fuerza muscular y mejora el flujo sanguíneo en la articulación, la nutrición del cartílago y el rango de movilidad. El fortalecimiento de la musculatura próxima a la articulación (el cuádriceps en la rodilla o los abductores y los extensores en la cadera) con ejercicios isométricos es también beneficioso. El empleo de calzado adecuado puede disminuir el dolor de las articulaciones de las extremidades inferiores. En ocasiones se pueden corregir alteraciones de la alineación (*genu varum* o *genu valgum*) incorporando al calzado unas cuñas laterales. El calor y el frío aplicados de diferente forma (diatermia, ultrasonidos, infrarrojos, baños de parafina y almohadillas eléctricas, entre otras) pueden ser útiles para aliviar el dolor. La terapia ocupacional puede desempeñar un papel importante en la educación del paciente.

### Tratamiento farmacológico

#### Fármacos modificadores de los síntomas

En este grupo se incluyen los de acción rápida, como los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y de acción lenta, los llamados SYSADOA (*symtomatic slow action drugs for osteoarthritis*).

**Analgésicos.** Si para controlar el dolor se requiere la utilización de fármacos, la gran mayoría de las guías terapéuticas de la artrosis recomiendan administrar en primer lugar el paracetamol a dosis de 3-4 g/día. Los motivos que justifican esta recomendación son: *a*) el paracetamol a estas dosis es un fármaco eficaz en el control del dolor; aproximadamente un 40% de los pacientes responde a este tratamiento, y *b*) el paracetamol a las dosis recomendadas es un fármaco seguro. Sin embargo, recientes revisiones de los resultados y metaanálisis muestran que el paracetamol tiene un efecto muy pequeño y que su seguridad, incluida la gastrointestinal, no es tan buena como se pensaba inicialmente. Por todo ello se recomienda su uso, pero con precaución y en pacientes sin importante comorbilidad asociada.

Mediante ensayos controlados se está demostrando que los analgésicos opiáceos débiles (tramadol, codeína y dextropropoxifeno) son fármacos eficaces y seguros en el paciente artrósico. Se pueden utilizar solos o asociados al paracetamol.

Durante años se recomendó no utilizarlos en períodos prolongados debido a los efectos secundarios que pueden ocasionar en pacientes de edades avanzadas. Sin embargo, la administración prolongada de tramadol es eficaz y segura en la artrosis de rodilla. Cuando el dolor es resistente a todo el arsenal terapéutico se puede recomendar la utilización de analgésicos opioides mayores, como el fentanilo en parches.

**Antiinflamatorios no esteroideos.** Los AINE se recomiendan como fármacos de segunda línea. No se ha demostrado que un AINE sea mejor que otro para el tratamiento de la artrosis. Tanto la eficacia como la tolerancia a los AINE varían de un paciente a otro. Son fármacos que se asocian con importantes efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales; por este motivo, su empleo debe realizarse con extrema precaución y analizando la situación de cada paciente. En este sentido se recomienda empezar con dosis analgésicas y, si no es suficiente, aumentar a dosis antiinflamatorias. Asimismo se recomienda evitar su uso en pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal y/o cardiovascular. Si fuese necesario administrarlo a pacientes con riesgo elevado de gastropatía asociada a AINE se recomienda utilizar COXIB o AINE asociados a misoprostol o inhibidores de la bomba de protones. Los COXIB han demostrado ser igual de eficaces que los AINE clásicos. Si fuese necesario administrar AINE a un paciente con riesgo de toxicidad cardiovascular, el naproxeno parece que es el que tiene mejor perfil de seguridad cardiovascular. La aplicación local de cremas o geles con AINE (o con capsaicina) constituye una alternativa que ha demostrado ser eficaz, principalmente en la artrosis de rodilla; se recomienda su uso como tratamiento complementario al resto del arsenal terapéutico.

**Antidepresivos.** Como algunos pacientes con artrosis tienen depresión y dolor neuropático se ha estudiado el papel de fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En un ensayo clínico controlado con placebo se demostró que el 65% de los pacientes que tomaron duloxetine presentó una reducción del dolor del 30% comparado con el 44% de los pacientes que tomaron placebo.

**Moduladores del metabolismo óseo.** Se han ensayado varios fármacos de este grupo, con la idea de modular el metabolismo del hueso subcondral y, de esta forma, no solo frenar la progresión de la destrucción articular, sino también mejorar el dolor de los pacientes con artrosis de rodilla o cadera. De todos los fármacos ensayados, recientemente el ranelato de estroncio a la dosis de 2 g/día, además de modificar la estructura de la enfermedad, ha demostrado reducir el dolor de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, su perfil de seguridad en estos momentos es controvertido.

**Fármacos modificadores de síntomas de acción lenta.** Este grupo se caracteriza porque su efecto se inicia tras 2-3 semanas de su administración y persiste de 2 a 6 meses después de su cese (efecto remanente). Forman parte de este grupo terapéutico el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato y el sulfato de glucosamina. Todos ellos cuentan con estudios que demuestran su eficacia para controlar el dolor de la artrosis, principalmente en la artrosis de rodilla.



El ácido hialurónico es un polisacárido formado por una larga cadena de disacáridos (D-glucuronil-D-N-acetilglucosamina). Es un componente natural del cartílago y juega un papel esencial en la viscosidad del líquido sinovial. Además disminuye la síntesis de PGE2 (prostaglandina E2) e iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) por estímulos inflamatorios, incrementa la síntesis de ácido hialurónico endógeno por el tejido sinovial e incrementa los valores de TIMP (6-tionosina monofosfato). Se administra por vía intraarticular (rodilla, cadera o primera articulación metacarpofalángica). La dosis recomendada es de 20 mg una vez a la semana durante 3-5 semanas consecutivas. Actualmente hay varios compuestos comercializados con diferente peso molecular, desde 500 hasta 6.000 kDa. La influencia del peso molecular en la eficacia del fármaco no se conoce totalmente. La tolerancia es buena, solo se han descrito casos aislados de derrame sinovial agudo después de su administración. Sin embargo, un reciente metaanálisis muestra que los estudios clínicos realizados con el ácido hialurónico son de baja calidad científica y que la viscosuplementación está asociada con una pequeña reducción del dolor, que clínicamente podría ser poco relevante.

El condroitín-sulfato es un proteoglicano con diferentes efectos biológicos demostrados en estudios in vitro. Disminuye la síntesis de MMP (colagenasa, elastasa) y del NO e incrementa los valores del ácido hialurónico endógeno y de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral a dosis de 800-1.200 mg/día. Hay varios estudios que han demostrado su eficacia en el tratamiento de las artrosis de rodilla, cadera y manos. La actual controversia con este fármaco se centra en si el tamaño del efecto (ES 0,23) es clínicamente relevante. Su tolerancia es buena.

La glucosamina es un aminomonosacárido necesario para la síntesis de los glucosaminoglucanos, los cuales forman parte de la matriz extracelular del cartílago articular. Los efectos biológicos del sulfato de glucosamina descritos en modelos in vitro son la inhibición de la síntesis de la colagenasa-1, de la agrecanasa y de la fosfolipasa A2. Además es capaz de estimular la síntesis de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral a dosis de 1.500 mg/día. Hay varios estudios que demuestran su capacidad para reducir el dolor en comparación con el placebo, principalmente en la artrosis de rodilla. Sin embargo, también hay estudios que no han confirmado esta eficacia. Probablemente, la explicación a esta discrepancia se encuentre en la diferente metodología utilizada en ambos grupos de trabajos. Es un fármaco con una buena tolerancia.

**Glucocorticoides.** La administración por vía sistémica no está indicada. Sin embargo, la infiltración de glucocorticoides (de larga duración) intraarticular es una opción terapéutica que ha demostrado ser eficaz en la artrosis de rodilla. Durante años se dudó del posible daño que los glucocorticoides podrían ocasionar al cartílago articular. Actualmente existe evidencia de que no son perjudiciales. Se recomienda la infiltración de glucocorticoides en los siguientes casos: *a*) en el tratamiento de la sinovitis aguda que, en ocasiones, presentan los pacientes en algún momento de la evolución de la artrosis; *b*) en los

pacientes que están en espera de cirugía; *c*) en estadios tardíos de la enfermedad, cuando son pocas las opciones terapéuticas que quedan por utilizar, y *d*) en pacientes diagnosticados de artrosis con derrame sinovial a los que se les realiza una artrocentesis diagnóstica y/o terapéutica.

### **Fármacos modificadores de la estructura**

También se denominan DMOAD (*disease modifying osteoarthritis drugs*). Son aquellos capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. En modelos in vitro o en modelos animales, el ácido hialurónico, el ranelato de estroncio, el condroitín-sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosamina han demostrado capacidad de preservar la destrucción del cartílago. También hay estudios que sugieren que el sulfato de glucosamina, el ranelato de estroncio y el condroitín-sulfato frenan la pérdida progresiva del espacio articular del compartimiento tibiofemoral medial de la rodilla cuantificado por radiología. Asimismo hay evidencias científicas de que la diacereína frena la pérdida progresiva del espacio articular en la artrosis de cadera. Sin embargo, actualmente no existe ningún fármaco aprobado en España ni en otros países europeos para la artrosis con la indicación de fármaco modificador de la estructura.

### **Tratamiento quirúrgico**

En este apartado se incluye el lavado articular, las osteotomías correctoras y las prótesis articulares. El lavado articular se puede realizar con artroscopia o con aguja. El objetivo de este tratamiento es hacer desaparecer adhesiones intraarticulares, movilizar fragmentos de tejido cartilaginoso y citocinas con capacidad para inducir y cronificar la inflamación sinovial. Aunque existe controversia en cuanto a su eficacia, en ocasiones se indica como paso previo a la cirugía protésica. Las osteotomías correctoras se realizan generalmente en pacientes menores de 65 años, en las fases sintomáticas iniciales de la artrosis de rodilla y cuando hay alteraciones de la alineación (*genu varum* o *valgum*). El objetivo es corregir la alteración, de forma que se equilibren las fuerzas de carga y se consiga con éxito reducir el dolor y probablemente la progresión de la artrosis. La sustitución articular con una prótesis total ofrece resultados satisfactorios para suprimir el dolor y permitir la movilidad articular. Las principales indicaciones para el recambio protésico son el dolor refractario y el trastorno funcional grave de la articulación. Es aconsejable que el paciente sea mayor de 65 años.

### **Tratamientos en investigación**

El mejor conocimiento de la patogénesis de la artrosis está permitiendo que aparezcan nuevas dianas terapéuticas, nuevas moléculas y tratamientos para aliviar el dolor y frenar la progresión de la artrosis. Una de las terapias que está demostrando buenos resultados en el control del dolor son los anticuerpos dirigidos a bloquear al factor de crecimiento neurogénico (anti-NGF). Otro grupo de fármacos con resultados esperanzadores va dirigido frente a los factores de diferenciación celular Runx-1 y Runx-2, para estimular la condrogénesis

en las células mesenquimales que se encuentran en la membrana sinovial y en el cartílago. La administración intraarticular de factores de crecimiento como el FGF-18, la BMP-7 o anticuerpos que bloquean a la IL-1 (canakinumab), representa otro grupo de moléculas con altas posibilidades terapéuticas. El uso de células madre intraarticular y de plasma rico en plaquetas es otra de las áreas con resultados prometedores en las primeras fases de la investigación, pero que todavía necesita más estudios para que se pueda utilizar en la práctica clínica rutinaria.

### Valoración de la respuesta terapéutica

Para valorar la respuesta al tratamiento del paciente con artrosis, el OARSI inicialmente desarrolló unos criterios en los que se evalúa el grado de dolor, el estado funcional de la articulación y el estado global del paciente. Asimismo, para el cálculo del punto de corte que define respuesta propuso varias opciones que tienen en cuenta la localización de la artrosis (cadera, rodilla), el tipo de medicamento utilizado y la vía de administración. Esta metodología es compleja y poco práctica, por lo que posteriormente el OARSI-OMERACT estableció un nuevo modelo. En este modelo se define respuesta como un cambio  $\geq 50\%$  en el dolor o la función, con un cambio absoluto  $\geq 20$ . En el supuesto de que no se cumpliera este criterio, entonces se considera la alternativa de mejoría en al menos 2 de los 3 siguientes puntos: mejoría  $\geq 20\%$  en el dolor, con cambio absoluto  $\geq 10$ ; mejoría  $\geq 20\%$  en la función articular, con cambio absoluto  $\geq 10$ , y mejoría  $\geq 20\%$  en la valoración global del paciente, con cambio absoluto  $\geq 10\%$  (fig. 60.3). Otra forma de evaluar la respuesta, sencilla y práctica es la de calcular la respuesta WOMAC 20/50/70, a semejanza del ACR 20/50/70.

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la artrosis se caracteriza principalmente por su progresión y la rapidez de esta progresión, que obligan a tratar al paciente con cirugía protésica. Aunque en la búsqueda de factores pronóstico de artrosis existen resultados controvertidos, cada vez la lista de estos factores se va perfilando mejor.

Por tratarse de una enfermedad asociada al envejecimiento, la edad está considerada como un factor de mal pronóstico en la artrosis de rodilla. El sexo y la menopausia como factores pronóstico de progresión en la artrosis muestran cierta disparidad, hay trabajos a favor y en contra. La raza también se ha descrito como un factor que influye en la progresión de la artrosis. Varios autores han encontrado que los pacientes afroamericanos presentaban un riesgo 3 veces mayor de desarrollar osteofitos y JSN que los pacientes de otras razas, mayoritariamente caucásica, durante un período de seguimiento de 30 meses.

También existe una clara asociación estadística entre un índice de masa corporal elevado y la artrosis de rodilla, tanto desde el punto de vista de la incidencia como de la progresión. Sin embargo, no sucede lo mismo para la artrosis de cadera.

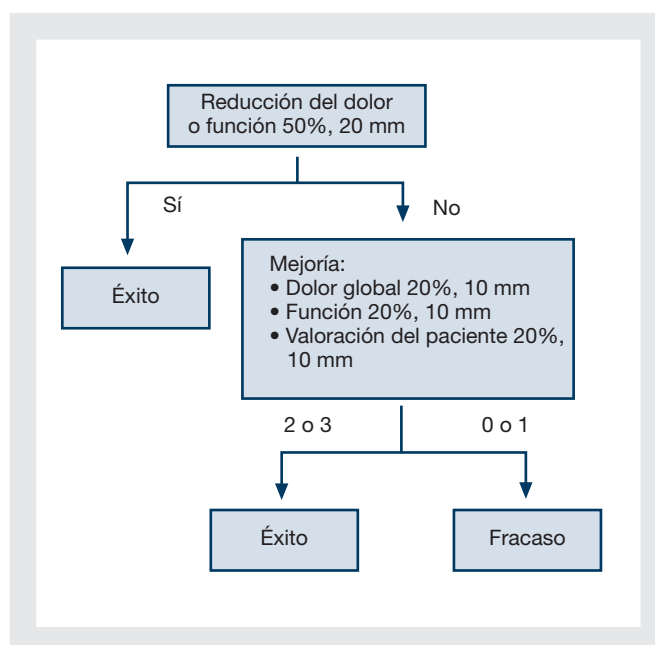


FIGURA 60-3 ■ Modelo de evaluación de respuesta terapéutica en la artrosis según los criterios OARSI-OMERACT.

El alineamiento de las rodillas aparece como factor pronóstico en la progresión de artrosis de rodilla en cualquiera de sus formas, *varus* o *valgus*, siendo esta asociación más grande en las personas con sobrepeso y obesas.

Los biomarcadores pronósticos presentan gran interés desde el punto de vista de la aplicación clínica, puesto que permiten clasificar a los pacientes en diferentes grupos en función de su tasa de progresión. Se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el gen de la asporina (ASPN) y la progresión de la artrosis de manos en un estudio de 6 años de seguimiento. Esta asociación tiene lugar entre los portadores del alelo C del polimorfismo rs13301537 presente en el gen, que presentan una mayor frecuencia en el grupo de progresión. Estos muestran unas variaciones medias mayores en la reducción del espacio articular y los osteofitos que los portadores del alelo homocigoto mayoritario. En relación con la búsqueda de biomarcadores proteicos que intervengan en la progresión de la artrosis, hay trabajos recientes que encuentran una relación entre los valores de proteína oligomérica de matriz de cartílago (COMP), el agregano y el procolágeno tipo I N-propéptido (PINP) medidos en suero y los telopéptidos urinarios C-terminal de colágeno II (uCTX-II), con la progresión hacia artrosis de rodilla. Así relacionaron una mayor concentración de COMP en suero con un aumento en el grado radiológico Kellgren-Lawrence (K/L), mientras que una mayor concentración de agregano se relaciona con una menor destrucción de cartílago y una menor JSN.

Entre los factores radiológicos que presentan mayor relevancia en la progresión de la artrosis de rodilla se encuentran la JSN, el grosor del espacio articular, el grado radiológico

K/L, los osteofitos y la condrocalcinosis. La pérdida en el grosor de cartílago en las zonas central y medial de la rodilla medida mediante RM se asocia con la progresión en la patología artrósica a los 4 años. El índice T2 TIC es un biomarcador del empeoramiento en el índice WOMAC de los pacientes con artrosis de rodilla, con un grado de precisión en su predicción situado entre el 71 y el 76%. Otras variables identificadas por RM asociadas con el pronóstico de la artrosis son el daño en los meniscos y el desplazamiento de su posición natural. Las imágenes de RM permiten detectar lesiones en la médula ósea de la rodilla, que se relacionan con la pérdida de cartílago. Dos estudios longitudinales muestran que las lesiones en la médula ósea asociadas a la progresión en la artrosis de rodilla como factor de riesgo en la pérdida de volumen de cartílago durante un período de seguimiento de 2 años, además de la severidad en las lesiones, también se asocian con la progresión a prótesis en un período de seguimiento de 4 años.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alonso A, Ballina FJ, Batlle E, Benito P, Blanco FJ, Caracuel MA et al. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin* 2005; 1: 38-48.
- Bierma-Zeinstra SM, Koes BW. Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 78-85.
- Eckstein F, Kwoh CK, Boudreau RM, Wang Z, Hannon MJ, Cotofana S et al. Quantitative MRI measures of cartilage predict knee replacement: a case-control study from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 707-14.
- Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Ding Y, Lane KA, Buckwalter KA. Risk factors for early radiographic changes of tibiofemoral osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 394-9.
- Naredo E. Ecografía del aparato locomotor. En: *ManuAl SER de las enfermedades reumáticas*. Sociedad Española Reumatología, editor. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2004; 77-81.
- Pham T, Van der Heide D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 389-99.

# Sección 12 Artropatías microcristalinas

EDITOR - JULIO MEDINA LUEZAS

## S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

**61** GOTA

**62** ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO Y OTRAS  
ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS



## GOTA

F. PÉREZ RUIZ

## CONTENIDO

## DEFINICIONES: HIPERURICEMIA Y GOTA

## ETIOPATOGENIA

## EPIDEMIOLOGÍA

## FISIOPATOLOGÍA

Formación de los cristales de urato monosódico

Inflamación aguda

Inflamación crónica

## CLÍNICA

Manifestaciones clínicas agudas

Manifestaciones clínicas persistentes

## DIAGNÓSTICO

Nosológico

Etiopatológico

De la patología asociada

Diferencial

## TRATAMIENTO

Indicaciones

Tratamiento reductor de la uricemia

Prevención de los episodios de inflamación aguda

Tratamiento de los episodios de inflamación aguda

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

**DEFINICIONES: HIPERURICEMIA Y GOTA**

El término hiperuricemia admite 2 acepciones. La epidemiológica es la concentración de urato en plasma superior al límite superior de la “normalidad” de la distribución de uricemia en los sexos. Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico, con claros impactos prácticos diagnóstico y terapéutico, *hiperuricemia es la concentración de urato en plasma por encima del punto de saturación del urato*, cuando puede producirse la nucleación de cristales de urato monosódico (UMS). Esta concentración se sitúa cercana a 6,8 mg/dl (0,40 mmol/l) o, por redondeo, en 7 mg/dl (0,42 mmol/l).

Entendemos por *gota* el depósito (nucleación y agregación) de cristales de UMS en los tejidos, más frecuentemente en los del sistema musculoesquelético, que puede inducir tanto manifestaciones clínicas agudas o *episodios de inflamación aguda* (EIA) como *manifestaciones clínicas persistentes* o crónicas. Es muy importante resaltar el concepto de gota como enfermedad crónica por depósito, independientemente de la existencia o no de manifestaciones clínicas en un momento determinado. Por ello rechazamos la nomenclatura academicista, por inducir a confusión, que incluye “gota aguda”, “gota crónica” o “gota inter-

crítica”: las manifestaciones agudas y crónicas pueden coexistir, así como observarse manifestaciones crónicas en la exploración, que no son percibidas por el paciente.

Por último se debe resaltar que la gota es una enfermedad curable: el objetivo final del tratamiento es la completa y definitiva desaparición de los depósitos tisulares de UMS.

**ETIOPATOGENIA**

La gota se clasifica según el mecanismo que induce la hiperuricemia: hiperproducción, hipoexcreción renal e hipoexcreción intestinal (cuadro 61.1). La hipoexcreción renal de ácido úrico, primaria o secundaria, supone hasta el 90% de la causa de hiperuricemia en pacientes con gota. La reciente descripción de hipoexcreción intestinal asociada a polimorfismos del gen ABCG explica un porcentaje importante de pacientes previamente clasificados (falsamente) como hiperproductores.

**EPIDEMIOLOGÍA**

La gota es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente en varones adultos y en mujeres posmenopáusicas.

**CUADRO 61-1****Causas de hiperuricemia****Hiperuricemia primaria**

- Con hiperproducción de ácido úrico (< 10% todas las formas primarias)
  - Déficit de fosofructoaldolasa
  - Déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa
    - Parcial (síndrome de Seegmiller-Kelley)
    - Completo (síndrome de Lesch-Nyhan)
  - Hiperactividad de fosforribosil-pirofosfato-sintetasa
  - Glucogenosis (I, III, V y VII)
- Con hipoexcreción de ácido úrico (> 90% de todas las formas primarias)
  - Renal
    - Polimorfismos de los genes de los transportadores tubulares (URAT1, Glut9)
    - Nefropatía familiar con hiperuricemia (mutaciones del gen de la uromodulina)
  - Intestinal
    - Polimorfismos del gen ABCG2

**Hiperuricemia secundaria**

- Con hiperproducción de úrico
- Origen exógeno (nutricionales)
  - Dieta con aporte excesivo de etanol, purinas o calorías
  - 3. Asociado a enfermedades que cursan con aumento del recambio celular
    - Psoriasis extensa/grave
    - Enfermedades linfo/mieloproliferativas agudas o crónicas
    - Anemias hemolíticas crónicas
- Con hipoexcreción de úrico
- Secundaria a fármacos
  - Diuréticos
  - Ciclosporina e inhibidores de la calcineurina
  - Didanosina, ritonavir
- Secundaria a enfermedad renal
  - Enfermedad renal crónica
  - Contracción crónica de volumen
- Miscelánea
  - Resistencia periférica a la insulina
  - Dieta con excesivo aporte de fructosa
  - Hipotiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
  - Cetosis o situaciones cetogénicas

En cursiva, las causas asociadas a gota.

Su prevalencia es mayor en países desarrollados, donde la longevidad, la accesibilidad a medicamentos y los hábitos dietéticos han llevado la prevalencia de la gota hasta el 1% de la población adulta y hasta el 5% de los varones mayores de 65 años.

La gota se ha asociado recientemente a un aumento del riesgo cardiovascular y de la tasa de mortalidad, mayoritariamente por acontecimientos cardiovasculares y de forma independiente respecto de los valores de uricemia.

**FISIOPATOLOGÍA****Formación de los cristales de urato monosódico**

La hiperuricemia prolongada induce la nucleación de cristales de UMS en los tejidos. La formación de cristales de UMS



**FIGURA 61-1** ■ Depósito tofáceo periarticular extenso en articulaciones interfalángicas de las manos, simulando nódulos artrósicos (nódulos de Heberden). ©FPerezRuiz2013, con permiso.

se comporta como una ecuación dependiente del tiempo de exposición a la hiperuricemia y del valor de hiperuricemia. Ciertos factores tisulares locales de origen genético o adquirido (como los cambios asociados a la artrosis) pueden tener un factor facilitador.

Los cristales se nuclean más frecuentemente en la superficie del cartílago hialino, en las fibras tendoligamentarias y en el tejido celular subcutáneo. La agregación macroscópica de cristales de UMS se conoce como tofo (fig. 61.1). La detección de tofos en la exploración clínica muestra solo la “punta del iceberg” del depósito; estos, también se pueden detectar en las estructuras osteomusculares de forma más precoz y sensible mediante técnicas de imagen como la ecografía de alta resolución, la tomografía computarizada de doble energía y la resonancia magnética.

**Inflamación aguda**

Si los cristales de UMS se liberan desde su depósito al espacio sinovial son aclarados por células mononucleares residentes en la membrana sinovial con capacidad de fagocitosis. Los cristales de UMS son potentes estímulos del inflammasoma (NALP3) y la interleucina-1 (IL-1), que es la principal mediadora de inflamación, tanto aguda como crónica. Los monocitos primados con cristales de UMS se diferencian y pueden desencadenar, ante una nueva exposición a cristales de UMS, una reacción inflamatoria aguda con intenso reclutamiento de neutrófilos. El proceso de inflamación aguda suele autorregularse, y este proceso está mediado también por los monocitos a través de la secreción de TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta).

**Inflamación crónica**

La persistencia de los cristales de urato en los tejidos induce, ya desde las fases iniciales de depósito, un proceso de inflamación granulomatosa crónica “por cuerpo extraño” y la acti-

vacación de la osteoclastogénesis, que finalmente derivan en la lesión de las estructuras osteoarticulares.

## CLÍNICA

### Manifestaciones clínicas agudas

Los EIA de las estructuras articulares y periarticulares son el paradigma de inflamación clínica, afectan más frecuentemente a estructuras sinoviales (artritis, bursitis) o tendinosas y pueden asociarse a signos y síntomas sistémicos de inflamación (malestar general, fiebre).

Casi la mitad de los pacientes presenta su primer EIA en la primera articulación metatarsofalángica, que llega a verse afectada hasta en el 80% de los pacientes no tratados adecuadamente. Las articulaciones de la extremidad inferior se afectan más frecuentemente que las de la superior y las distales (donde puede apreciarse eritema) más frecuentemente que las proximales. Aunque los EIA suelen mostrar inicialmente una distribución monoarticular, en pacientes sin tratamiento adecuado pueden llegar a afectar varias articulaciones simultáneamente. Los EAI suelen ceder de forma espontánea y con mayor rapidez si se realiza tratamiento antiinflamatorio.

### Manifestaciones clínicas persistentes

La persistencia de hiperuricemia conduce al acúmulo progresivo de cristales de UMS y a la aparición de depósitos toféaceos, que en la exploración física se objetivan como nódulos subcutáneos, bursales, tendinosos o periarticulares. Los pacientes no tratados, o con hiperuricemia persistente, desarrollan lesiones osteoarticulares apreciables en radiografía simple de forma linealmente progresiva, que llegan al 75% en el plazo de 20 años. La reacción inflamatoria crónica y las lesiones estructurales asociadas a la persistencia de depósitos de UMS en las estructuras osteomusculares desembocan en manifestaciones clínicas persistentes: dolor, limitación de la movilidad articular y pérdida de función, todas ellas asociadas a una disminución de calidad de vida percibida por el paciente.

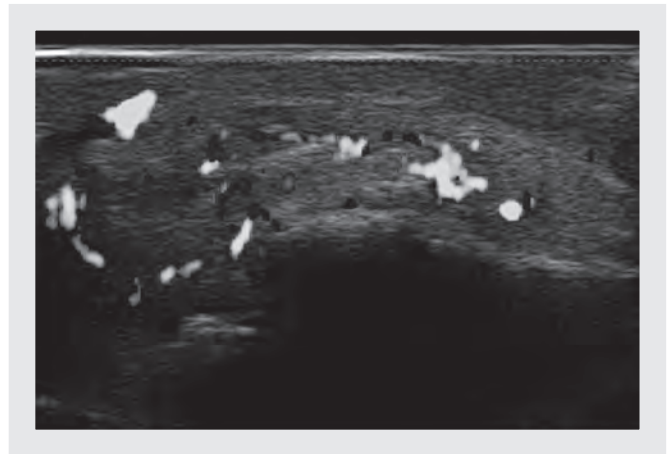
## DIAGNÓSTICO

### Nosológico

El patrón oro del diagnóstico de gota es la demostración del depósito de cristales de UMS en los tejidos. Las técnicas de imagen pueden ser útiles, especialmente si los hallazgos son muy específicos. En presencia de manifestaciones clínicas agudas típicas, la concordancia con el diagnóstico por patrón oro es aceptable, aunque no absoluta.

### Microscopia

La microscopia óptica permite la observación de cristales en el líquido sinovial entre el 90 y 100% de los pacientes con gota en muestras obtenidas en los EIA y en hasta el 80% de



**FIGURA 61-2** ■ Imagen de ecografía articular en una paciente sin síntomas, en la que se muestra un extenso depósito rodeado de un halo de intensa señal power-Doppler demostrativa de inflamación crónica. ©FPerezRuiz2013, con permiso.

las muestras de líquido sinovial obtenidas de articulaciones previamente afectadas. La punción-aspiración de nódulos sospechosos de ser tofos (subcutáneos mediante punción directa o profundos mediante punción con guía ecográfica) puede aportar muestras adecuadas para la microscopia.

Los cristales de UMS muestran una morfología acicular o de paralelepípedo de longitud variable y el empleo de luz polarizada puede facilitar su detección. Un compensador rojo permite su diferenciación de los cristales de pirofosfato cálcico, por la diferente elongación (cambio en su color respecto al rojo).

### Técnicas de imagen

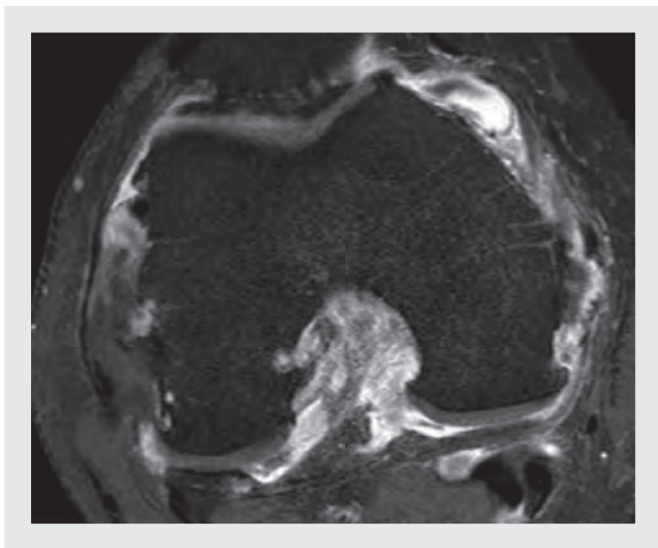
Las técnicas de imagen pueden ser de utilidad, tanto para la demostración del depósito tisular de urato, especialmente en localizaciones de difícil acceso, como para la valoración de la extensión del depósito y objetivar sus cambios durante el seguimiento del tratamiento reductor de la uricemia.

La *radiología simple* es poco sensible al inicio de la enfermedad, si bien en casos evolucionados puede mostrar hallazgos característicos. La *ecografía de alta resolución* puede mostrar hallazgos muy específicos, como el signo de doble contorno en la superficie del cartílago articular y los depósitos articulares hiperecoicos; asimismo permite evaluar la presencia de inflamación crónica (fig. 61.2). La *tomografía de doble energía* muestra hallazgos muy específicos para demostrar el depósito de cristales de UMS, al contrario que la resonancia magnética, pero esta última permite además evaluar la presencia de inflamación y lesiones, asociadas o derivadas, en las estructuras osteoarticulares (fig. 61.3). La prescripción de técnicas de diagnóstico por imagen debe realizarse de forma individualizada y las más sofisticadas solo en casos seleccionados con criterio clínico.

### Clínica

La presencia de artritis aguda recurrente, asimétrica, en miembros inferiores, autolimitada o con buena respuesta a antiinflamatorios, y especialmente si afecta a la primera articulación





**FIGURA 61-3** ■ Imagen de resonancia magnética (secuencia T2 con gadolinio), que muestra extensos depósitos en cóndilos, asociados a erosiones óseas, e intenso resalte de la sinovial, en un paciente asintomático tras su primer episodio de inflamación aguda. ©FPerezRuiz2013, con permiso.

metatarsfalángica del pie (podagra), muestra una aceptable concordancia diagnóstica con el patrón oro. Esta concordancia diagnóstica se reduce muy significativamente en pacientes con manifestaciones o localizaciones atípicas, más frecuentes en gota con larga evolución y en pacientes con comorbilidades y tratamientos asociados, especialmente los glucocorticoides.

### Etiopatológico

La evaluación de la excreción renal de ácido úrico puede permitir clasificar a los pacientes en 2 grandes grupos etiopatogénicos: excreción renal ineficiente y excreción renal eficiente, agrupando este último los casos con hiperproducción y los casos con hipoexcreción intestinal. El aclaramiento de úrico (con muestras de orina largas) y la excreción fraccionada (con muestra de orina espontánea) son los más útiles en la práctica clínica, si bien la última no es aplicable a pacientes con filtrado glomerular bajo.

### De la patología asociada

Se recomienda realizar una valoración de las comorbilidades asociadas más frecuentemente a la gota como son la obesidad, la hiperlipidemia, la hipertensión, la diabetes y la enfermedad renal crónica, ya que tienen un importante impacto en la salud general del paciente.

### Diferencial

El diagnóstico diferencial de la gota debe establecerse al inicio con causas de artritis aguda intermitente y asimétrica y en miembros inferiores, especialmente las espondiloartropatías seronegativas y la artritis por pirofosfato. La sospecha de artritis infecciosa es el principal motivo de ingreso hospitalario en pacientes con gota.

En fases posteriores de la enfermedad no tratada puede manifestarse de forma poliarticular, simétrica, con afectación de articulaciones de la extremidad superior y nódulos subcutáneos, llegando a remedar a la artritis reumatoide.

## TRATAMIENTO

### Indicaciones

Se debe prescribir tratamiento reductor de la uricemia a todo paciente con gota confirmada, si bien no todos requerirán la utilización de medicamentos reductores de la uricemia. El principal objetivo del tratamiento es la reducción de la uricemia hasta un valor que permita la disolución de los cristales de UMS. Al inicio del tratamiento reductor de la uricemia es recomendable asociar temporalmente medidas para evitar la recurrencia de los EIA; de aparecer, estos deben tratarse de forma precoz, efectiva y segura.

### Tratamiento reductor de la uricemia

El objetivo del tratamiento reductor de la uricemia es conseguir la total y definitiva desaparición de los depósitos titulares de urato. Consta de 2 fases: *a*) una inicial, para conseguir la desaparición de los depósitos tisulares (curativa), y *b*) una posterior, para evitar la formación de nuevos depósitos (de prevención). Se recomienda mantener una uricemia estable al menos  $< 6$  mg/dl (0,36 mmol/l) de forma general, si bien en pacientes con depósitos extensos la recomendación es mantener valores de uricemia al menos  $< 5$  mg/dl (0,30 mmol/l).

La consecución de una uricemia adecuada a la diana terapéutica, de forma estable y a largo plazo, se asocia a una regresiva disminución y desaparición de los depósitos y las manifestaciones clínicas (fig. 61.4). Una vez que todos los depósitos han desaparecido, el nivel diana de uricemia debe mantenerse a largo plazo, al menos por debajo del punto de saturación del urato.

### Medidas generales para la reducción de la uricemia

Incluyen la reducción lentamente progresiva del sobrepeso, si procediera, así como la implementación de hábitos dietéticos que excluyan excesos de proteínas animales, azúcares refinados y etanol, fomentando el consumo de legumbres, vegetales y azúcares complejos, con un aporte normocalórico. Aunque estas medidas tendrán sin duda una gran relevancia en la salud de los pacientes, su impacto en los valores de uricemia no es globalmente importante, si bien lo puede ser en algunos pacientes concretos.

La sustitución, de ser factible, de medicamentos que inducen hiperuricemia (como los diuréticos) por otros que no tengan este efecto debe ser evaluada de forma minuciosa y personalizada.

### Medicamentos reductores de la uricemia

La educación del paciente contribuirá a facilitar la cumplimentación: los síntomas pueden persistir al inicio del tratamiento a pesar de que un excelente control de la uricemia y



**FIGURA 61-4** ■ Reducción de los depósitos subcutáneos mediante tratamiento reductor de la uricemia intensivo, con diana terapéutica < 4 mg/dl, entre 2002 y 2005. ©FPerezRuiz2013, con permiso.

la desaparición de los síntomas no implica necesariamente la completa desaparición de los depósitos, debiendo prolongarse más allá de la desaparición de los síntomas.

Los medicamentos reductores de la uricemia (MRU) se indican cuando no se controla el valor de uricemia por debajo de los valores recomendados (uricemia terapéutica diana) con las medidas generales, si procedieran, y los pacientes presentan, siguiendo las más recientes guías del American College of Rheumatology (ACR), 2 EIA al año (o 1 con filtrado glomerular < 90 ml/min o litiasis), tofos subcutáneos o articulares (mediante técnicas de imagen), o lesiones estructurales establecidas.

Al iniciar tratamiento con MRU se recomienda: *a*) iniciar la toma del medicamento a dosis bajas, con el fin de evitar una reducción brusca de la uricemia, y escalar la dosis prescrita cada 2-4 semanas, si fuera preciso, hasta alcanzar un control adecuado de la uricemia; *b*) prescribir tratamiento para la prevención de los EIA, y *c*) evitar la suspensión del MRU durante los EIA que puedan producirse.

Los MRU disponibles en el momento actual en España son el alopurinol y el febuxostat (inhibidores de la xantino-oxidasa y la xantino-oxidoreductasa [XOR], respectivamente, la benzobromarona y, recientemente, la pegloticasa (uricase pegilada), aprobada en el año 2013 por la European Medicines Agency (EMA).

El alopurinol es un profármaco administrado por la vía oral, cuyo metabolito activo, el oxipurinol, inhibe la isoforma reducida de la enzima XOR. Se elimina por la vía renal, mayoritariamente como metabolito activo, por lo que su dosis máxima debe corregirse a la baja en pacientes con disminución de la función renal. Sus presentaciones son comprimidos de 100

y de 300 mg. Las dosis aprobadas en ficha técnica (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [AEMPS], actualización 2013) en pacientes con función renal normal son de 100 a 200 mg/día en casos leves, de 300 a 600 mg/día en casos moderados y de 700 a 900 mg/día en casos graves. Su eficacia se estima cercana a una reducción de 1 mg/dl de la uricemia por cada 100 mg/día. Se ha observado una menor tasa de acontecimientos adversos con dosis iniciales < 1,5 mg/día por cada mililitro de filtrado glomerular y dosis máximas no superiores a 6 mg/día por mililitro de filtrado glomerular. En el caso de requerirse dosis > 300 mg/día se puede fraccionar la dosis en 2 tomas. Los acontecimientos adversos (AA) son infrecuentes (5-10% de suspensiones), generalmente erupciones cutáneas o elevación de enzimas hepáticas, más frecuente esta última en presencia de consumo habitual de etanol. Entre los AA graves, que aparecen generalmente en los primeros meses de tratamiento, se ha descrito SCAR (*severe cutaneous adverse reactions*, incluyendo la epidermólisis y el síndrome de Stevens-Johnson) y DRESS (*drug related eosinophilia with systemic symptoms*), todos ellos muy infrecuentes, pero que pueden cursar con afectación de múltiples órganos y elevada mortalidad. Estos AA graves se han asociado al empleo de dosis iniciales desproporcionadamente elevadas para el grado de filtrado glomerular y a la presencia de haplotipo *HLA-B\*5801*, si bien no se recomienda la tipificación del HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) de forma sistemática, salvo en poblaciones con alta prevalencia del haplotipo (orientales y mediterráneas).

El febuxostat es un inhibidor selectivo de las 2 isoformas (oxidada y reducida) de la XOR, con un efecto reductor de la uricemia potente, lineal y dependiente de la dosis. En la

UE, las presentaciones son comprimidos no fraccionables de 80 y 120 mg, que se administran 1 vez al día por vía oral. Su farmacocinética no se modifica significativamente con reducciones leves/moderadas del filtrado glomerular (ERC grados 2-3) o leves de la función hepática (Child-A), por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos casos. La dosis más baja registrada (80 mg/día) reduce la uricemia una media de 4-5 mg/dl respecto a la basal; en el caso de no conseguirse una uricemia diana (< 6 mg/dl) tras, al menos, 2 semanas de exposición bien cumplimentada al medicamento puede elevarse la dosis a 120 mg/día. Febuxostat no se recomienda, hasta disponer de más ensayos de seguridad, en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.

La benzobromarona es un medicamento con potente efecto reductor de la uricemia por inhibición de la reabsorción tubular de ácido úrico. Se indica en pacientes con excreción renal ineficiente. Se presenta como comprimidos de 100 mg, variando la dosis requerida entre los 50 (dosis inicial) y los 200 mg al día (dosis máxima aprobada). Tras su administración por vía oral se metaboliza y excreta por vía hepática y es eficaz incluso en pacientes con insuficiencia renal moderada (ERC grados 3-4). En España, sus indicaciones están limitadas a gota poliarticular o tofácea con fracaso o intolerancia al alopurinol y su prescripción restringida para especialistas en nefrología y reumatología, por riesgo de aparición de toxicidad hepática grave. Requiere una estrecha monitorización de las pruebas de función hepática.

La pegloticasa es una uricasa recombinante pegilada que se administra por vía intravenosa y que induce una drástica reducción de la uricemia. Las dosis aprobadas por la EMA y la Food and Drugs Administration son de 8 mg cada 2 semanas. Las reacciones perfusionales no son infrecuentes y su aparición se asocia a una ausencia de la respuesta en la reducción de la uricemia o a la pérdida de esta; por ello se recomienda suspender el tratamiento si los valores de uricemia el día previo a la perfusión superan el valor de 6 mg/dl.

### Prevención de los episodios de inflamación aguda

Se recomienda prescribir tratamiento para la prevención, salvo contraindicación o intolerancia, al inicio del tratamiento con MRU. El tiempo de prescripción es al menos de 6 meses, si bien el ACR recomienda al menos 6 meses y al menos 3 meses sin EIA antes de su retirada. El paciente debe ser instruido en el sentido de que pueden aparecer EAI en el 50% de los casos, a pesar de un buen control de la uricemia y una prevención adecuada.

La *colchicina* es el único medicamento con indicación aprobada por la AEMPS, en dosis de 1 mg/día en pacientes con función renal normal o insuficiencia leve: ERC grados 1-2 (filtrado glomerular > 60 ml/min); en ERC grado 3 la dosis debe reducirse en un 50%, y está contraindicada (AEMPS, 2011) en pacientes con ERC grados 4-5 (filtrado glomerular < 30 ml/min). Debe tenerse una especial precaución en pacientes con depresión medular e insuficiencia hepática. La colchicina interacciona con medicamentos cuyo metabolismo depende de la glucoproteína P y el citocromo 450 (CYP3A4), entre los que se encuentran especialmente la ciclosporina A, los antibióti-

cos macrólidos, algunos antifúngicos, los antirretrovirales, los antihipertensivos y los hipolipemiantes. Ante la administración concomitante de estos medicamentos debe considerarse su suspensión o reducir las dosis de colchicina y mostrar una especial precaución ante la aparición de AA con dosis superiores a las aprobadas en ficha técnica. La colchicina produce infrecuentes AA en dosis bajas (dolor abdominal, aumento del ritmo intestinal) y AA graves, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica, comorbilidad y en presencia de interacciones medicamentosas con los anteriores, los más graves neuromiopatía y depresión de la médula ósea.

La eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides en la prevención de los EIA en la gota aún no ha sido demostrada en ensayos y su utilización es empírica y no aprobada en ficha técnica (se recomiendan dosis bajas por vía oral,  $\leq 50\%$  dosis aprobada para cada AINE o  $\leq 10$  mg/día de dosis equivalente de prednisona) en pacientes que no toleran o tienen contraindicaciones para el uso de colchicina. Asimismo, la prescripción de inhibidores de IL-1 como anakinra (aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide) y canakinumab (aprobado para episodios de inflamación aguda en gota) para la prevención de los episodios de inflamación aguda podría realizarse con autorización para su prescripción fuera de indicación aprobada.

### Tratamiento de los episodios de inflamación aguda

Entre las medidas generales recomendables, el reposo y la aplicación local de frío son beneficiosos para la reducción de la intensidad del dolor. El tratamiento con medicamentos debe iniciarse lo antes posible, para un rápido control de los síntomas.

Los AINE son los medicamentos más comúnmente empleados para el control de los EIA en pacientes con gota, generalmente con la dosis máxima ajustada a su ficha técnica y considerando siempre las contraindicaciones y recomendaciones sobre su empleo: la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario. La colchicina está indicada en dosis que no excedan los 2 mg/día, un máximo de 4 días o dosis acumulada de 6 mg. De requerirse un nuevo tratamiento debe realizarse un período de lavado de al menos 3 días (AEMPS, 2011).

Los glucocorticoides, tanto por vía oral (entre 30 y 60 mg/día de prednisona equivalente) como parenteral (acetónido de triamcinolona 40 mg o fosfato/acetato de betametasona 6/6 mg por la vía intramuscular) o intraarticular (en EIA monoarticulares) han mostrado ser eficaces en el control de los EIA, si bien carecemos de ensayos sobre la eficacia y la seguridad de la vía intraarticular. Se indican principalmente en pacientes con intolerancia a otros medicamentos o que presenten un perfil inadecuado que desaconseje su prescripción. La tetracosáctida (indicación similar al uso de corticosteroides) es un análogo de la ACTH (hormona adrenocorticotropa), que se ha mostrado eficaz para el control de los signos y síntomas de los EIA en la gota, aunque aún no se dispone de resultados procedentes de los ensayos clínicos que actualmente están en curso.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano antagonista selectivo de IL-1 $\beta$  aprobado (EMA, 2013) para el trata-

miento de EIA recurrentes múltiples, en pacientes con contraindicación a AINE y colchicina y en los que la administración reiterada de glucocorticoides no sea asumible clínicamente. Está restringida al ámbito hospitalario y a facultativos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la gota y en el manejo de medicamentos biológicos.

En resumen, la gota es una enfermedad por depósito. El diagnóstico se realiza por la demostración de este depósito como la presencia de cristales de urato en los tejidos o en líquido sinovial. El tratamiento consiste en la eliminación del depósito mediante la consecución de una diana terapéutica de uricemia a largo plazo. El tratamiento debe ser precoz, con el fin de evitar las secuelas a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Guía de Práctica Clínica de la Gota. Sociedad Española de Reumatología 2013.  
Disponible en: <http://www.ser.es/practicaClinica/GuipClinGot/>

- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1431-46.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1447-61.
- Pérez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 193-206.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-24.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-11.



# ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO Y OTRAS ARTROPATÍAS MICROCRISTALINAS

E. PASCUAL GÓMEZ

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

### EPIDEMIOLOGÍA

### PATOGENIA

### CLASIFICACIÓN

Enfermedad esporádica o idiopática  
Enfermedad asociada a enfermedades metabólicas

Enfermedad familiar

### CUADRO CLÍNICO

Artritis aguda  
Artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato  
Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico  
Otras formas de artritis por cristales de pirofosfato  
Condrocalcinosis asintomática

### DIAGNÓSTICO

Identificación de cristales

Radiología convencional

Ecografía

Pruebas de laboratorio

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### PRONÓSTICO

### TRATAMIENTO

Artritis aguda

Artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato

Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico

### ARTRITIS POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE HIDROXIAPATITA

### ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE OXALATO CÁLCICO

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (PFC) se caracteriza por la formación de esta clase de cristales en el espesor del cartílago articular, y también en el fibrocartílago y en otras estructuras periarticulares. Tras alcanzar la cavidad articular se les encuentra regularmente en el líquido sinovial (LS), habitualmente fagocitados. En las ocasiones en que la presentación clínica es característica, como lo es la de una monoartritis aguda, y muy dolorosa en una persona mayor y que afecta a una rodilla o quizás a una muñeca, en cuya radiografía se aprecia calcificación de cartílago y otras estructuras intraarticulares, el diagnóstico y el manejo suelen ser adecuados. Pero, frecuentemente, el cuadro clínico diverge de este estereotipo y se requiere un alto índice de sospecha y una búsqueda rutinaria de cristales en el LS de todas las artropatías no filiadas para no pasarlas por alto, ya que se trata de una enfermedad común.

Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la gota, aunque muestran clara preferencia por personas de edad avanzada y consisten en episodios de artritis aguda habitualmente monoarticulares y autolimitados en ausencia de tratamiento; en algunos casos se presenta en formas oligo o poliarticulares, que pueden ser más persistentes y migratorias y simular otras artritis crónicas. En un porcentaje no bien definido de pacientes, el examen radiográfico muestra la presencia de calcificaciones del cartílago hialino o menisco articular (condrocalcinosis). Finalmente, probablemente debido al daño del cartílago articular producido por los cristales (aunque la razón es incierta), pueden aparecer formas de artrosis con distribución inhabitual, y algunas veces precoz, que en ocasiones se combina con inflamación articular episódica o más persistente. La identificación de cristales de PFC en LS permite un diagnóstico definitivo. Los términos condrocalcinosis, seudogota y artropatía por pirofosfato se han utilizado como sinónimos de la enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad por depósito de PFC es una entidad frecuente a partir de los 50 años de edad y supone una de las primeras causas de artropatía aguda y con menor frecuencia crónica, en edades avanzadas. La prevalencia de condrocalcinosis en la población general es de 0,9 por 1.000 habitantes y aumenta progresivamente con la edad; en las fases intercríticas habitualmente es asintomática. La prevalencia de condrocalcinosis radiológica puede alcanzar hasta un 10% en sujetos con edades entre 60 y 75 años y llegar hasta un 30% en los mayores de 80 años. En las mujeres, la prevalencia de condrocalcinosis es algo mayor antes de los 80 años de edad. Hay formas asociadas a enfermedades metabólicas que representan una minoría y se han descrito formas familiares en diferentes países, que también representan una forma minoritaria de la enfermedad; ambas pueden tener un comienzo más precoz.

## PATOGENIA

La formación del pirofosfato inorgánico (PFI) es endógena, ya que no se absorbe en el intestino. Tanto la formación de PFI como la cristalización en el cartílago se producen solo en la matriz extracelular. Diversos enzimas intervienen en el proceso y cuya alteración puede influir en la formación de cristales. Diferentes mutaciones en el gen de la ANKH (*ankylosing homolog protein*) son las únicas que se han encontrado en casos de artritis familiar por cristales de PFC. La función de estas mutaciones en la enfermedad esporádica es desconocida.

Estudios anatómicos y ecográficos muestran que los cristales de PFC se forman en la capa media del cartílago articular y en el interior de estructuras fibrocartilaginosas como el menisco o el ligamento triangular del carpo, así como en tendones y ligamentos. Su capacidad para dañar el cartílago articular no está bien definida; por un lado, algunos pacientes con artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato presentan cambios artrósicos importantes, que en algunas formas familiares constituyen una artropatía que llega a ser muy invalidante a una edad temprana; por otro lado, el seguimiento de pacientes con artrosis y condrocalcinosis con resonancia magnética no ha demostrado una progresión de la artrosis diferente a la de la artrosis primaria, lo que sugiere que en esa circunstancia no son muy nocivos; finalmente, en ocasiones se hallan cristales de PFC en escaso número en el LS no inflamatorio de articulaciones con artrosis primaria, cuyo significado es incierto. Se ha observado condrocalcinosis en rodillas menisectomizadas y en rodillas artrósicas debido a displasias articulares o por haber sufrido artritis idiopática juvenil. Resulta singular que los cristales de PFC puedan aparecer en el interior de cartílagos articulares íntegros y que, por otro lado, parezcan formarse como resultado de daño previo de la estructura articular que sin duda incluye al cartílago. En estos últimos contextos, la presencia de cristales de pirofosfato parece consecuencia del proceso reparativo articular.

La capacidad de los cristales para producir inflamación se debe a que el sistema inmune nativo los reconoce como una

señal de peligro y el contacto con los cristales induce en los monocitos la producción de IL-1b con la inflamación subsiguiente; este mecanismo es similar al que ocurre en la gota. El *nod-like* receptor inflamosoma es el operativo en las artritis cristalinas y esta es la razón por la que los agentes biológicos antagonistas de la IL1 anakinra o canakinumab resultan eficaces en su tratamiento. La inflamación está presente durante los episodios agudos y en las artritis más persistentes y, al igual que ocurre en la gota, existe inflamación subclínica crónica en articulaciones asintomáticas conteniendo cristales de PFC.

## CLASIFICACIÓN

### Enfermedad esporádica o idiopática

Es la forma habitual y suele observarse en sujetos de edad avanzada; se puede asociar a artrosis. La forma más común es la artritis aguda, que afecta principalmente a rodillas o muñecas. Las otras formas clínicas menos comunes (artritis inflamatoria crónica y artrosis asociadas a cristales de PFC) también se presentan habitualmente de forma esporádica.

### Enfermedad asociada a enfermedades metabólicas

Ocasionalmente, la enfermedad por depósito de PFC se encuentra asociada a otro proceso del que la artritis puede ser la manifestación inicial. La condrocalcinosis puede observarse hasta en un 20-30% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, en un 40% de pacientes con hemocromatosis donde la artrosis “atrófica” —sin osteofitos— de las articulaciones metacarpofalángicas es característica y está asociada al depósito local de hierro, y también en pacientes con hipofosfatasa e hipomagnesemia primaria, síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman. Todos ellos pueden presentarse con episodios de artritis por cristales de PFC. La asociación de condrocalcinosis con hipotiroidismo y con la enfermedad de Wilson no se ha confirmado en estudios controlados. Es posible que la asociación entre acromegalia y ocronosis con condrocalcinosis se deba a la artropatía de naturaleza artrósica que presentan esos pacientes, junto con la predilección de estas enfermedades por individuos mayores de 60 años. Como estas asociaciones son infrecuentes y la artritis por pirofosfato común, no hay recomendación de investigar rutinariamente su presencia, aunque conviene recordar esta posibilidad, en ocasiones, la artritis por PFC llama la atención sobre la enfermedad asociada —particularmente la artrosis “atrófica” en metacarpofalángicas— sobre la hemocromatosis.

### Enfermedad familiar

Se han descrito un centenar de familias, distribuidas en diferentes países, especialmente en España y las islas de Chiloé o Nueva Galicia, en Chile (en poblaciones cuyo origen se pudo trazar al País Vasco). En su mayoría, la herencia es de forma autosómica dominante; en otras, la herencia es recesiva y también pudiera ser multigénica. En estas familias se han

descrito 4 fenotipos: *a*) artropatía de inicio precoz durante la segunda o tercera década de la vida, con manifestaciones poliarticulares graves con daño articular precoz y que pueden simular una artropatía inflamatoria crónica (Chiloé, Madrid, Argentina y Colombia); *b*) artropatía oligoarticular que afecta a sujetos mayores de 50 años (Santander y Suecia); *c*) artropatía degenerativa de las articulaciones metacarpofalángicas, codos y hombros, pero sin condrocalcinosis, descrita como artropatía por pirofosfato (Madrid y Filadelfia), y *d*) condrocalcinosis asociada a displasia espondiloepifisiaria y artrosis precoz (Túnez y Chiloé).

## CUADRO CLÍNICO

Las 2 manifestaciones clínicas fundamentales de la artritis por pirofosfato son: *a*) inflamación articular, y *b*) artrosis asociada a depósito de pirofosfato; es frecuente la coexistencia de ambas. En las recientes recomendaciones de EULAR sobre terminología y diagnóstico de esta enfermedad se sugiere una terminología para las distintas formas clínicas, que incluye: *a*) artritis aguda por cristales de pirofosfato; *b*) artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato, y *c*) artrosis asociada a cristales de pirofosfato; además debe mencionarse la frecuente presencia asintomática de condrocalcinosis articular.

### Artritis aguda

Es la presentación más común de la enfermedad y la que por su semejanza clínica con los ataques de gota justificó el nombre original de pseudogota, hoy en desuso. Se caracteriza por episodios de artritis de inicio frecuentemente súbito, con intensos signos inflamatorios locales que, en ausencia de tratamiento, pueden durar varias semanas para ir cediendo espontáneamente. En ocasiones, el comienzo puede ser poliarticular. Estos episodios van seguidos de períodos asintomáticos que pueden ser muy prolongados. Es frecuente la artritis aguda de rodilla o muñeca, seguida de hombro, tobillo, codo, metacarpofalángicas y, más raramente, pies (incluida la primera metatarsofalángica), pero cualquier articulación puede verse afectada: la cadera, que junto con la artritis séptica es probablemente la causa más común de artritis aguda, la sacroilíaca, y se han descrito ataques de artritis en la articulación atlantoaxoidea, con intenso dolor e incapacidad para mover el cuello, pudiendo ser confundidos con una meningitis; una exploración con tomografía computarizada permite ver condrocalcinosis rodeando a la odontoides. Al igual que en la artritis gotosa, las articulaciones localizadas superficialmente pueden presentar eritema y más adelante descamación cutánea. En la muñeca se puede asociar a edema de la mano, probablemente por dificultades de drenaje linfático. Los nuevos episodios de artritis pueden presentarse en la misma o en otra articulación y el lapso de tiempo entre ataques es muy variable, pero en ocasiones son frecuentes e incluso se solapan y afectan articulaciones de manera migratoria y bastante persistente, constituyendo una presentación que sugiere artritis por cristales (bien artritis por PFC o gota); cuando los ataques se hacen suficientemente frecuentes, esta forma cambia

de denominación a la de artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato.

Los ataques se suelen iniciar de manera espontánea, pero se pueden desencadenar por una intervención quirúrgica o una enfermedad médica grave, que junto con la gota es la causa más común de artritis aguda en pacientes hospitalizados. También se han descrito episodios agudos en pacientes con artritis por cristales de PFC e hiperparatiroidismo tras la paratiroidectomía, tras lavados artroscópicos de rodilla, tras inyecciones intraarticulares con ácido hialurónico y en rodillas protésicas. Finalmente, cuando una articulación afectada de artritis por cristales de pirofosfato se infecta, los cristales se hallan en el LS y pueden desviar la atención de la infección; por ello, cuando las características clínicas lo sugieran, los LS siempre se deben cultivar.

### Artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato

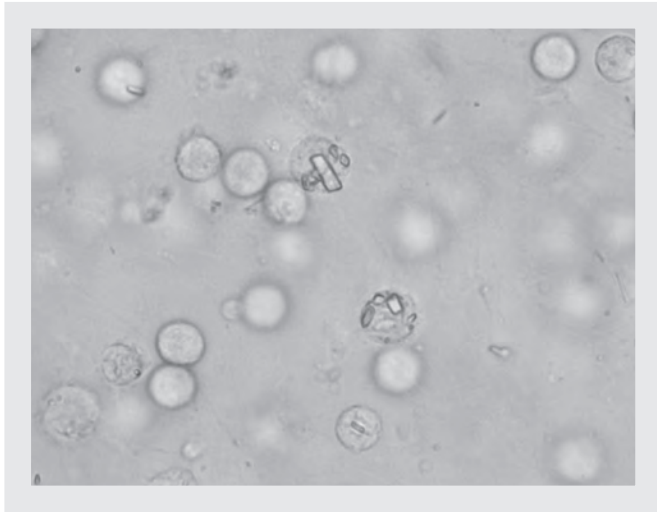
Suele afectar a unas pocas articulaciones, con preferencia de muñecas y rodillas. La inflamación puede ser persistente, pero con frecuencia resulta fluctuante o migratoria, bastante característico de artritis por cristales. Las presentaciones varían ampliamente y, en ocasiones, la distribución articular y su persistencia puede sugerir clínicamente otras artropatías inflamatorias crónicas y la distribución, en ocasiones relativamente simétrica, puede ser clínicamente indistinguible de una artritis reumatoide. La frecuente presencia en pacientes de edad avanzada de factor reumatoide —aunque usualmente en títulos bajos— puede contribuir a la confusión. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar también un cuadro clínico superponible al de la polimialgia reumática —incluyendo una importante reacción de fase aguda—, lo que debe tenerse en cuenta.

La artropatía crónica por cristales de PFC es uno de los diagnósticos diferenciales importantes de una poliartrosis a esta edad y esta posibilidad debe investigarse mediante análisis de LS en busca de cristales, o mediante radiología buscando condrocalcinosis de forma rutinaria. En ausencia de tratamiento llega a ser una enfermedad muy invalidante. Como se verá después, las articulaciones de los pacientes con artritis por pirofosfato pueden presentar cambios artrósicos que pueden tener una disposición que es inhabitual para la artrosis primaria. Estos pacientes con enfermedad crónica pueden referir historia previa de episodios de artritis aguda.

### Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico

La artrosis asociada a cristales de PFC de forma esporádica suele ser similar a la artrosis primaria. Algunos estudios prospectivos no muestran un pronóstico peor en la artrosis asociada a cristales. Las publicaciones sobre este problema son escasas, pero sugieren que la artrosis asociada a cristales de pirofosfato puede caracterizarse por: *a*) distribución articular “atípica” incluyendo articulaciones que no son de carga: muñeca, hombro o acromioclavicular o artrosis aislada trapecioescafoidea en ausencia de artrosis trapeciometacarpiana; *b*) distribución atípica en la articulación; *c*) osteofitosis marcada; *d*) quistes subcondrales que pueden ser grandes y confluentes,





**FIGURA 62-1** ■ Cristales característicos de pirofosfato cálcico (600×). Son perfectamente visibles con un microscopio de luz ordinaria y su forma permite el diagnóstico.

y e) fragmentación o destrucción ósea. En todo caso, el aspecto radiológico no siempre permite descartar la presencia de cristales de PFC, que pueden ser radiológicamente inaparentes en articulaciones complejas o si se hallan en una articulación con artrosis avanzada en la que el cartílago articular —que contiene los cristales— haya desaparecido. En los pacientes con artrosis asociada a cristales de PFC, este último proceso suele diagnosticarse a raíz de un episodio de artritis aguda en una articulación artrósica.

Los episodios de artritis aguda, la artritis más persistente y en ocasiones crónica, y la artrosis pueden formar en este grupo de pacientes un continuo dentro del espectro de la artropatía por cristales de PFC y las diferentes presentaciones pueden ser muy variables.

### Otras formas de artritis por cristales de pirofosfato

Los cristales de pirofosfato se han identificado en la columna en los discos intervertebrales —se ha descrito discitis séptica—, en las articulaciones interapofisarias, en el ligamento vertebral anterior o el amarillo; los síntomas raquídeos parecen infrecuentes y están mal caracterizados. También se han descrito casos de artropatía rápidamente destructiva en cadera, hombro (conocido también como hombro de Milwaukee) o rodilla, en la que los cristales de pirofosfato suelen ser escasos, pueden coincidir con cristales de apatita y su significación es menos clara. Se han hallado nódulos periarticulares de cristales de pirofosfato en ausencia de condrocalcinosis articular, especialmente en la articulación temporomandibular o en la cadera. Los cristales también se encuentran en tendones y entesis y se ha descrito tendinitis y rotura tendinosa.

### Condrocalcinosis asintomática

El hallazgo de condrocalcinosis en unas radiografías articulares —habitualmente de rodillas, pelvis o muñeca— es un

hallazgo frecuente en personas de edad avanzada y una mayoría de los que la presentan nunca presenta síntomas asociados a ella ni requiere tratamiento.

## DIAGNÓSTICO

La coincidencia de una artritis aguda —especialmente de rodilla o muñeca— en una persona de edad avanzada en cuya radiografía se aprecia condrocalcinosis se debe, con escaso margen de error, a una artritis aguda por cristales de PFC. Pero esta artropatía tiene un espectro clínico amplio y frecuentemente compatible con el de otras enfermedades articulares; no se ha estudiado suficientemente en qué medida la ausencia de condrocalcinosis —o la dificultad para visualizarla en algunas articulaciones— representa una dificultad real para el diagnóstico de esta enfermedad. Es la experiencia del autor; dado que los cristales de PFC se depositan en el cartilago y meniscos, cuando estos son destruidos en el curso avanzado de la artrosis, la condrocalcinosis puede no ser aparente y solamente un análisis de LS permite detectar los cristales. Asimismo, el cuadro clínico de esta artritis —especialmente en las artropatías crónicas— puede ser coincidente con el de otras artropatías y es el análisis de LS sinovial el que posibilita el diagnóstico correcto. Una dificultad es que el hallazgo de ocasionales cristales de PFC en el LS no inflamatorio de articulaciones artrósicas es habitual y es difícil precisar la cantidad de cristales que permiten el diagnóstico, pero podría decirse —hasta que haya datos concluyentes— que se debe poder encontrarlos con cierta facilidad. Este no es el caso de líquidos inflamatorios, donde la presencia de cristales debe tomarse como diagnóstica. La presencia de una infección articular en articulaciones que contienen cristales de PFC —o de urato— hace que estos se encuentren en el LS, y este se debe cultivar si la clínica sugiere la posibilidad de artritis séptica.

### Identificación de cristales

En la artritis aguda, el LS es inflamatorio con aspecto turbio; en ocasiones puede ser muy turbio, lo que puede sugerir infección articular. El recuento celular es variable y no aporta mayor información, pero sobre todo en articulaciones medianas y pequeñas puede fácilmente sobrepasar las 50.000/ml, celularidad considerada en rango infeccioso. El examen microscópico en fresco del LS mediante microscopio óptico y polarizado compensado permite identificar los cristales de PFC y establecer el diagnóstico de certeza. Se caracterizan por su polimorfismo, su forma de bastones, rombos o paralelepípedos y por una birrefringencia débilmente positiva (fig. 62.1), o ausente cuando se observan con el microscopio polarizado simple. Estas características los diferencian con facilidad de los cristales de urato monosódico causantes de la gota. Como se mencionó previamente, de ocurrir una artritis séptica en una articulación afectada de artritis por cristales de pirofosfato, estos se hallarán en el LS y, si la clínica sugiere esta posibilidad, es obligado cultivarlo, y no es infrecuente hallar algún cristal de PFC en articulaciones con artrosis primaria, hallazgo que parece carecer de significación clínica. En los casos de artro-

patía crónica, aun sin derrame sinovial manifiesto, a menudo se puede obtener una pequeña cantidad de líquido para la identificación de cristales de PFC. Los cristales también se hallan en el líquido en las fases intercríticas, al menos en las articulaciones que han sufrido un ataque previo.

### Radiología convencional

La característica más relevante son las calcificaciones del cartílago (condrocalcinosis), pero también en otras estructuras articulares como los meniscos de la rodilla o ligamento triangular en el carpo; en la rodilla (fig. 62.2) se presentan como áreas radiodensas de aspecto puntiforme o lineales, que siguen la distribución anatómica y el contorno del cartílago o fibrocartilago articulares y habitualmente son bilaterales y simétricas. También se aprecian en el fibrocartilago de la sínfisis del pubis y en el ligamento triangular del carpo, y pueden verse en otras articulaciones, incluida la primera metatarsfalángica, si la técnica radiológica es esmerada. En estructuras óseas, como el tarso o la columna, donde diferentes huesos se superponen, es difícil su identificación. Finalmente, en articulaciones con artrosis avanzada asociada, si el cartílago ha desaparecido de la superficie articular, la condrocalcinosis puede haberlo hecho con él y no ser reconocible. En la enfermedad por cristales de pirofosfato pueden apreciarse calcificaciones en tendones, ligamentos, cápsula articular y otras estructuras. Raras veces se han descrito nódulos formados por cristales de pirofosfato, que pueden ocurrir en ausencia de condrocalcinosis articular. Pueden ocurrir calcificaciones similares a las de esta enfermedad debidas a otras sales de calcio.

El hallazgo de condrocalcinosis en el contexto de un cuadro sugerente de una artritis aguda apoya el diagnóstico de enfermedad por depósito de PFC, pero su ausencia no lo descarta, ya que no siempre es objetivable.

### Ecografía

Los depósitos de cristales de pirofosfato —igual que los de urato— son fácilmente visibles mediante ecografía, técnica que, al igual que en la gota, ha aportado datos valiosos para entender la enfermedad. Los grupos de cristales se depositan en la profundidad del cartílago articular (fig. 62.3) y también en la membrana sinovial, los ligamentos y las cápsula articulares (con probabilidad, la ecografía permite la detección de cristales de PFC con mayor sensibilidad que la radiología convencional). La posibilidad de que sea un instrumento diagnóstico adecuado es actualmente objeto de atención, aunque su fiabilidad todavía no ha sido críticamente comprobada.

### Pruebas de laboratorio

La artritis aguda, si ocurre en una articulación grande y es intensa, se acompaña de leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. La práctica de una anamnesis con historia familiar y una exploración completas, junto con determinaciones séricas de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, magnesio, perfil férrico y hormona paratiroidea, son útiles en la investigación de las diferen-



FIGURA 62-2 ■ Condrocalcinosis en rodilla.

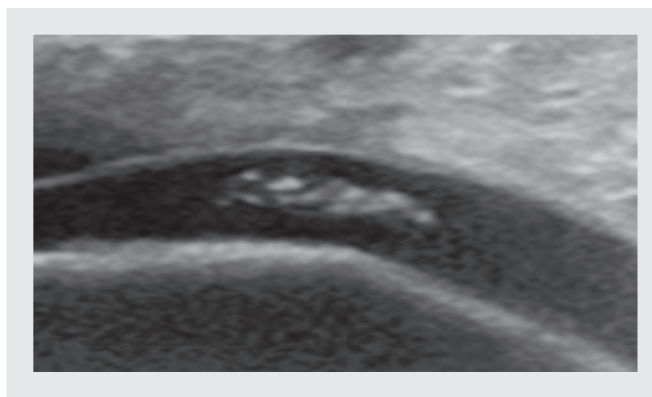


FIGURA 62-3 ■ Ecografía que muestra depósitos de cristales de pirofosfato cálcico en el interior del cartílago del cóndilo de la rodilla. Imagen cedida por el Dr. Agustín Martínez.

tes enfermedades metabólicas o endocrinas asociadas a la artropatía por pirofosfato.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La artritis aguda precisa ser diferenciada esencialmente de la gota y de las artritis sépticas. Dado que el diagnóstico definitivo de las 2 artritis cristalinas (y diferencial entre ellas) depende de la identificación de cristales en LS —cristales que con excepciones esporádicas están ausentes en las artritis sépticas—, esta dificultad solo existe cuando no se realiza un análisis de LS en busca de estos. La artropatía crónica por cristales de PFC puede simular gran número de enfermedades, entre las que se incluyen la artrosis primaria y diferentes artritis inflamatorias crónicas incluyendo la polimialgia reumática. De nuevo, la investigación rutinaria del LS en las artropatías

mal definidas —sobre todo en pacientes de edad avanzada— minimiza el riesgo de confundirla con otras enfermedades y tratarla de forma inadecuada, posiblemente con malos resultados.

## PRONÓSTICO

Se puede considerar bueno en las formas esporádicas, pero es de mayor gravedad en algunas formas familiares con compromiso poliarticular, en las que los pacientes pueden desarrollar anquilosis o artropatías destructivas de grandes articulaciones. La condrocalcinosis asintomática es frecuente en el anciano y no existe una buena relación entre el grado de calcificación y la progresión de la artropatía.

## TRATAMIENTO

No hay ninguna medida preventiva capaz de evitar el depósito de PFC ni de eliminar los cristales ya formados. El objetivo del tratamiento solamente puede ser el de controlar la inflamación asociada a estos, ya sea en forma de episodios agudos autolimitados o la más persistente en los que sufren de artritis crónica por cristales de PFC.

### Artritis aguda

El tratamiento de la artritis aguda es similar al de los ataques de gota; los episodios suelen mejorar rápidamente con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Hay que tener en cuenta que suele ocurrir en un grupo de edad en el que las comorbilidades son frecuentes y que los posibles efectos indeseables digestivos, renales y cardiovasculares de los AINE constituyen un riesgo mayor; la utilización en estos pacientes de glucocorticoides orales en dosis moderadas (20-30 mg de prednisona oral 1 o 2 días, seguido de dosis decrecientes para suspenderlo en 3-6 días) suele ser segura y eficaz. Para evitar recurrencias inmediatas puede ser oportuno acompañarlo de 0,5-1 mg de colchicina diarios, que debe mantenerse un tiempo, o una pequeña dosis de un AINE, como naproxeno 250-500 mg/día, si existen inconvenientes para administrar colchicina.

Hay poca información acerca de la utilidad de la colchicina como terapia de la artritis aguda con cristales de PFC, pero parece menos eficaz que en la gota y su utilización no parece recomendable. Finalmente, una alternativa muy eficaz, si el diagnóstico es claro y no existe riesgo de infección articular, es administrar una dosis pequeña de un glucocorticoide intraarticular: 15-20 mg de acetónido de triamcinolona en rodilla o una dosis menor en articulaciones más pequeñas. Es útil recordar que la artritis por cristales de PFC —al igual que la gota— está mediada por la inmunidad nativa y responde bien al antagonista de la IL-1 anakinra: 1 inyección diaria una mediana de 3 días puede ser suficiente para acabar con un ataque en situaciones en las que los fármacos habituales puedan estar contraindicados. Los ataques de artritis aguda frecuentemente son esporádicos, por lo que tras ceder un episodio debe esperarse la evolución (e informar al paciente) sin dar medicación preventiva.

### Artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato

La artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato requiere un tratamiento que evite la inflamación articular y que en general debe ser continuo. La colchicina oral en dosis de 0,5-1 mg/día puede intentarse, aunque el resultado puede no ser eficaz y en caso de insuficiencia renal en ancianos hay riesgo de toxicidad medular. Una alternativa frecuentemente eficaz consiste en administrar dosis bajas de un AINE (p. ej., naproxeno 250-500 mg/día o indometacina 25 mg/día). Aunque la información existente es escasa y conflictiva en casos de artritis persistente o frecuentemente recidivante, puede intentarse metotrexato en dosis semanales de 10-20 mg orales o subcutáneos suplementados de ácido fólico, de forma similar a la empleada en el tratamiento de la artritis reumatoide; si en un plazo de 3 meses el tratamiento no ha sido eficaz debe suspenderse. El antagonista de la IL-1 anakinra es una opción interesante para pacientes difíciles.

### Artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico

En ausencia de inflamación articular, el tratamiento no difiere del de la artrosis primaria. En todo caso, si es suficientemente sintomática, puede merecer la pena administrar durante algún tiempo un curso de colchicina (0,5-1 mg/día) o un AINE a dosis bajas (como 250-500 mg/día de naproxeno) y valorar su eficacia.

## ARTRITIS POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE HIDROXIAPATITA

Los cristales de hidroxiapatita forman parte del hueso normal y de la mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo (las calcificaciones de partes blandas que aparecen en algunas enfermedades de tejido conectivo como la dermatomiositis o la esclerosis sistémica limitada, que no se incluyen en este capítulo). Los depósitos cálcicos pueden ocurrir en estructuras articulares dando lugar a síntomas. Estos cristales son submicroscópicos y no observables con el microscopio óptico, aunque se agrupan formando conglomerados amorfos, de mayor tamaño, que pueden visualizarse con tinciones para sales de calcio, como rojo de alizarina, cuya utilidad clínica es dudosa. Las calcificaciones periarticulares son la forma más frecuente de la enfermedad y su presentación clínica suele ser dolor, a veces de inicio súbito y muy intenso, en la articulación afectada (quizás por rotura de la calcificación, que puede ir desapareciendo tras este inicio agudo), y a veces crónico y persistente. La articulación más frecuentemente involucrada es el hombro, donde los cristales pueden hallarse en el tendón supraespinoso, bicipital o bursa subacromial, pero también se pueden afectar caderas, rodillas, muñecas, primera metatarsal (donde puede producir un cuadro semejante a la podagra en mujeres jóvenes) e interfalángicas. La rotura de una calcificación en la cavidad articular de la cadera puede dar lugar a una artritis

muy aguda que semeja una infección, aunque los conglomerados amorfos de hidroxapatita son claramente visibles al microscopio. Existen presentaciones poliarticulares y también se han descrito familiares.

Las formas más agudas pueden responder a un tratamiento con AINE, aunque una inyección local con anestésico local y glucocorticoide suele ser también muy eficaz. En formas crónicas con dolor persistente, la aspiración percutánea de la calcificación —identificable ecográficamente— e incluso su rotura mediante ondas de choque se han utilizado con resultados variables.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE OXALATO CÁLCICO

Se han identificado cristales de oxalato cálcico en articulaciones de personas con insuficiencia renal crónica tratadas con un tipo de filtración de hemodiálisis que ya ha sido retirado, por lo que en estos pacientes este problema ya no es esperable. También puede ocurrir en la oxalosis primaria con una presentación de la enfermedad habitualmente poliarticular, en

la que la identificación de los cristales típicos en LS permite diagnosticar la artritis.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andrés M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 234-6.
- McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease 1975. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 275-85.
- Neogi T, Nevitt M, Niu J, LaValley MP, Hunter DJ, Terkeltaub R et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1822-8.
- Ottaviani S, Brunier L, Sibilía J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 178-82.
- Pego-Reigosa JM, Rodríguez-Rodríguez M, Hurtado-Hernández Z, Gromaz-Martín J, Taboas-Rodríguez D, Millán-Cachinero C et al. Calcium pyrophosphate deposition disease mimicking polymyalgia rheumatica: a prospective follow up study of predictive factors for this condition in patients presenting with polymyalgia symptoms. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 931-8.
- Rodríguez-Valverde V, Zuniga M, Casanueva B, Sánchez S, Merino J. Hereditary articular chondrocalcinosis. Clinical and genetic features in 13 pedigrees. *Am J Med* 1988; 84: 101-6.



## Sección 13

# Enfermedades reumáticas relacionadas con los agentes infecciosos

EDITOR - JOAN MIQUEL NOLLA SOLÉ

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 63 ARTRITIS INFECCIOSA (I). MICROORGANISMOS PIÓGENOS
- 64 ARTRITIS INFECCIOSA (II). MICROORGANISMOS NO PIÓGENOS
- 65 ESPONDILODISCITIS
- 66 OSTEOMIELITIS
- 67 INFECCIONES DE PARTES BLANDAS
- 68 ARTRITIS POSTSTREPTOCÓCICA. ENFERMEDAD DE LYME



# ARTRITIS INFECCIOSA (I). MICROORGANISMOS PIÓGENOS

L. MATEO SORIA



## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN  
 EPIDEMIOLOGÍA  
 FACTORES DE RIESGO  
 PATOGENIA  
 ETIOLOGÍA  
 PRESENTACIÓN CLÍNICA  
 DIAGNÓSTICO  
 TÉCNICAS DE IMAGEN

TRATAMIENTO  
 Tratamiento antibiótico  
 Artrocentesis, lavado articular y desbridamiento  
 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO  
 ARTRITIS GONOCÓCICA  
 INFECCIÓN DE ARTICULACIONES PROTÉSICAS  
 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La infección articular es una verdadera urgencia en reumatología. Su sospecha es crítica para establecer el diagnóstico y tratamiento de forma precoz y conseguir los mejores resultados funcionales de la articulación, pero también para evitar situaciones de verdadero compromiso vital.

Entre las infecciones articulares, las producidas por bacterias, es decir, las artritis sépticas (AS), son las más prevalentes. Con frecuencia se utilizan como sinónimos de AS los términos *arthritis piógena*, *arthritis supurada*, *arthritis purulenta* o pioartrosis.

Es necesario establecer una diferenciación entre las AS que acontecen en articulaciones nativas de las que aparecen en articulaciones protésicas; las manifestaciones clínicas y la frecuencia relativa de los agentes causales son sustancialmente distintas. Además, en las AS de articulaciones nativas cabe diferenciar entre las producidas por *Neisseria gonorrhoeae* y las causadas por el resto de microorganismos, ya que las manifestaciones clínicas y la epidemiología de la enfermedad gonocócica son muy específicas. Por ello, la artritis gonocócica y las infecciones protésicas se presentan en apartados propios dentro del capítulo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de AS parece estar aumentando, probablemente debido al incremento de las situaciones clínicas de riesgo (longevidad, técnicas y dispositivos invasivos, resistencias bacterianas). Su incidencia anual en los países desarrollados se sitúa entre 2-6 casos por 100.000 habitantes y aumenta en los estratos socioeconómicos más bajos así como en subpoblaciones de riesgo. Es más prevalente en las edades extremas de la vida y aproximadamente un tercio de las AS corresponde a niños de menos de 2 años.

Más del 40% de los pacientes con AS tiene como factor predisponente una enfermedad articular previa (el 14% artritis reumatoide [AR], el 10% otras artropatías inflamatorias). La incidencia de AS en AR es de 38 casos por 100.000 pacientes, con una prevalencia del 0,3-3% y un riesgo relativo 4 veces superior a la población general.

## FACTORES DE RIESGO

Entre los principales factores de riesgo observados en las revisiones sistemáticas de la bibliografía se incluyen: edad mayor de 80 años, diabetes mellitus, AR, articulación protésica, ciru-



gía reciente, infección o úlceras cutáneas, consumo de drogas intravenosas (i.v.), alcoholismo e infiltración articular previa con glucocorticoides. Particularmente, la combinación de varios de estos factores aumenta de forma relevante el riesgo de AS. Otras situaciones de riesgo son la hemodiálisis y la existencia de neoplasia, con infecciones por *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos. El empleo de fármacos anti-TNF puede aumentar el riesgo de infecciones bacterianas y micobacterianas. Las infecciones por neumococo son más frecuentes en el contexto de alcoholismo, los defectos de la inmunidad humoral y las hemoglobinopatías. La infección articular no parece ser más frecuente en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que en la población general y el riesgo se limita a los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Por último, el antecedente de una AS previa es factor de riesgo de otra futura.

## PATOGENIA

La llegada de los microorganismos a la articulación puede producirse por el torrente sanguíneo (por la fragilidad de la barrera hematosinovial) o por invasión local. La mayoría de las veces es la diseminación hematogena la que sitúa a las bacterias en la sinovial (75%), pero la inoculación directa es posible en pacientes sometidos a cirugía articular, como complicación de una artroscopia (4 casos por 1.000-10.000 procedimientos) o de una infiltración o artrocentesis (< 1/10.000 procedimientos). También puede producirse por mordedura, traumatismo o, más raramente, de forma secundaria a una infección ósea adyacente.

La bacteriemia es más común en pacientes inmunodeprimidos, enfermos hospitalizados sometidos a técnicas invasivas o portadores de catéteres endovasculares o urinarios. La anidación es, además, más frecuente en una sinovial previamente dañada, como en la AR. La AS puede ser la forma de presentación de una endocarditis, particularmente en ADVP.

La infección puede localizarse en la articulación esternoclavicular como complicación de un cateterismo de la vena subclavia. La de la cadera puede resultar de una punción de la vena femoral o de una perforación del colon, en cuyo caso la infección puede ser polimicrobiana.

Se desconoce por qué únicamente una pequeña proporción de los pacientes con sepsis desarrolla una artritis piógena. Por ejemplo, en los pacientes con bacteriemia por neumococo la incidencia de artritis séptica es muy baja (el 0,5-0,7% de los casos). La AS puede aparecer en el curso de una meningitis bacteriana (un 7% de los casos), aunque la frecuencia es mayor cuando la meningitis es meningocócica (un 12% de los casos).

Más allá de los factores de riesgo de una sepsis, los avances en el conocimiento en la patogénesis de la AS se deben a los estudios en modelos animales, que han permitido ahondar en el conocimiento de los factores del huésped y del microorganismo implicado en el desarrollo de la infección articular. El modelo experimental en ratones con AS inducida por *S. aureus* es óptimo, pues el 90% de los animales inoculados por

vía hematogena desarrolla infección articular a las 24 h y su potencial agresivo en el hueso en forma de erosiones es similar al observado en humanos.

En estos modelos, la inhibición genética de algunas citocinas derivadas de los macrófagos (como la linfotóxina  $\alpha$ , el TNF $\alpha$  y el receptor de la IL-1) reduce la protección del huésped a la sepsis por *S. aureus* y ocasiona un aumento de la morbilidad y la mortalidad. De igual forma, la ausencia de IL-10 en ratones modificados genéticamente amplifica la frecuencia y severidad de las infecciones articulares por *S. aureus* debido a una disminución en la eliminación de patógenos. Por el contrario, los modelos con supresión de IL-4 se asocian a una menor incidencia y gravedad de la infección. El papel de estas citocinas está todavía por aclarar en humanos, pero parece que la diferente respuesta de IL-10 y TNF tiene una influencia directa en el riesgo de infección y en su gravedad.

La variabilidad bacteriana permite explicar por qué unas infecciones son leves o autolimitadas y otras graves o fatales. *S. aureus* produce muchos factores de virulencia, como toxinas extracelulares, enzimas y otros factores celulares, que pueden tener una importancia capital sobre la capacidad erosiva de la infección en el hueso. Los componentes de la pared bacteriana también modulan la virulencia. Por ejemplo, las cepas de *S. aureus* deficientes en proteína A producen una enfermedad mucho menos agresiva en el ratón. Las adhesinas específicas bacterianas que facilitan la infección por *S. aureus* son bien reconocidas. Algunas cepas de *S. aureus* son positivas para el factor Panton-Valentine (PVL), una citotoxina que les permite vivir en los neutrófilos. Estas cepas se han asociado con infecciones fulminantes, así como con una mayor tasa de complicaciones que en los pacientes con negatividad para este factor. El incremento de cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) con PVL positivo ha provocado un aumento en la frecuencia de infecciones articulares en alguna áreas.

La destrucción de la sinovial y del cartílago en la artritis piógena se debe tanto a factores locales físicos (presión intraarticular por el líquido sinovial [LS], fenómenos de isquemia) como a factores locales de mediación química e inmunitaria. Además de los factores lesivos propios del microorganismo patógeno, la respuesta inflamatoria local (mediada por IL-1 e IL-6) también contribuye a la destrucción tisular. En condiciones óptimas, las fagocitosis desempeñadas por macrófagos, sinoviocitos y polimorfonucleares, estimuladas por interleucinas y TNF $\alpha$ , pueden evitar la proliferación bacteriana, pero cuando estos mecanismos de defensa se ven superados, la infección se extiende y el proceso inflamatorio contribuye al daño articular.

## ETIOLOGÍA

Los agentes infecciosos implicados son diferentes en las distintas edades, pero *S. aureus* es el microorganismo causal más común, con excepción de los niños de menos de 2 años. El 90% de las AS están causadas por estafilococos y estreptococos.

En la última década, las infecciones por SARM han aumentado en los entornos sanitarios, particularmente en ancianos,

consumidores de drogas i.v., así como en relación con intervenciones ortopédicas. Entre un 20-25% de las artritis estafilocócicas son actualmente ocasionadas por SARM y el 25% de ellas son infecciones poliarticulares.

Los estreptococos son los segundos microorganismos más frecuentes en la AS de la población adulta. *Streptococcus pyogenes* es el estreptococo más frecuentemente implicado; se asocia a enfermedades autoinmunes, infecciones cutáneas crónicas y lesiones por traumatismo. El estreptococo del grupo B se observa con frecuencia en infecciones del anciano, especialmente con enfermedades crónicas como la diabetes, la cirrosis o los trastornos neurológicos. Otros agentes grampositivos implicados como estreptococos del grupo C, el neumococo o bacilos grampositivos son menos frecuentes.

Las infecciones tras cirugía o por heridas penetrantes se producen mayoritariamente por *S. aureus* y con menor frecuencia por otros grampositivos o por gramnegativos. Las infecciones por *Staphylococcus epidermidis* son raras, salvo en prótesis articular y artroscopia. Los microorganismos anaerobios, con frecuencia en asociación a aerobios, se implican en infecciones tras mordedura humana o en pacientes con úlceras de decúbito o por extensión de abscesos abdominales hacia las articulaciones vecinas. Las infecciones polimicrobianas complican las heridas traumáticas con contaminación por extensión. Las mordeduras o arañazo de gato producen infección por *Pasteurella multocida* y las mordeduras humanas por *Eikenella corrodens* o por otros comensales de la boca.

Un 7,5% de los enfermos con meningococemia presenta artritis y el 80% de ellos cursa con meningitis. Las infecciones por *Haemophilus influenzae* son infrecuentes en el adulto. Las infecciones por bacilos gramnegativos representan entre el 10 y el 20% de los casos (las más frecuentes son por *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y *Enterobacter*). Estos, generalmente afectan a las edades más extremas de la vida, a los ADVP y a los inmunodeprimidos.

Las infecciones por anaerobios son poco frecuentes y se observan en diabéticos, pacientes sometidos a cirugía protésica o que han sufrido un traumatismo penetrante.

En los enfermos con VIH, los patógenos más habituales, además de *S. aureus*, son neumococo, *Salmonella* sp. y *H. influenzae*. Los ADVP se infectan por estafilococos y estreptococos de su propia flora y por *Pseudomonas aeruginosa* y otros gramnegativos por la preparación e inyección de drogas i.v.

En niños, los estreptococos del grupo B, las enterobacterias y *S. aureus* son los patógenos más comunes. Desde la introducción de la vacuna para *H. influenzae*, los agentes más frecuentes en niños menores de 5 años son *S. aureus*, *S. pyogenes* (estreptococos del grupo A), *Streptococcus pneumoniae* y, en algunos lugares, *Kingella kingae*, un patógeno comensal de la orofaringe de los niños pequeños. En lactantes de menos de 2 meses, los agentes más comunes con *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* y las enterobacterias. En niños mayores de 5 años, los patógenos más comunes son *S. aureus* y *S. pyogenes*. Al igual que en adultos, ha aumentado la incidencia de infecciones por SARM en población pediátrica.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma de presentación más común es la de una artritis aguda, con dolor, eritema y limitación en la movilidad articular de 1-2 semanas de evolución. La virulencia del agente puede modular la forma de inicio y las AS causadas por gérmenes menos agresivos, como *S. epidermidis*, pueden tener un inicio más subagudo. En el caso de una artropatía subyacente, la sospecha se centra en los casos en que una articulación aparece desproporcionalmente inflamada y dolorosa con respecto al resto.

El dolor, la tumefacción articular y la fiebre son las manifestaciones más frecuentes (50%). Los síntomas sistémicos son menos aparentes de lo esperado, particularmente en ancianos y en los pacientes en tratamiento con glucocorticoides o agentes inmunosupresores. La fiebre puede ser discreta y solo un 30% tiene una temperatura > 39 °C.

En la mayoría de los casos la infección es monoarticular (80%) y la rodilla es la articulación afectada en más de la mitad. La cadera también se afecta con frecuencia (15-25%), seguida de los hombros, carpos y tobillos. La infección de las articulaciones no diartrodiales, como la acromioclavicular, la esternoclavicular, las costocondrales o las sacroilíacas, se observa con mayor frecuencia en ADVP o en portadores de catéteres. La infección de la sínfisis púbica se produce en sujetos con infección urinaria previa, neoplasias pélvicas, consumo de drogas i.v., así como en situaciones de sobrecarga de impacto local como los atletas o corredores.

Aproximadamente un 20% de las AS son oligoarticulares o poliarticulares. La infección poliarticular asociada a sepsis se observa en enfermos con AR (50%), en pacientes inmunodeprimidos, con lupus eritematoso sistémico o enfermedad microcristalina. La inflamación de múltiples vainas tendinosas es característica de la enfermedad gonocócica, pero también puede observarse en la infección por *Moraxella* spp., virus de la rubéola o en la esporotricosis.

Cuando se halla un microorganismo en la articulación es obligado realizar una historia y una exploración completas, que permitan identificar los focos originarios de la diseminación hematógona, como celulitis, neumonías o infecciones del tracto urinario. En los enfermos en situación crítica o en unidades de cuidados intensivos debe tenerse muy presente la posibilidad de infección poliarticular, aunque sea una articulación la más claramente afectada. De igual forma, el examen físico es particularmente importante en los niños con sepsis y se deben explorar todas las articulaciones. La artritis séptica en neonatos y niños puede tener una presentación engañosa, con manifestaciones imprecisas como irritabilidad, agitación o inapetencia, taquicardia y anemia. La cadera se afecta más frecuentemente y es común que el niño adopte una posición antiálgica con la cadera en flexión, abducción o rotación externa.

## DIAGNÓSTICO

La confirmación de la artritis séptica se establece por el aislamiento del germen en el LS, si bien con frecuencia el diagnóstico es clínico y se basa en la integración de los datos de la

historia médica, la exploración, los parámetros analíticos y el soporte de las técnicas de imagen.

Se deben realizar siempre hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico, para incrementar las probabilidades de aislamiento del germen. Los hemocultivos son positivos en más del 50% de las artritis piógenas no gonocócicas y en el 10% de casos son el único medio de aislamiento del microorganismo. Se deberá realizar cultivos de heridas, úlceras, exudado faríngeo o de orina para intentar determinar el agente así como el origen de la infección.

No hay ningún test analítico que cuente con una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la AS. La velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de leucocitos en sangre generalmente están aumentados en los pacientes con AS confirmada, pero su normalidad no excluye el diagnóstico y, además, son parámetros inespecíficos en el diagnóstico diferencial con otras artritis no infecciosas. En este sentido, la procalcitonina puede ser especialmente útil pues su elevación sérica es más específica de infección sistémica. La utilidad de las determinaciones de VSG, PCR y del recuento leucocitario es mayor en la monitorización y respuesta al tratamiento de la infección.

La aspiración de una articulación en urgencias es obligada si hay sospecha de infección o factores de riesgo que la favorezcan. Es preferible retardar el inicio del tratamiento antibiótico hasta obtener la muestra biológica, siempre que el paciente no presente compromiso hemodinámico.

En cuanto al procesado de la muestra de LS se debe cursar cultivo para bacterias, micobacterias y hongos. En la mitad de los casos, la tinción de Gram permite seleccionar el tratamiento antibiótico inicial. Los cultivos son positivos en el 65-90% de las artritis piógenas no gonocócicas, dependiendo de los estudios. Está en debate si la inoculación de la muestra en frascos de hemocultivos puede ser de ayuda para aumentar la rentabilidad del cultivo; aunque no hay evidencia suficiente, esta técnica puede reservarse para los casos en que se obtiene una muestra escasa de líquido articular o en los pacientes que hayan recibido algún antibiótico.

Las técnicas basadas en la detección de ADN, pruebas de hibridación, las técnicas de PCR y de detección de proteínas por espectroscopia de masa proporcionan resultados rápidos. Sin embargo, la interpretación de los resultados es compleja, pues las técnicas pueden detectar restos no viables bacterianos y la contaminación es fácil. Las técnicas de PCR no han mostrado ninguna ventaja sobre los cultivos convencionales en las infecciones por estafilococos y estreptococos, pero pueden ser útiles en el aislamiento de *K. kingae*, bacterias anaerobias y *Streptococcus* spp.

Es fundamental realizar estudio de cristales en líquido articular con las garantías suficientes (microscopio de luz polarizada, técnica estandarizada, análisis inmediato de la muestra), pero la presencia de microcristales no excluye la coexistencia de infección.

El LS es generalmente de apariencia turbia, con un recuento > 50.000 leucocitos/ $\mu$ l. Sin embargo, estos recuentos también son característicos de la artritis microcristalina o de la artritis

reactiva. Solo el 5% de las AS tiene recuentos < 50.000 y el 77% de los pacientes con recuento > 100.000 leucocitos/ $\mu$ l tiene una AS. En cambio, la mayoría de los pacientes con recuentos entre 15.000 y 50.000 leucocitos/ $\mu$ l tiene alguna artropatía inflamatoria no séptica. Los recuentos bajos de glucosa (< 40 mg/dl o menos de la mitad de la glucosa plasmática) y la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) son hallazgos frecuentes, pero no específicos, de la AS. Las concentraciones de procalcitonina en LS están aumentadas, pero no hay una estandarización suficiente de la técnica ni de los valores de normalidad que aconsejen su uso.

El diagnóstico de certeza lo proporciona el aislamiento del microorganismo en el LS, pero un cultivo negativo no descarta el diagnóstico, particularmente por microorganismos de acción más larvada o en caso de tratamiento antibiótico previo. En muchas series de artritis piógena se recogen grupos de enfermos con cultivo negativo pero con diagnóstico clínico de presunción. Las características clínicas de los pacientes, su curso evolutivo y su respuesta terapéutica son similares en sujetos con infección confirmada o de presunción.

## TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen no permiten diferenciar entre una AS y de otro origen, pero son útiles en la evaluación de una osteomielitis subyacente, de tractos fistulosos o de articulaciones profundas como la sacroilíaca o la cadera.

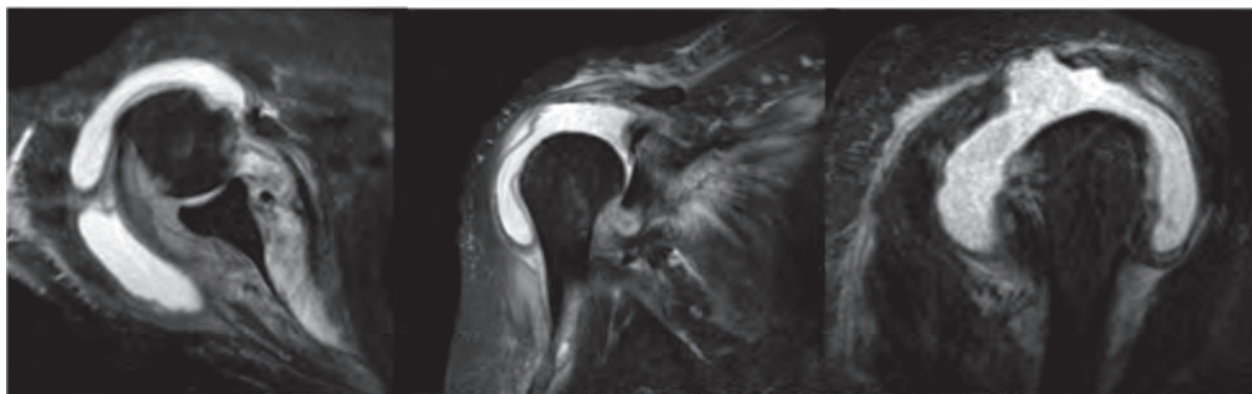
En la radiografías de la AS puede apreciarse el derrame sinovial, la pérdida de cartílago, las erosiones y la destrucción ósea como hallazgos tardíos.

Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) (fig. 63.1) en la AS no son específicos. Al igual que en la osteomielitis, el punto clave en el pronóstico es el retraso en el diagnóstico. Todo retraso conlleva complicaciones como la destrucción del cartílago, la osteonecrosis, la artrosis secundaria, la osteomielitis y potencialmente la anquilosis.

La RM ha demostrado la presencia de alteraciones a las 24 h del inicio de la AS, pero muchos de estos signos no son específicos y se observan en otras artropatías inflamatorias. Los estudios no identifican ningún hallazgo que resulte patognomónico de AS, aunque los elementos más distintivos son las erosiones óseas, la pérdida de cartílago y el edema de tejidos blandos. Ni el derrame sinovial ni el engrosamiento sinovial pueden diferenciar en la RM entre AS y no séptica. La combinación de erosiones óseas y la presencia de edema de médula ósea son más evidentes en las AS, pero no pueden tomarse como signos específicos.

## TRATAMIENTO

La evaluación y tratamiento de los pacientes con artritis bacteriana debe realizarse siempre en el entorno hospitalario. Su alta morbilidad y mortalidad, la necesidad de un tratamiento antibiótico i.v. de realizar sucesivas punciones evacuadoras y la posibilidad de precisar medidas de soporte vital en casos de shock séptico, obligan a la atención hospitalaria urgente.



**FIGURA 63-1** ■ Artritis séptica del hombro. Resonancia magnética con secuencias SE T2 y FFE T2 sin contraste. Se observa un voluminoso derrame glenohumeral en amplia comunicación con la bursa subacromiodeltoidea, con signos de sinovitis, rotura de la práctica totalidad de los tendones del manguito de rotadores y erosiones en la cabeza humeral de localización posterossuperior. Signos de miositis, osteítis glenoidea y artritis acromioclavicular.

**TABLA 63-1**

**Tratamiento antibiótico de la artritis séptica en relación con el microorganismo más probable**

	Primera elección	Alternativas	Alergia a la penicilina
Empírico	Cloxacilina + ceftriaxona	Vancomicina + cefepime	
Estafilococos	Cloxacilina (2 g/4 h/i.v.) +/- gentamicina	Cefazolina o ceftriaxona	Vancomicina o clindamicina
SARM	Vancomicina + cefalosporina 2. <sup>a</sup> /3. <sup>a</sup> generaciones	Daptomicina o linezolid	
Estreptococos	Penicilina (4 millones/6 h/i.v.) o ampicilina (2 g/6 h)	Ceftriaxona (1-2 g/24 h/i.v.)	Clindamicina o vancomicina
Enterococos	Ampicilina o penicilina +/- gentamicina	Ceftriaxona + gentamicina	Vancomicina
Bacilos gramnegativos	Cefalosporinas 3. <sup>a</sup> generación	Piperacilina-tazobactam o aztreonam	Ciprofloxacino (750 mg/12 h)
<i>Pseudomonas</i>	Cefepime o meropenem	Ceftazidima o aztreonam	
Anaerobios	Penicilina	Ceftriaxona	Vancomicina
Gonococo/meningococo	Ceftriaxona	Fluoroquinolonas	

i.v.: intravenoso; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

### Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico (tabla 63.1) siempre se elegirá sobre la base del contexto clínico y los factores de riesgo, con el apoyo inicial de los resultados de la tinción de Gram del líquido articular, pero será modificado según el antibiograma específico obtenido. A continuación se presentan las pautas más habituales de tratamiento en nuestro entorno y para situaciones o perfiles clínicos concretos. Como los patógenos más habituales en todos los grupos son *S. aureus* y los estreptococos, estos gérmenes siempre se deben cubrir en las pautas empíricas, por ejemplo mediante la asociación de cloxacilina y una cefalosporina. En los pacientes de riesgo, como personas ingresadas en centros sanitarios o que lo han estado recientemente, o en áreas donde la incidencia de SARM en la comunidad es superior al 10%, debe valorarse la cobertura empírica de SARM.

Los glucopéptidos (como la vancomicina) son efectivos frente a la mayoría de cepas de SARM, pero difunden mal al interior de la articulación y el hueso. La clindamicina penetra bien en el hueso y puede ser una alternativa en las cepas sensibles a los macrólidos.

La resistencia a los glucopéptidos se ha convertido en un problema en las infecciones por SARM, particularmente en las infecciones crónicas que necesitan del empleo prolongado de estos fármacos en monoterapia. La emergencia de cepas con resistencias intermedias a vancomicina o glucopéptidos en general ha hecho que se hayan buscado otros antibióticos para el tratamiento de la infección osteoarticular por grampositivos. La daptomicina y el linezolid son 2 agentes antibióticos de grupos diferentes, ambos eficaces en las infecciones por grampositivos. El linezolid es un antibiótico oxazolidínico con

actividad bacteriostática frente a organismos grampositivos, que se puede administrar por vía oral, pues tiene una biodisponibilidad del 100%. Pero en tratamientos prolongados debe tenerse en cuenta su posible toxicidad hematológica y la neuropatía periférica o del nervio óptico, poco frecuente pero grave. La daptomicina es un lipopéptido de administración i.v. con capacidad bactericida frente a los grampositivos, pero puede producir toxicidad muscular.

La AS por gramnegativos es más propia de ancianos e inmunodeprimidos. La resistencia antibiótica es un problema fundamental, particularmente en las producidas por *E. coli*, que es el agente más frecuente, tanto en las infecciones adquiridas en la comunidad como en la nosocomial. La resistencia por betalactamasas de amplio espectro (BLAE) se ha extendido a las cefalosporinas de tercera generación y a otros antibióticos empleados con frecuencia en estas infecciones. La prevalencia de BLAE ha aumentado enormemente de forma global en la última década y son causa de bacteriemia y de AS, tanto en el medio sanitario como en la comunidad. La selección de antibióticos para estas bacterias multirresistentes es difícil y ha aumentado el uso de carbapenems.

El tratamiento habitualmente se prolonga hasta 6 semanas, las 2 primeras por vía i.v. y el resto con una opción de antibiótico oral si la evolución clínica y analítica es satisfactoria. En la última década ha aumentado el porcentaje de enfermos tratados de forma ambulatoria por vía parenteral con antibióticos de vida media larga, que permiten reducir la duración del ingreso hospitalario. Sin embargo, esta opción requiere la supervisión por médicos y enfermeras especializados en atención domiciliaria.

### Artrocentesis, lavado articular y desbridamiento

Para conseguir los mejores resultados en el tratamiento de la AS, además del antibiótico, es fundamental la eliminación del pus en la cavidad articular, que puede llevarse a cabo por punción aspirativa y lavado articular o bien por artroscopia. No hay muchos datos de superioridad de una técnica frente a otra en cuanto a resultados. La opinión de los expertos es que lo importante es extraer el pus tantas veces como sea preciso hasta su desaparición total. Cuando hay retraso diagnóstico, la articulación afectada es la cadera o el drenaje articular es infructuoso, es necesario el desbridamiento quirúrgico.

Están en estudio otras terapias adyuvantes que permitan obtener los mejores resultados funcionales en la curación de la AS, como los glucocorticoides o los bisfosfonatos. Se han observado mejores resultados en la curación y funcionalidad articular en niños tratados con antibiótico y una pauta corta de glucocorticoides, pero se necesitan más estudios que lo corroboren. La adición de bisfosfonatos al tratamiento antibiótico podría ejercer un descenso en la actividad osteoclástica y, por tanto, en la destrucción ósea. Sin embargo, ninguna de estas citocinas, anticitocinas o bisfosfonatos ha sido aún ensayada en humanos en el tratamiento de la artritis bacteriana, pero suponen un área de investigación futura.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La mortalidad de la AS varía en función de los estudios, pero se sitúa en torno al 11% en las infecciones monoarticulares. Los resultados funcionales pueden ser malos en un 25-40% de los pacientes, particularmente en ancianos. Los factores pronóstico que se relacionan con una peor evolución son el diagnóstico retardado (> 7 días), la edad avanzada y la presencia de una artropatía previa o de una prótesis articular. Conviene recordar que la poliartritis séptica tiene una mortalidad mayor (30%), particularmente en pacientes con AR (hasta el 50%). Las comorbilidades como la diabetes mellitus, la cirrosis hepática o la inmunosupresión son factores que incrementan la mortalidad. Como complicación local puede producirse una trombosis venosa profunda en la AS de extremidad inferior.

## ARTRITIS GONOCÓCICA

La incidencia de la artritis gonocócica es baja en Europa (1-2% de las AS), pero en Estados Unidos puede alcanzar el 70% de la AS en adultos menores de 40 años. La artritis por *Neisseria gonorrhoeae* puede producirse en el curso de una bacteriemia por una infección gonocócica o a partir de una colonización no sintomática de cérvix, uretra o faringe. En la mujer es más frecuente durante el período menstrual o en el embarazo, pero datos recientes señalan un incremento de la enfermedad gonocócica diseminada (EGD) en varones. La incidencia también es mayor en personas con déficit del complemento y en enfermos con lupus eritematoso sistémico. Algunas cepas de gonococo producen con mayor frecuencia EGD.

La EGD se presenta en forma de fiebre, tiritonas, exantema cutáneo y síntomas articulares (la tríada característica incluye tenosinovitis, dermatitis y poliartralgias). Aparecen pequeñas pápulas en tronco y extremidades, que evolucionan a pústulas hemorrágicas. De forma característica se produce una artritis y una tenosinovitis migratoria en manos, pies, tobillos, muñecas y rodillas. Las lesiones pustulosas y la artritis son estériles y de origen inmune, por lo que los cultivos del líquido articular son negativos y los hemocultivos son positivos en menos del 45%. El líquido articular es inflamatorio (10.000-20.000 leucocitos/ $\mu$ l) y *N. gonorrhoeae* se aísla en menos del 30% de los casos. Puede hallarse ADN bacteriano tanto en líquido articular como en las muestras de los exudados obtenidos.

La verdadera AS gonocócica es menos frecuente que la EGD y siempre sucede a esta. La infección suele ser monoarticular, de grandes o medianas articulaciones. El líquido articular tiene > 50.000 leucocitos/ $\mu$ l, la tinción de Gram ofrece poca ayuda y el cultivo es positivo en el 40-50% de casos. Los hemocultivos son negativos en esta fase. Por la dificultad de aislar el germen en LS o en sangre se deben cultivar muestras de exudado de faringe, uretral o anal en medio de Thayer-Martin.

La respuesta al tratamiento es muy rápida, con mejoría sintomática en 12-24 h. El fármaco de elección es la centriaxona (1 g/24 h i.v. o intramuscular) durante 1 semana, y solo cuando el antibiograma lo indique puede cambiarse a pautas

orales con una cefalosporina oral, ciprofloxacino (500 mg/12 h) o amoxicilina (500 mg/8 h) entre 7-14 días. Hasta un 30% de casos son resistentes a las fluoroquinolonas. En la artritis supurada se procede al drenaje articular adecuado y raramente es necesario el desbridamiento quirúrgico.

Conviene recordar que deben realizarse paralelamente cultivos y serologías apropiadas para descartar otras enfermedades de transmisión sexual (sífilis, VIH, *Chlamydia trachomatis* y virus de las hepatitis B y C).

## INFECCIÓN DE ARTICULACIONES PROTÉSICAS

La infección de una prótesis articular es una de las complicaciones más temidas de esta cirugía y condiciona el fracaso de esta. En la actualidad, la prevalencia de las infecciones protésicas en nuestro entorno es del 2% (el 1% en cadera, el 2,5% en rodilla y el 1% en hombro) y de un 4% en pacientes con AR. La tasa de infecciones es mayor en los 2 primeros años desde la implantación de la prótesis.

Las infecciones protésicas se ven favorecidas por diversos factores que hacen que sean necesarios menores inóculos de gérmenes para su desarrollo y que facilitan su crecimiento en la superficie. El cemento de polimetilmetacrilato produce una disminución de los mecanismos naturales de defensa. Ciertas adhesinas, como la fibronectina, facilitan la adherencia de las bacterias al cemento y a la prótesis, las cuales elaboran un exopolisacárido altamente hidratado, denominado glucocalix, que forma un *biofilm* resistente a los antibióticos y a los procesos de defensa. La presencia de *biofilm* permite explicar por qué en ocasiones hay una buena respuesta inicial al tratamiento y un empeoramiento posterior o la ineficacia del tratamiento antibiótico prolongado sin retirada de la prótesis.

Tras una bacteriemia, el riesgo de infección protésica es del 0,3%, pero cuando está producida por *S. aureus*, el riesgo alcanza el 30%. El riesgo de infección de la prótesis tras diseminación hematogena es superior en la rodilla que en la cadera.

Entre los factores de riesgo de infección protésica se encuentran, además de los factores generales de la AS, la obesidad, la colonización por *S. aureus*, la AR, una artroplastia previa en la misma articulación, la infección protésica previa, la artroplastia por fractura y una cirugía larga. La colonización nasal por SARM se asocia también a un aumento de riesgo de infección local por *S. aureus* tras la implantación de la prótesis.

Las infecciones protésicas pueden ser precoces o tardías. En las precoces (< 3 meses), la infección se adquiere en el propio acto quirúrgico, por contaminación de la propia flora cutánea del enfermo, del personal o del ambiente. Generalmente son patógenos virulentos como *S. aureus* o los bacilos gramnegativos, anaerobios o infecciones polimicrobianas. También pueden acontecer en el postoperatorio con dehiscencia de sutura, con invasión de los gérmenes desde planos superficiales hasta la prótesis. Tienen un inicio agudo y se presentan con dolor constante, fiebre, signos inflamatorios de partes blandas y, en ocasiones, con secreción purulenta por la herida quirúrgica.

Las infecciones retardadas (3-12 meses) también se adquieren durante la intervención, pero tardan en manifestarse por la menor virulencia de los gérmenes (*Propionibacterium* spp., estafilococos coagulasa negativos o enterococos) o por un menor inóculo. La clínica es la de un postoperatorio tórpido, con dolor continuo y progresivo deterioro funcional. La clínica sistémica es poco relevante (menos de la mitad tiene fiebre), por lo que es muy difícil diferenciarlas de un aflojamiento protésico. Cuando el diagnóstico se retrasa pueden aparecer fístulas con drenaje intermitente.

La infección tardía de la prótesis se produce más allá de los 12 meses y, generalmente, se adquiere en el curso de una bacteriemia de otro origen (catéter venoso, foco urinario o foco cutáneo). El inicio es agudo en una prótesis previamente no sintomática. Los gérmenes habituales son *S. aureus*, bacilos gramnegativos y estreptococos beta hemolíticos. Son más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, con bacteriemias recurrentes o portadores de sonda vesical.

En conjunto, los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* (22%), estafilococos coagulasa negativos (19%), infecciones mixtas (19%), estreptococos beta hemolíticos (9%), bacilos gramnegativos aerobios (8%) y anaerobios (6%). Las infecciones por *Propionibacterium acnes* son más frecuentes en las prótesis de hombro y las ocasionadas por *S. aureus* son más frecuentes en pacientes con AR.

El diagnóstico no es fácil de establecer y se sustenta en datos de laboratorio, radiológicos, estudio del líquido articular y/o biopsia. La radiología no es útil en el diagnóstico de la infección protésica, pues los hallazgos son tardíos y además no son específicos. Los signos más habituales son la presencia de radiolucencia de la interfase cemento-hueso > 2 mm, osteólisis periprotésica, reacción periosteal y desplazamiento de los elementos protésicos. Aunque estos signos no son específicos son más precoces en la infección protésica que en el aflojamiento y su presencia entre los 6-12 meses debe hacer sospechar la infección. Las técnicas con radioisótopos aportan poco en el diagnóstico. El interés de la gammagrafía con leucocitos marcados básicamente se centra en la exclusión de infección. La ecografía tiene interés en la localización de hematomas y abscesos o para guiar la punción aspirativa.

Los parámetros analíticos tampoco son discriminatorios. La PCR se normaliza a las 2-3 semanas de la implantación de la prótesis, por lo que una elevación persistente y congruente con la VSG debe hacer sospechar infección. La leucocitosis puede estar ausente.

Las características del líquido articular y su cultivo son los datos de mayor valor diagnóstico. Se aconseja la interrupción del tratamiento antibiótico 2 semanas antes de obtener las muestras para cultivo y al menos se deben obtener 3 muestras para cultivo aerobio y anaerobio. También se deben remitir muestras de tejido periprotésico para cultivo (3-6 muestras). El cultivo del material purulento drenado por una fístula no resulta de gran ayuda, por la falta de concordancia entre la infección superficial y la profunda. El material protésico retirado puede tratarse con ultrasonidos para liberar microorganismos del *biofilm* y mejorar el aislamiento bacteriano.

Deben obtenerse hemocultivos en todos los casos con fiebre o con procesos infecciosos concomitantes.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el aflojamiento mecánico no séptico, la dislocación, la artritis gotosa, la hemartrosis o la osteólisis.

El tratamiento comprende un abordaje quirúrgico y un tratamiento antibiótico. Los objetivos terapéuticos son erradicar la infección, eliminar el dolor y restaurar la funcionalidad de la prótesis. Las diferentes secuencias y estrategias se deciden en función del tiempo en el que surge la infección, el germen causal y las características del paciente. Las opciones quirúrgicas incluyen el recambio de la prótesis infectada (puede hacerse en 1 o 2 tiempos), el desbridamiento sin retirada de la prótesis o la resección de la prótesis sin reinstauración de otra.

En la infección aguda postoperatoria o por diseminación hematógena se recomienda el desbridamiento junto al tratamiento antibiótico i.v. entre 4-6 semanas. Se consigue así controlar la infección y preservar la prótesis en la mayoría de casos. El diagnóstico y abordaje retardados, así como las infecciones por *S. aureus* o por bacilos gramnegativos, son factores de mal pronóstico.

En las infecciones retardadas o tardías es necesaria la retirada de la prótesis y el recambio por otra en 1 o 2 tiempos. En un solo tiempo se realiza con tratamiento antibiótico local mediante cemento impregnado, además del antibiótico sistémico. En el recambio en un tiempo de una prótesis infectada por *S. aureus* se aconseja realizar tratamiento antibiótico i.v. durante 4-6 semanas junto a rifampicina 300-450 mg/12 h/vía oral, manteniendo después tratamiento oral durante 3 meses (p. ej., fluoroquinolonas y rifampicina). En situaciones especiales se decide mantener un tratamiento antibiótico indefinido.

El recambio en 2 tiempos (entre los cuales se coloca un espaciador con cemento impregnado de gentamicina o vancomicina) se realiza a las 4-6 semanas de la retirada de la prótesis infectada y de completar el tratamiento antibiótico sistémico.

En algunos casos, no es posible realizar la retirada de la prótesis (por situaciones de alto riesgo) y se opta por un des-

bridamiento y un tratamiento antibiótico (4-6 semanas i.v. y 6 meses oral —antibiótico específico + rifampicina—). La utilidad de la rifampicina en el tratamiento de la infección estafilocócica se ha remarcado en la bibliografía, entre otros aspectos, por su capacidad de penetración en el *biofilm*.

En algunas situaciones especialmente complicadas, la única opción es la retirada definitiva de la prótesis con o sin artrodesis, que consigue mejorar el dolor y controlar la infección, pero con pérdida de la funcionalidad articular. En casos excepcionales con osteomielitis extensa y pérdida ósea, la amputación puede ser inevitable.

Por su comodidad y coste económico hay un gran interés por las pautas de tratamiento antibiótico oral. En este sentido, la asociación de fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) y rifampicina consigue muy buenos resultados en infecciones estafilocócicas, con tasas de curación del 75%. Es una combinación con buena biodisponibilidad, activa y segura. El cotrimoxazol, la minociclina y el ácido fusídico también se han utilizado en combinación con rifampicina. Linezolid y daptomicina también son agentes potentes frente a los grampositivos, incluyendo los SARM.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Butt U, Amissah-Arthur M, Khattak F, Elsworth CF. What are we doing about septic arthritis? A survey of UK-based rheumatologist and orthopedic surgeons. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 707-10.
- Fangtham M, Baer AN. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* arthritis in adults: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 604-10.
- García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 407-21.
- Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 182-94.
- Mateo Soria L, Olivé Marqués A, García Casares E, García Melchor E, Holgado Pérez S, Tena Marsà X. Artritis séptica poliarticular. *Reumatol Clin* 2009; 5: 18-22.
- Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375: 846-55.

# ARTRITIS INFECCIOSA (II). MICROORGANISMOS NO PIÓGENOS

J. BELZUNEGUI OTANO

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

#### ARTRITIS CAUSADAS POR MICOBACTERIAS

Artritis tuberculosa

Artritis de la lepra

Artritis causadas por micobacterias atípicas

#### ARTRITIS BRUCELAR

Manifestaciones clínicas

Pruebas complementarias

Diagnóstico

Tratamiento

#### ARTRITIS CAUSADAS POR HONGOS

Manifestaciones clínicas

Pruebas complementarias

Diagnóstico

Tratamiento

#### ARTRITIS CAUSADAS POR PARÁSITOS

#### ARTRITIS VIRALES

Parvovirus

Virus de la hepatitis

Rubéola y vacuna de la rubéola

Virus de la inmunodeficiencia humana

Alfavirus

Otros virus

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Algunas de las infecciones presentadas en el presente capítulo son raras y endémicas en países del tercer mundo. El flujo de población creciente entre los diferentes países, debido a la globalización económica y a la facilidad creciente de acceder a medios de transporte, otrora inaccesibles a economías modestas, ha hecho posible la transmisión de enfermedades desde países del tercer mundo a países desarrollados. Esto hace que debamos plantearnos ampliar el horizonte de nuestros conocimientos e incluir, por ejemplo, entidades como la esporotricosis en el conjunto de enfermedades a valorar cuando se analizan microorganismos causantes de infección osteoarticular.

## ARTRITIS CAUSADAS POR MICOBACTERIAS

Las infecciones osteoarticulares por micobacterias son entidades raras. Dentro de ellas pueden distinguirse, según el agente etiológico responsable, las causadas por *Mycobacte-*

*rium tuberculosis* (artritis tuberculosas), por *Mycobacterium leprae* (artritis de la lepra) y por micobacterias atípicas.

### Artritis tuberculosa

La artritis tuberculosa supone un 1% de todos los casos de tuberculosis y un 10% de los casos extrapulmonares. En la infancia, la infección articular se produce por vía hematogena desde el foco pulmonar primario, mientras que en el adulto se extiende desde un foco pulmonar latente o desde uno extrapulmonar. La afectación articular puede producirse directamente por vía hematogena o desde un foco óseo contiguo a la articulación.

### Manifestaciones clínicas

Su presentación es la de una monoartritis crónica de curso insidioso, que afecta habitualmente a articulaciones de carga en las extremidades inferiores (cadera, rodilla), aunque también pueden verse afectadas pequeñas articulaciones de los miembros. Los pacientes presentan dolor, usualmente no muy intenso, tumefacción y limitación de la movilidad articular, sin eritema (sinovitis fría), además de malestar, debilidad y, solo en raras ocasiones, fiebre y pérdida de peso. Su modo de



TABLA 64-1

**Tratamiento de la tuberculosis (documento de consenso de la SEPAR)**

Situación	Pauta
Pulmonar y extrapulmonar	2HRZE/4HR <sup>a/b</sup>
Tratamiento alternativo	2HRZS/4HR 2HRE/7HR
Situaciones especiales (gota, hepatopatía crónica grave)	2HRE/7HR
Meningitis. Tuberculomas	2HRZE/10HR
Silicosis. Espondilitis con afección neurológica	2HRZE/7HR

<sup>a</sup>Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos se podría retirar E.

<sup>b</sup>Si no es posible utilizar E, puede sustituirse por S.

E: etambutol; H: isoniácida; R: rifampicina; S: estreptomina; Z: piracinamida; 2, 4, 7, 10: número de meses de tratamiento.

presentación hace que el retraso en el diagnóstico sea habitual, con mucha frecuencia mayor de 1 año.

La enfermedad de Poncet es una entidad discutida. En ella, los síntomas iniciales son dolor e hinchazón poliarticulares y aparecen en coincidencia con la enfermedad tuberculosa activa. Lo habitual es que el cultivo de líquido sinovial (LS) sea negativo y que la poliartritis desaparezca con el tratamiento específico antituberculoso.

#### Pruebas complementarias

La prueba de Mantoux habitualmente es positiva. Dado que suele serlo también en sujetos vacunados y en ocasiones en personas infectadas por micobacterias atípicas, en los últimos años se han desarrollado técnicas que miden la producción de interferón en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* no presentes en las vacunas ni en la mayoría de las cepas de micobacterias atípicas. Esta prueba es, además, un análisis sanguíneo que evita la arbitrariedad de la valoración subjetiva de la intradermorreacción. En todo caso, tanto la prueba de Mantoux como la prueba sanguínea de producción de interferón detectan infección latente y no necesariamente infección activa.

La analítica sanguínea suele ser anodina. Pueden encontrarse leves elevaciones de los reactantes de fase aguda, anemia discreta y moderada leucocitosis.

En el estudio del LS, el número de células suele oscilar entre 10.000 y 20.000/μl con predominio de polimorfonucleares, que rara vez superan el 90% del recuento leucocitario total. La glucosa suele estar disminuida. La determinación de adenosina deaminasa puede mostrar cifras elevadas, que pueden sugerir, pero nunca ser diagnósticas de artritis tuberculosa.

Los hallazgos en la radiología simple suelen ser tardíos; la osteoporosis yuxtaarticular, las erosiones óseas y la pérdida del espacio articular son los más característicos. En la resonancia magnética pueden observarse lesiones en etapas más precoces, que pueden sugerir infección tuberculosa, pero que no son diagnósticas; consisten en alteraciones de señal epifisaria, proliferación sinovial, destrucción cartilaginosa y abscesos periarticulares.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se debe realizar mediante estudio microbiológico del LS y/o histológico de la membrana sinovial. La baciloscopia de la extensión del LS es solo positiva en un 20% de los casos. Por otro lado, el cultivo del líquido o de muestras histológicas es altamente rentable y es positivo en un 80-90% de los casos. En espera del resultado del cultivo en medios específicos, que permite un diagnóstico definitivo pero que tiene el inconveniente de su lentitud, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en LS, capaces de detectar material genético del agente patógeno, incluso en cantidades muy pequeñas, permiten realizar un diagnóstico rápido (24 h). El estudio histológico puede poner de manifiesto la presencia de granulomas caseificantes. Su ausencia en ningún caso excluye el diagnóstico.

#### Tratamiento

Se considera que, salvo en circunstancias especiales, una pauta estándar con agentes de primera línea durante 6 meses es suficiente. Los 2 primeros meses se utiliza una combinación de isoniácida (5 mg/kg/día, máximo 300 mg/día), rifampicina (10 mg/kg/día, máximo 600 mg/día) y piracinamida (30-35 mg/kg/día [ $< 50$  kg, 1,5 g; 51-74 kg, 2 g;  $> 75$  kg, 2,5 g]), con o sin etambutol (15 mg/kg/día). Los 4 meses siguientes se utiliza una combinación de isoniazida y rifampicina a las dosis mencionadas. Hay diversas pautas de dosificación intermitentes, que se han mostrado tan eficaces como la diaria.

Se considera que los tratamientos deben ser más duraderos (9-12 meses) en los pacientes cuyo régimen de tratamiento no incluye rifampicina y en los que padecen enfermedad extensa o avanzada. En la tabla 64.1 se expone el esquema principal de tratamiento recomendado en el documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), publicado en 2010.

En caso de toxicidad o resistencia a fármacos de primera línea pueden usarse fármacos de segunda línea, que incluyen fluoroquinolonas como levofloxacino (1 g/día vía oral [v.o.] o intravenoso [i.v.]) y moxifloxacino (400 mg/día v.o. o i.v.), agentes inyectables como capreomicina (15 mg/kg/día intramuscular [i.m.] o i.v., máximo 1 g), kanamicina (15 mg/kg/día i.m. o i.v., máximo 1 g), amikacina (15 mg/kg/día i.m. o i.v., máximo 1 g) y estreptomina (15 mg/kg/día, máximo 1 g), y otros agentes como etionamida (15-20 mg/kg y día v.o., máximo 1 g), cicloserina (10-15 mg/kg/día v.o., máximo 1 g) o ácido paraaminosalicílico (8-12 g/día v.o. en 2-3 dosis). La colaboración con especialistas de las unidades de enfermedades infecciosas es recomendable y de enorme utilidad en estos casos.

La sinovectomía quirúrgica debe reservarse para casos muy determinados en que persiste la sinovitis a pesar del tratamiento médico.

#### Artritis de la lepra

A pesar de que la lepra es una enfermedad erradicada en los países desarrollados, cada año se registran en España unos 20 casos nuevos, en zonas históricamente endémicas como

Andalucía, Galicia y Levante. La globalización y la mayor facilidad para viajar han hecho que se favorezcan los contagios.

En la lepra es característica una poliartritis reactiva causada por inmunocomplejos, que puede parecerse a la artritis reumatoide y la neuroartropatía destructiva secundaria a polineuropatía sensitiva avanzada. La artritis séptica con aislamiento de *M. leprae* en el LS es excepcional. El tratamiento de esa última entidad es el tratamiento específico de la enfermedad basal con poliantibioterapia (dapsona, rifampicina y clofazimina).

### Artritis causadas por micobacterias atípicas

Hay una gran cantidad de micobacterias atípicas que pueden causar enfermedad en el ser humano. Muchas de ellas se encuentran en el agua y en el suelo. Las que causan artritis con mayor frecuencia son *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium kansasii*. Muchas veces, la artritis es consecuencia de traumatismos o heridas locales, por lo que se afectan con frecuencia las muñecas y pequeñas articulaciones de las manos. *M. marinum* suele causar infección local por heridas con exposición a agua infectada. En pacientes inmunocomprometidos (con frecuencia afectados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]), la artritis, además de por inoculación local directa, puede ser consecuencia de diseminación hematógena. En este caso, las micobacterias predominantes son *M. avium* y *M. kansasii*.

El curso clínico es crónico y lentamente progresivo y predominan los síntomas locales sobre los sistémicos, muchas veces ausentes. La radiología muestra aumento de partes blandas y en fases avanzadas destrucción cartilaginosa.

El cultivo de LS es muchas veces negativo (< 15% en una serie revisada de 40 casos de artritis por *M. kansasii*) y, con frecuencia, es necesaria una biopsia con estudio microbiológico e histológico para confirmar el diagnóstico. El cultivo es especialmente importante en estos pacientes, pues las micobacterias atípicas son en muchas ocasiones resistentes a fármacos clásicos antituberculosos y el resultado del antibiograma permite utilizar fármacos específicos. No se aconseja la monoterapia pues hace que se desarrollen resistencias.

## ARTRITIS BRUCELAR

La brucelosis es una antroponosis causada por 4 especies de *Brucella*: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis*. Los humanos se infectan por contacto con secreciones o excrementos de animales y, más comúnmente, por ingerir lácteos sin pasteurizar procedentes del ganado. En España, la mayoría de los casos se producen por la ingestión de productos lácteos infectados por *B. melitensis*.

### Manifestaciones clínicas

Tras un período de incubación de unas 3 semanas se desarrolla un cuadro de fiebre alta recurrente, artromialgias, sudoración, náuseas y, en ocasiones, afectación de órganos específicos (formas focales). En una amplia revisión nacional de 530 casos, la afectación osteoarticular, una de las formas focales de la enfermedad, representó un 21% del total de pacientes estudiados

(113/530); 50 fueron sacroileítis (45% de las formas osteoarticulares) y 18 artritis en otras localizaciones (16% de las formas osteoarticulares). Excluyendo la articulación sacroilíaca, la artritis brucelar afecta principalmente a articulaciones de carga (rodillas y caderas).

### Pruebas complementarias

Los hallazgos de laboratorio suelen ser inespecíficos, con discretas elevaciones de los reactantes de fase aguda. Los hallazgos radiológicos son similares a los de otras infecciones osteoarticulares y consisten en osteopenia yuxtaarticular, erosiones y pinzamiento del espacio articular. En el estudio histológico de la membrana sinovial se observa un tejido de granulación con edema intersticial e infiltrado mononuclear con producción de granulomas.

### Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica de la enfermedad, en la demostración de anticuerpos frente a componentes de la pared y el citoplasma de la bacteria por técnicas de seroaglutinación en tubo, ELISA, rosa de Bengala, test de Coombs o tras tratamiento con 2-mercaptoetanol, y en el cultivo en medio específico de Ruiz-Castañeda de muestras sanguíneas, de LS y de membrana sinovial. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa parece prometedora, pero no se ha desarrollado todavía para su uso rutinario.

### Tratamiento

Dado que los microorganismos del género *Brucella* son patógenos intracelulares, las recurrencias son comunes en el curso evolutivo de la enfermedad. Por ello, en la artritis brucelar se recomienda un régimen de tratamiento combinado prolongado, que consiste en doxiciclina v.o. (100 mg/12 h) entre 6 y 8 semanas, asociada durante las primeras 2 o 3 semanas a estreptomycin (1 g/día i.m.), gentamicina (4 mg/kg de peso/día i.m.) o rifampicina (900 mg/día v.o.).

## ARTRITIS CAUSADAS POR HONGOS

Las artritis fúngicas son entidades raras. En nuestro país suelen verse en el curso de candidiasis, criptococosis y aspergilosis en pacientes inmunocomprometidos. Otras enfermedades causadas por hongos en las que puede observarse artritis son la esporotricosis (muy rara, pero emergente en nuestro país), la coccidiomicosis (que se observa en la zona central y en el sudoeste de Estados Unidos, en Centroamérica y en Sudamérica), la histoplasmosis y la blastomicosis (ambas endémicas en Estados Unidos).

### Manifestaciones clínicas

#### Candidiasis

El microorganismo causal es habitualmente *Candida albicans*, aunque puede haber implicados otros hongos como *Candida glabrata*. Lo usual es que se produzca en el seno de una candidiasis diseminada y la infección de la articulación

se produzca por vía hematogena. Otra vía de llegada es la inoculación externa, bien directamente tras inyección intraarticular, cirugía o traumatismo, o tras su entrada en el torrente sanguíneo en drogadictos que utilizan la v.i. y se inyectan heroína marrón. Puede dar clínica de artritis aguda o tener un curso más solapado. En los adultos, la artritis suele ser monoarticular y afectar con mayor frecuencia a la rodilla. En la edad pediátrica, *C. albicans* es un microorganismo que causa artritis con frecuencia, sobre todo en niños lactantes prematuros.

### **Criptococosis**

La criptococosis con afectación del sistema nervioso central se ha descrito con profusión en los últimos años en pacientes con sida.

La infección osteoarticular se produce por extensión por vía sanguínea desde el pulmón, órgano en el que suele asentar el hongo tras su inhalación. La afectación osteoarticular es poco común y suele comprometer a las vértebras. La artritis es rara y suele ser secundaria a un foco de osteomielitis.

### **Aspergilosis**

La artritis es muy infrecuente y se produce en el contexto de una aspergilosis diseminada. Se han descrito casos aislados; la rodilla es la articulación más afectada. El curso puede ser agudo o subagudo.

### **Esporotricosis**

Es una enfermedad causada por *Sporothrix schenckii*, que suele dar manifestaciones clínicas en la piel del lugar en que se produce un pinchazo por una espina vegetal (habitualmente de rosal). Se considera una enfermedad ocupacional pues, generalmente, afecta a jardineros y a agricultores. Es característica de países tropicales y en Europa se considera una infección emergente. En nuestro país se han publicado ya diversas series de casos, casi todos con afectación exclusivamente cutánea.

La artritis afecta preferentemente a varones de mediana edad y es más frecuente en alcohólicos. Las localizaciones más habituales son rodilla, codo, muñeca y tobillo; puede ser mono, oligo o poliarticular. Suele ser consecuencia de diseminación hematogena, aunque se puede deber a invasión local.

### **Coccidiomicosis**

La artritis es rara y se produce en el contexto de una diseminación hematogena desde un foco pulmonar. La articulación más afectada es la rodilla.

### **Histoplasmosis**

La artritis es muy rara y se observa tras diseminación hematogena desde un foco pulmonar. Se han descrito casos sobre articulaciones protésicas.

### **Blastomicosis**

La infección primaria es pulmonar. Cuando se produce diseminación hematogena, la afectación osteoarticular es frecuen-

te (la siguiente en importancia tras la cutánea). Lo más característico es la osteomielitis. Cuando se observa artritis suele ser por afectación por contigüidad de un foco osteomielítico. Puede presentarse de manera aguda o crónica.

### **Pruebas complementarias**

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos y los de las pruebas de imagen son los característicos de las artritis infecciosas (osteopenia, pinzamiento y erosiones articulares). Suelen observarse con varios meses de retraso. En las muestras histológicas se observa un infiltrado inflamatorio crónico y formación de granulomas. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa todavía no están plenamente desarrolladas.

### **Diagnóstico**

Se basa en el cultivo del hongo en líquido o membrana sinoviales. Habitualmente crecen en medios de cultivo ordinarios. Pueden ayudar también los hemocultivos o los cultivos de muestras de otros tejidos afectados. En el estudio anatomopatológico es posible la visualización de los hongos con tinciones especiales.

### **Tratamiento**

Debe ser específico y habitualmente durar varios meses. Existen pautas diferentes según la gravedad del proceso. La cirugía con desbridamiento puede ser necesaria. Como norma general, las infecciones por *C. albicans* se tratan con fluconazol (6 mg/kg/día). Las producidas por otras especies de *Candida*, con voriconazol (4 mg/kg/día) o caspofungina (40 mg/día) o anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) o anfotericina B liposomal (3 g/día). La aspergilosis debe tratarse con voriconazol, y la criptococosis con fluconazol a las dosis mencionadas. La esporotricosis con itraconazol (200 mg 2 veces al día), la coccidiomicosis con fluconazol o itraconazol, la histoplasmosis y la blastomicosis con anfotericina B o itraconazol.

## **ARTRITIS CAUSADAS POR PARÁSITOS**

Las manifestaciones osteoarticulares en relación con infecciones parasitarias son muy raras. Se observan en su mayoría en países del tercer mundo. El cuadro clínico más frecuente lo constituyen las artritis reactivas a la infección parasitaria.

La artritis infecciosa causada por el parásito con aislamiento del microorganismo en la articulación es muy rara.

La equinococosis puede producir, además de invasión ósea, afectación articular. En la filariasis, la artritis con presencia de la microfilaria en la articulación puede ser incluso la única manifestación clínica. Otras artritis en las que se ha aislado el parásito en el interior de la articulación incluyen *Strongyloides stercoralis*, *Blastocystis hominis* y *Schistosoma* spp.

El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos específicos o en la identificación del parásito en heces, LS o muestras de tejidos. El tratamiento se basa en el uso de fármacos antiparasitarios como metronidazol, mebendazol, albendazol, dietilcarbamicina o ivermectina.

## ARTRITIS VIRALES

Las artralgiyas y artritis son hallazgos comunes en el transcurso de las infecciones virales. Los mecanismos por los que se producen son por invasión directa de la membrana sinovial o a través de una respuesta inmune mediada por inmunocomplejos. El patrón clínico puede ser muy variable y, en general, son procesos autolimitados en el plazo de unas semanas que remiten sin secuelas.

### Parvovirus

Son virus ADN de doble cadena, de los que el único que afecta a los seres humanos es el B19. La infección tiene un carácter estacional y es más frecuente en invierno y primavera. Es el causante de la denominada "quinta enfermedad" o eritema infeccioso, que se produce en niños, tras un período de incubación de entre 1 y 3 semanas con síntomas pseudogripales inespecíficos, un cuadro de fiebre, exantema autolimitado en las mejillas, eritema en las extremidades y el tronco, y artralgiyas o artritis (el 8% de los casos).

En los adultos, los síntomas articulares están presentes en un 60% de los pacientes infectados y en la mayoría de ellos no se acompaña de otros síntomas previos ni concurrentes. El patrón típico es el de una poliartritis aguda simétrica que afecta articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de las manos. En los niños puede producir una artritis oligoartricular y asimétrica con predilección por las rodillas.

El patrón clínico puede hacer que los pacientes sean diagnosticados erróneamente de lupus eritematoso sistémico o de artritis idiopática juvenil.

Los síntomas suelen remitir en unas semanas, aunque se han descrito recurrencias.

El virus tiene tropismo sobre los precursores eritrocitarios y se han descrito anemias aplásicas en pacientes con hemopatías previas.

El diagnóstico es serológico y se basa en la demostración de la presencia de anticuerpos IgM frente al virus en muestras sanguíneas. La presencia de IgG solo evidencia infección preexistente y puede estar presente en población sana.

El pronóstico es habitualmente bueno y el tratamiento sintomático con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos suele ser suficiente para controlar los síntomas de la enfermedad.

### Virus de la hepatitis

Los virus de las hepatitis B y C pueden causar artritis mediada por inmunocomplejos.

#### Virus de la hepatitis B

Su infección se transmite en adultos habitualmente por vía sexual o por vía parenteral a través de agujas infectadas.

Entre un 10 y un 25% de los pacientes infectados por el virus desarrolla artritis. Esta se produce típicamente en la fase prodrómica preictérica de la enfermedad y suele ser una poliartritis de inicio agudo, poliarticular y simétrica. Puede

tener un patrón migratorio o aditivo. Afecta usualmente a articulaciones de las manos y a las rodillas.

El diagnóstico es serológico. La artritis es habitualmente autolimitada. Si persisten los síntomas tras el diagnóstico es obligado descartar síndromes asociados a la infección por el virus de la hepatitis B como la poliartritis nodosa.

#### Virus de la hepatitis C

Produce infección viral persistente. Un número importante de los sujetos infectados presenta síntomas del aparato locomotor que incluyen artralgiyas y mialgiyas. Los pacientes suelen formar inmunocomplejos que se depositan en los tejidos y producen las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Entre un 2 y un 20% de los infectados padece artritis. En dos tercios de los casos se trata de una poliartritis semejante clínicamente a la artritis reumatoide, autolimitada. En el resto de los casos se trata de una oligoartritis de grandes y medianas articulaciones, que suele asociarse a crioglobulinemia.

El tratamiento es habitualmente sintomático. Hay que tener especial cuidado con los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con hepatopatía avanzada. En pacientes con artropatía crónica puede ser útil la hidroxicloroquina. Los antivirales pueden usarse en casos en los que la artropatía no responde a terapia convencional.

### Rubéola y vacuna de la rubéola

Ambas se asocian a una elevada tasa de artritis. El comienzo suele ser abrupto y suele producirse entre 1 semana antes y después de la aparición del exantema cutáneo en el caso de la rubéola y unas 2 semanas después en caso de vacunación.

El patrón suele ser el de una poliartritis simétrica con afectación de manos, muñecas y rodillas.

El diagnóstico es usualmente serológico y el pronóstico es bueno, pues la artritis suele ser autolimitada y solo suele precisar tratamiento sintomático.

### Virus de la inmunodeficiencia humana

Además de artritis psoriásica, artritis reactivas, conectivopatías y vasculitis, existe una poliartritis asociada a la infección por el virus que se comporta de manera autolimitada, con una duración habitual menor de 6 semanas. El patrón es de una oligoartritis de predominio en extremidades inferiores. El tratamiento sintomático suele ser suficiente para controlar los síntomas.

### Alfavirus

Son virus transmitidos por picaduras de mosquitos. No se encuentran en nuestro país. La infección suele cursar con hallazgos osteoarticulares prominentes. El virus Chikungunya ha causado epidemias en Asia y África y es responsable de una poliartritis aguda autolimitada de predominio en pequeñas articulaciones. Los virus Ross River y Barmah Forest han sido responsables de brotes de poliartritis febril epidémica en Australia. Los virus Sindbis y Mayaro han causado episodios de poliartritis en Rusia, Suecia y Finlandia y en Bolivia y Bra-

sil, respectivamente. Los cuadros son autolimitados y suelen ceder con tratamiento sintomático.

### Otros virus

Hay otros virus que pueden causar artritis pero, a diferencia de los mencionados previamente, lo hacen de forma muy rara o excepcional.

Los niños con varicela pueden desarrollar una mono u oligoartritis. Los pacientes con parotiditis pueden desarrollar una poliartritis migratoria de grandes y pequeñas articulaciones, habitualmente tras la inflamación parotídea. Adenovirus y coxsackievirus pueden causar poliartritis recurrente. La infección por virus de Epstein-Barr suele cursar con poliartralgias, pero raramente puede producir artritis de rodilla. Se han descrito también episodios de poliartritis en pacientes con infecciones por ecovirus y herpes virus y en pacientes trasplantados de médula ósea infectados por citomegalovirus. El

tratamiento sintomático, hasta que cedan las manifestaciones clínicas, suele ser suficiente.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Calabrese LH, Naides SJ. Viral arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 963-80.
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez de Mora D, Delgado M, Cause M et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 195-210.
- González-Martín, J, García-García JM, Anibarro I, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 255-74.
- Hsiao CH, Cheng A, Huang YT, Liao CH, Hsueh PR. Clinical and pathological characteristics of mycobacterial tenosynovitis and arthritis. *Infection* 2013; 41: 457-64.
- McGill PE. Geographically specific infections and arthritis, including rheumatic syndromes associated with certain fungi and parasites, *Brucella* species and *Mycobacterium leprae*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 289-307.

## ESPONDILODISCITIS

J.M. NOLLA SOLÉ



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## ETIOLOGÍA

Espondilodiscitis piógenas  
 Espondilodiscitis tuberculosas  
 Espondilodiscitis brucelares  
 Espondilodiscitis fúngicas

## FISIOPATOLOGÍA

## LOCALIZACIÓN

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## EXPLORACIÓN FÍSICA

## DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por la imagen  
 Diagnóstico etiológico

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## TRATAMIENTO

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Con el término *espondilodiscitis* se hace referencia a la colonización del cuerpo vertebral y del disco intervertebral por parte de un microorganismo. En la práctica clínica se consideran sinónimos los términos *espondilodiscitis* y *osteomielitis vertebral*.

En los países occidentales se estima que la incidencia anual de las espondilodiscitis oscila entre 0,5 y 2,5 casos por 100.000 habitantes.

## ETIOLOGÍA

Desde un punto de vista conceptual pueden considerarse 4 formas de espondilodiscitis diferenciadas en virtud del microorganismo causal: *a)* espondilodiscitis piógenas; *b)* espondilodiscitis tuberculosas; *c)* espondilodiscitis brucelares, y *d)* espondilodiscitis fúngicas. Si bien las características epidemiológicas de cada una de ellas son sustancialmente distintas, las manifestaciones clínicas pueden ser muy similares. Por ello, en la práctica asistencial no deben realizarse asunciones diagnósticas basadas en la forma de presentación o en las técnicas de imagen, sino que, necesariamente, debe llevarse a cabo una actuación sistemática encaminada a filiar microbiológicamente el proceso.

## Espondilodiscitis piógenas

Constituyen la forma más habitual de espondilodiscitis. Su incidencia está aumentando de forma considerable como consecuencia de la mayor expectativa de vida de los pacientes de edad avanzada afectados de neoplasias y de enfermedades crónicas (diabetes mellitus, cirrosis, insuficiencia renal crónica), de la superior frecuencia de uso de los tratamientos inmunosupresores y del incremento de los procedimientos invasivos sobre la columna vertebral. La mayoría de los casos acontecen en pacientes de más de 50 años; de hecho, la presencia de la enfermedad en niños y en adolescentes constituye una circunstancia excepcional.

Las espondilodiscitis piógenas son monomicrobianas en la práctica totalidad de los casos (95%). *Staphylococcus aureus* es el microorganismo causal más frecuente (50-60% de los casos) en todos los segmentos de edad; en adultos jóvenes y en adictos a drogas por vía parenteral su predominio es muy acentuado (85-90% de los casos). Cabe destacar que en los últimos años se está constatando un aumento de las infecciones producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM). Los estafilococos coagulasa negativos, esencialmente *Staphylococcus epidermidis*, suelen estar implicados únicamente en las espondilodiscitis secundarias a intervenciones quirúrgicas o punciones vertebrales.

Los bacilos gramnegativos son responsables del 25-30% de los casos. *Escherichia coli* es el germen más habitual y adquiere especial importancia cuando hay una infección concomitante de las vías urinarias. Los estreptococos son responsables del 15-20% de los casos y su frecuencia como agentes causales parece ir en aumento; son los gérmenes que más se asocian a la presencia concomitante de una endocarditis. La infección por gérmenes anaeróbicos es muy infrecuente.

### Espondilodiscitis tuberculosas

También se conocen con el nombre de mal de Pott. En la actualidad su incidencia es claramente inferior a la de las espondilodiscitis piógenas. No obstante, en nuestro medio, debe seguir contemplándose la posibilidad de estar frente a una infección por *Mycobacterium tuberculosis* al abordar a un paciente con espondilodiscitis.

Las espondilodiscitis suponen, aproximadamente, el 50% de los casos de tuberculosis osteoarticular y entre un 1-5% de todas las formas de tuberculosis. Los casos acontecen fundamentalmente en población inmigrante y en enfermos que se encuentran en situación de inmunosupresión (enfermedades crónicas, alcoholismo).

En alrededor de un tercio de los pacientes se recoge el antecedente de tuberculosis en la anamnesis o bien se constata una infección activa en otra localización.

### Espondilodiscitis brucelares

La incidencia de la brucelosis, una zoonosis cuyo reservorio principal son las cabras y las ovejas, ha descendido de forma muy acusada en España en las últimas décadas. En paralelo, la espondilodiscitis brucelar se ha ido convirtiendo progresivamente en una enfermedad infrecuente.

La espondilodiscitis es, tras la sacroileítis, la forma más habitual de afección osteoarticular de la brucelosis. Aparece en el 5-10% de los pacientes con infección por *Brucella mellitensis* y suele afectar especialmente a los varones de edad avanzada.

### Espondilodiscitis fúngicas

Es muy rara y debida casi exclusivamente a *Candida albicans*. Aparece fundamentalmente en drogadictos y en pacientes inmunodeprimidos sometidos a antibioticoterapia de amplio espectro o a cateterizaciones prolongadas del árbol vascular.

## FISIOPATOLOGÍA

En la mayoría de los casos, el microorganismo alcanza la columna vertebral a través del torrente sanguíneo procedente de un foco infeccioso situado a distancia (tracto genitourinario, aparato digestivo, aparato respiratorio, piel, cavidad oral), que no siempre es clínicamente evidente. Los pacientes con procesos infecciosos que comportan una elevada incidencia de bacteriemia (endocarditis, infecciones urinarias) o los sometidos a venoclisis tienen un especial riesgo de sufrir una espondilodiscitis.

Como consecuencia de la distribución de la irrigación arterial de la columna, inicialmente se afectan 2 cuerpos vertebra-

les adyacentes. Con posterioridad, y debido a la progresión de la infección, se compromete el disco intervertebral, que es avascular. A menudo, el proceso afecta también a los tejidos blandos circundantes y se pueden formar abscesos paravertebrales o epidurales.

Ocasionalmente, el microorganismo anida en la columna por inoculación directa, a partir de una intervención quirúrgica o tras la práctica de punciones diagnósticas o anestésicas. La extensión por contigüidad o por vía linfática a partir de un foco infeccioso extravertebral se produce rara vez.

## LOCALIZACIÓN

La columna lumbar es la que se afecta con mayor frecuencia (60% de los casos), seguida de la dorsal (30%) y de la cervical (10%).

Habitualmente se observa compromiso de un único segmento vertebral (95% de los casos). Cuando la afección es múltiple puede ser continua o discontinua.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sospecha clínica se fundamenta en la presencia de las 2 manifestaciones cardinales de la enfermedad, el dolor raquídeo y la fiebre.

El dolor raquídeo suele tener características inflamatorias y es progresivo en cuanto a su intensidad. En paralelo a la progresión del dolor se produce limitación de la movilidad del segmento afecto, como consecuencia de la contractura de la musculatura paravertebral. El paciente suele presentar una acentuada incapacidad funcional.

Se observa un aumento de la temperatura axilar por encima de 37,5 °C en aproximadamente el 60% de los casos. Por lo general, la fiebre suele ser bien tolerada, si bien en algunos casos, especialmente cuando la temperatura supera los 39 °C, el paciente puede presentar escalofríos, diaforesis acentuada y deterioro del estado general.

En un 10-15% de los casos se observan manifestaciones neurológicas en forma de radiculalgia y, con menor frecuencia, de paresia o parálisis. Estas alteraciones son consecuencia de la compresión directa de las estructuras nerviosas por los abscesos, por los colapsos y subluxaciones de los cuerpos vertebrales y por las prominencias discuales.

En ocasiones pueden ser evidentes manifestaciones clínicas que ponen de manifiesto la existencia concomitante de un proceso infeccioso extravertebral.

Habitualmente, el cuadro clínico se instaura de forma subaguda, con un acentuado protagonismo de las manifestaciones raquídeas y con una discreta repercusión general. No obstante, en algunos pacientes con espondilodiscitis producidas por microorganismos piógenos, la enfermedad puede instaurarse de forma aguda, con manifestaciones sistémicas marcadas y un acentuado deterioro del estado general.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Suele observarse una limitación de la movilidad en todos los planos espaciales del segmento vertebral afecto, una marcada

contractura de la musculatura paravertebral y dolor a la presión de las apófisis espinosas. Asimismo pueden observarse hallazgos que ponen de manifiesto la compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal.

La exploración física debe ser sistemática y general. En ocasiones pueden observarse datos semiológicos de incuestionable interés clínico (soplo cardíaco, derrame pleural o pústulas, entre otros).

## DIAGNÓSTICO

Una vez planteada la sospecha a partir de las manifestaciones clínicas y de la exploración física debe ponerse en marcha una estrategia diagnóstica encaminada a confirmar la existencia de una espondilodiscitis y a filiar etiológicamente el proceso.

### Diagnóstico por la imagen

#### *Exploración radiológica convencional*

Las radiografías juegan un papel fundamental, pero hay que tener en cuenta que no se observan anomalías hasta que han transcurrido casi 2 semanas del inicio del proceso. La primera manifestación es la disminución de la altura del espacio intervertebral. A continuación se constata una rarefacción de las superficies de los cuerpos vertebrales, seguida de la aparición de erosiones y de la destrucción, en mayor o menor grado, de los cuerpos vertebrales (fig. 65.1). La instauración de la terapéutica interrumpe el proceso destructivo y, a partir de la octava semana, empieza a observarse esclerosis con neoformación ósea, que puede llegar a determinar la fusión de los cuerpos vertebrales. Esta secuencia evolutiva es común a las distintas formas etiológicas de espondilodiscitis. La observación de una destrucción del ángulo vertebral anterosuperior se considera más característica de la espondilodiscitis brucelar.

El estudio radiográfico de la columna, en posición de frente y de perfil, debe practicarse de forma sistemática; resulta útil para dejar sentada la posición de partida. Además, con relativa frecuencia se observan lesiones sugestivas de espondilodiscitis en el momento en que se practican, ya que el retraso en la conformación de la sospecha clínica es una circunstancia relativamente habitual.

#### *Resonancia magnética*

La resonancia magnética (RM) constituye la técnica de imagen de elección. Presenta una sensibilidad y una especificidad superiores al 90% para el diagnóstico de espondilodiscitis. El estudio proporciona información precisa acerca de las afecciones ósea y discal, así como de la presencia de abscesos epidurales o paravertebrales, y posibilita la evaluación del compromiso neurológico, tanto de las raíces nerviosas como de la médula. Además, los cambios de señal en los cuerpos vertebrales se observan en fases muy precoces, antes de que se evidencien cambios destructivos.

La observación de abscesos epidurales y paravertebrales en la RM es una circunstancia habitual (50-70% de los casos).



**FIGURA 65-1** ■ Radiografía de columna cervical, proyección lateral. Se detecta una disminución del espacio discal C5-C6 con erosiones de las plataformas, más patente en la plataforma de C6. Imagen de RM en secuencia STIR. Se observa disminución de la altura del intervertebral, con focos de aumento de señal en su porción central. Se acompaña de cambios de edema, con aumento de la señal, en las plataformas vertebrales, de una colección líquida abscesificada en el espacio epidural anterior que comprime el cordón medular y de cambios inflamatorios en las partes blandas paravertebrales.

En la mayoría de ocasiones, no se asocian a manifestaciones neurológicas.

Ante una sospecha de espondilodiscitis, la práctica de una RM (figs. 65.1 y 65.2) debe ser sistemática. La repetición del estudio a lo largo del proceso evolutivo queda a criterio del médico que atiende al paciente. Puede no ser necesario si se constata una buena evolución clínica.

#### *Tomografía computarizada*

Con la tomografía computarizada (TC) se evalúan de forma precisa las afecciones ósea y discal y los abscesos paravertebrales o intrarraquídeos, pero es una técnica menos sensible que la RM a la hora de evaluar el compromiso neurológico.

La TC es la técnica de elección para guiar la realización de punciones en las biopsias diagnósticas y en el drenaje de abscesos. Asimismo es la prueba que sustituye a la RM cuando esta está contraindicada o no puede realizarse.

#### *Estudios isotópicos*

La gammagrafía ósea, con tecnecio o con galio, es útil en las fases iniciales de la enfermedad, cuando aún no se observan alteraciones radiológicas. Si se está ante un cuadro clínico compatible, la demostración de una hipercaptación del trazador hace aumentar la sospecha. No obstante presenta una menor sensibilidad y especificidad que la RM y no resulta una técnica adecuada para delimitar con exactitud los abscesos paravertebrales y epidurales. En la actualidad, su papel en el diagnóstico de las espondilodiscitis ha quedado un tanto relegado.





**FIGURA 65-2** ■ Cortes de resonancia magnética en secuencias potenciadas en T1, STIR y T1 con supresión grasa tras la administración intravenosa de contraste paramagnético. Se observan erosiones de las plataformas somáticas en L5-S1, que condicionan un aparente ensanchamiento del espacio discal en las secuencias T1. La señal del disco L5-S1 está aumentada en la secuencia STIR y se observan focos de captación discal tras la administración de contraste. En la región subcondral de las plataformas somáticas se detectan cambios de edema óseo, con discreto aumento de señal en STIR y captación de contraste. No se evidencia componente inflamatorio en las partes blandas.

### Diagnóstico etiológico

Sentado el diagnóstico clinicorradiológico es preciso poner en marcha una estrategia encaminada a establecer el microorganismo causal.

El diagnóstico microbiológico se puede conseguir mediante hemocultivos o bien a través del cultivo del material obtenido in situ (del tejido óseo vertebral, del disco o de los abscesos) mediante una punción-biopsia guiada por TC. Además, la estrategia diagnóstica debe incluir la prueba de la tuberculina y/o técnicas basadas en la detección de IFN- $\gamma$ , así como la realización de serología de brucelosis (rosa de Bengala y/o serología completa).

### Hemocultivos

Deben practicarse hemocultivos seriados (en número de 2 a 4) incluso en ausencia de fiebre. Son positivos en un 35-60% de los casos. El rendimiento aumenta claramente en los pacientes con endocarditis y en los que presentan fiebre elevada con escalofríos.

En los enfermos en los que se constata bacteriemia, especialmente si la infección es por gérmenes grampositivos,

debe practicarse un estudio ecocardiográfico, a pesar de que no existan manifestaciones clínicas sugestivas de endocarditis.

### Punción-biopsia guiada por tomografía computarizada

Ante resultados negativos de los hemocultivos y de las pruebas serológicas de brucelosis es necesario obtener una muestra de la zona vertebral afectada para estudio microbiológico y anatomopatológico.

La rentabilidad diagnóstica de la punción-biopsia guiada por TC es muy variable. Se han comunicado resultados positivos en un 30-90% de los casos. Los resultados están influenciados por la cantidad de muestra obtenida, por el tiempo de evolución de la infección y por la experiencia del radiólogo que realiza la punción.

Una vez obtenidas, las muestras deben remitirse a los servicios de microbiología y de anatomía patológica, ya que la observación de granulomas caseificantes permite asumir una etiología tuberculosa. Además resulta recomendable practicar 2 nuevos hemocultivos en el momento inmediatamente posterior a la práctica de la punción guiada por TC.

TABLA 65-1

## Tratamiento antibiótico de las espondilodiscitis piógenas según el agente etiológico

Microorganismo	Tratamiento
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	Levofloxacino 750 mg/día v.o. + rifampicina 600-900 mg/día v.o. o cloxacilina 2 g/6 h i.v. + rifampicina v.o., durante 2 semanas, seguido de levofloxacino v.o. + rifampicina v.o.
SARM	Vancomicina 1 g/12 h i.v. + rifampicina v.o. durante 2 semanas, seguido de rifampicina v.o. + levofloxacino v.o.
<i>Streptococcus</i> sp.	Ceftriaxona 2 g/día i.v. durante 2-4 semanas, seguido de amoxicilina 1 g/8 h v.o.
Enterobacterias	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima 2 g/8 h i.v. durante 2-4 semanas + ciprofloxacino 1 g/12 h v.o., seguido de ciprofloxacino v.o.
Anaerobios	Metronidazol 500 mg/8 h v.o.

i.v.: intravenoso; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; v.o.: vía oral.

En los servicios de microbiología se procesarán las muestras para realizar las siguientes técnicas: *a*) tinción de Gram y cultivo bacteriano convencional; *b*) cultivo anaerobio; *c*) tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de micobacterias; *d*) cultivo para hongos; *e*) reacción en cadena de la polimerasa (PCR) bacteriana, y *f*) PCR de micobacterias.

Si con el procesamiento del material obtenido no se consigue establecer el diagnóstico microbiológico, debe plantearse la disyuntiva de practicar una segunda punción-biopsia (guiada por TC o a cielo abierto) o bien iniciar un tratamiento antibiótico empírico. La decisión acerca de cuál es la mejor opción debe individualizarse para cada caso clínico.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial deberá realizarse con las enfermedades capaces de causar una raquialgia de características inflamatorias, esencialmente con las espondiloartritis y las metástasis. Desde un punto de vista radiológico, el diagnóstico diferencial se establecerá con las entidades capaces de causar espondilodiscitis aséptica.

Cabe recordar que en las fases iniciales la expresividad radiológica de las espondilodiscitis es mínima. Por ello, la presencia de signos radiológicos de artrosis, de hiperostosis anquilosante vertebral, de anomalías de transición o de distrofia de crecimiento vertebral no debe llevar a descartar de forma sistemática la existencia de una colonización infecciosa.

Hay que tener especial cuidado en diferenciar la espondilodiscitis de los otros 3 procesos infecciosos que pueden afectar a la columna vertebral: *a*) las artritis de las articulaciones interapofisarias; *b*) la osteomielitis de los elementos óseos posteriores, y *c*) el absceso epidural primario (espontáneo). El hecho de practicar de forma sistemática una RM ante la sospecha clínica de espondilodiscitis limita este problema. Las imágenes son sustancialmente distintas.

Las artritis de las articulaciones interapofisarias suponen alrededor del 15% de las infecciones espinales. En los últimos años, el número de casos diagnosticados ha ido en aumento, en paralelo a la generalización del uso de la RM. Las características demográficas y clínicas son, en términos generales, similares a las de

las espondilodiscitis; con mayor frecuencia se observa fiebre elevada y un inicio agudo del proceso. Se constata extensión extra-vertebral (absceso epidural y/o paravertebral) en un 80% de los casos. Las bacterias piógenas son los agentes causales en la gran mayoría de ocasiones y el predominio de *S. aureus* es manifiesto (80% de los casos). Se localizan, fundamentalmente, en la columna lumbar (85% de los casos) y suelen aparecer en el contexto de una bacteriemia; se han descrito algunos casos secundarios a la práctica de procedimientos invasivos de la columna vertebral. Los pronósticos funcional y vital son buenos.

La osteomielitis de los elementos posteriores de las vértebras (pedículos, láminas, apófisis transversa, apófisis espinosa) es una enfermedad muy infrecuente. Tradicionalmente se ha asociado a la infección por *M. tuberculosis*, si bien en los últimos años se han descrito casos de etiología piógena causados, fundamentalmente, por *S. aureus*.

Los abscesos epidurales primarios (espontáneos) constituyen una infección muy poco habitual. Fundamentalmente se deben a *S. aureus* y aparecen en el curso de una bacteriemia o bien tras procedimientos diagnósticos o terapéuticos que comportan la manipulación de la columna vertebral.

## TRATAMIENTO

La premura con la que debe instaurarse el tratamiento antibiótico dependerá del contexto en el que se presente la espondilodiscitis. En los casos que cursan con sepsis, fiebre muy elevada e inestabilidad hemodinámica, deberá iniciarse en el intervalo de pocas horas una antibioticoterapia empírica, tras la extracción de muestras para hemocultivos y, si es posible, la práctica de una punción vertebral; la identificación definitiva del microorganismo permitirá la reconsideración de la antibioticoterapia según el antibiograma. Si el curso es subagudo, el tratamiento puede retrasarse unos días, mientras se espera el resultado de los hemocultivos o de la punción vertebral.

En la tabla 65.1 se exponen opciones de tratamiento antibiótico para las espondilodiscitis piógenas en las que exista documentación del microorganismo causal. El tratamiento puede iniciarse por vía oral desde el primer momento. No obstante, por lo general suele realizarse un tratamiento intra-

venoso durante las primeras 2 o 3 semanas, especialmente en los pacientes con bacteriemia y con afección marcada del estado general. La duración recomendada del tratamiento es de 8 semanas, si bien no existen estudios clínicos concluyentes sobre este tema y en la bibliografía se reflejan tratamientos de 4-12 semanas. Parece haber consenso en alargar la duración del tratamiento, más allá de las 8 semanas, en los casos en que hay abscesos de gran tamaño.

En el tratamiento de las espondilodiscitis tuberculosas se utiliza la pauta 2HRZE/4HR (ver tabla 64.1) para completar un total de 6 meses de tratamiento; en los casos de evolución tórpida se recomienda prolongar el tratamiento hasta los 9 meses (pauta 2HRZE/7HR). En el tratamiento de las espondilodiscitis brucelares se aconseja utilizar doxiciclina (200 mg/día) y rifampicina (600-900 mg/día) un mínimo de 8 semanas, junto con estreptomycin (1 g/día, vía intramuscular [750 mg/día en mayores de 50 años]) o gentamicina (4 mg/kg de peso y día, vía intramuscular en monodosis) durante las primeras 2 semanas. El tratamiento más adecuado de las espondilodiscitis candidiásicas no está bien establecido, aunque parece recomendable el uso de anfotericina B en las fases iniciales; el fluconazol o el itraconazol oral es una buena alternativa para prolongar el tratamiento.

En los casos sin documentación microbiológica, la elección de la pauta empírica debe individualizarse sopesando la información disponible en cada caso. Según esto se decidirá si se instaure un tratamiento dirigido a tratar una infección piógena (necesariamente el espectro de la antibioticoterapia debe cubrir *S. aureus* y los bacilos gramnegativos) o una infección tuberculosa, o si se indica una pauta terapéutica que cubra ambas posibilidades.

El reposo del paciente en un lecho duro durante las primeras 2-4 semanas de tratamiento es imprescindible para lograr una buena estabilidad de la columna vertebral. Progresivamente se permitirá la deambulación inmovilizando la columna con un corsé ortopédico, que se mantendrá unas 8-12 semanas. También debe instaurarse una pauta analgésica adecuada a la intensidad del dolor que presente el paciente.

La cirugía no suele ser necesaria para curar la gran mayoría de los casos de espondilodiscitis. La indicación de cirugía viene dada primordialmente por la aparición de clínica neurológica de compresión medular; en estos casos debe practicarse de forma urgente una cirugía descompresiva (laminectomía), que habitualmente se asocia a la administración de glucocorticoides intravenosos. También se recurre a la cirugía cuando hay dolor incontrolable durante la evolución clínica de la espondilodiscitis, como consecuencia de la existencia de inestabilidad mecánica en la columna.

Tanto en los abscesos paravertebrales como en los epidurales, el drenaje se indicará únicamente si aparecen datos clí-

nicos de compresión neurológica o si persisten los síntomas clínicos a pesar de la antibioticoterapia, lo que puede ocurrir en los abscesos de gran tamaño. En muchos casos, el drenaje puede realizarse mediante punción guiada por TC, sin necesidad de recurrir a la cirugía a cielo abierto.

El control evolutivo de los pacientes con espondilodiscitis es complejo. Tomar la decisión de poner fin al tratamiento antibiótico no siempre es fácil, ya que algunos pacientes presentan dolor, que también puede estar relacionado con problemas mecánicos (secuelas), y alteraciones en las técnicas de imagen (que pueden persistir durante meses). Estas situaciones se deben abordar con sentido clínico y una interpretación cuidadosa de todos los datos. La normalización de los reactantes de fase aguda resulta especialmente útil como elemento de refuerzo de la decisión.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La instauración de una terapéutica adecuada suele limitar la evolución del proceso destructivo, pero casi nunca se consigue mantener una indemnidad morfológica total. Se observan secuelas hasta en un 40% de los casos. Habitualmente son poco relevantes y se manifiestan en forma de raquialgia mecánica, aunque en ocasiones pueden observarse alteraciones estructurales graves. El pronóstico funcional se relaciona claramente con la precocidad del diagnóstico y con la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas.

En aproximadamente un 5% de los casos se observan recidivas, que acontecen preferentemente en pacientes que presentan abscesos de gran tamaño. El pronóstico vital es relativamente bueno. La tasa de mortalidad se cifra en un 4%. Los fallecimientos suelen ocurrir en los casos en que las manifestaciones de sepsis son muy acentuadas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aagaard T, Roed C, Dragsted C, Skinhøj P. Microbiological and therapeutic challenges in infectious spondylodiscitis: a cohort study of 100 cases, 2006-2011. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 417-24.
- Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008; 56: 401-12.
- Euba G, Narváez JA, Nolla JM, Murillo O, Narváez J, Gómez-Vaquero C et al. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 28-40.
- Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 3: 11-24.
- Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdager R, Sobrino B et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 247-55.
- Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in non-drug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31: 271-8.

## OSTEOMIELITIS

F.J. NARVÁEZ GARCÍA



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## CLASIFICACIÓN

## ETIOLOGÍA

## PATOGENIA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Osteomielitis aguda hematogena

Osteomielitis crónica

Osteomielitis por contigüidad

Osteomielitis por inoculación directa

## DIAGNÓSTICO

Diagnóstico microbiológico

Pruebas de imagen

Diagnóstico diferencial

## PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La osteomielitis (OM) es una infección generalmente bacteriana de la médula y de la cortical del hueso. En ocasiones se emplea también el término de *osteítis* para designar los casos en los que la infección afecta a la cortical y al periostio, y el compromiso de la médula ósea es escaso o nulo.

La OM es un proceso poco frecuente. Su prevalencia varía entre el 1,1 y el 3,3% del total de ingresos en hospitales de tercer nivel. Su incidencia es variable y depende del área geográfica y de la forma clínica; en países desarrollados, la incidencia de la OM hematogena en la infancia varía entre 1/5.000 y 1/10.000 habitantes/año.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación más usada es la de Waldvogel, que se basa en la vía patogénica de la infección, distinguiéndose 3 tipos principales de OM:

- OM hematogena. El germen alcanza el hueso por diseminación hematogena a partir de una bacteriemia sintomática o asintomática.
- OM por inoculación directa postraumática o posquirúrgica. Los microorganismos se inoculan directamente

en el hueso tras una fractura abierta, herida penetrante o durante una cirugía (reducción-fijación de fracturas, colocación de prótesis).

- OM por diseminación contigua del germen desde un tejido adyacente infectado (úlceras cutáneas, otitis media crónica, sinusitis, infecciones dentales o infecciones periungueales). En este grupo se incluye la OM asociada a insuficiencia vascular.

De acuerdo con el tiempo de evolución se distingue entre OM aguda (duración inferior a 1 mes), subaguda (1-3 meses) o crónica (duración superior a los 3 meses). No obstante, esta distinción es, la mayoría de las veces, difícil de realizar. Desde un punto de vista práctico, el sello distintivo de la OM crónica es la presencia del sequestro óseo y del involucro. El concepto de OM crónica también suele incluir las OM que persisten a pesar de un tratamiento correcto, las recurrentes y las causadas por gérmenes de crecimiento lento (como *Mycobacterium tuberculosis*).

Más recientemente, Cierny y Madel (cuadro 66.1) han propuesto una clasificación para la OM de huesos largos, que tiene en cuenta la porción afectada del hueso y las enfermedades de base del paciente (presencia de factores locales y/o generales que predisponen a un retraso en la curación y/o a mala respuesta al tratamiento). Aunque nunca ha sido ampliamente

## CUADRO 66-1

## Clasificación de Cierny-Mader para la osteomielitis (OM) de huesos largos (1985)

## Estado anatómico

- Estadio 1. OM medular: infección intramedular
- Estadio 2. OM superficial: infección del hueso cortical
- Estadio 3. OM localizada: OM que afecta al hueso cortical y medular, pero no incluye toda la circunferencia del hueso (secuestro)
- Estadio 4. OM difusa: OM que afecta a toda la circunferencia del hueso

## Estado fisiológico del paciente

- Clase A: huésped sano
- Clase B: presencia de factores sistémicos y/o locales que predisponen a un retraso en la curación y/o a mala respuesta al tratamiento
  - Clase BS. Factores sistémicos: malnutrición, insuficiencia renal o hepática, inmunodeficiencia, inmunosupresión, diabetes mellitus, neoplasia, edades extremas, hipoxia crónica
  - Clase BL. Factores locales: linfedema crónico, insuficiencia venosa, arteriosclerosis con afectación de vasos grandes o pequeños, vasculitis, cicatrices extensas, fibrosis postradiación, neuropatía sensitiva, tabaquismo ( $\geq 2$  paquetes al día)
- Clase C: pacientes en los que la morbilidad del tratamiento de la infección ósea es mayor que la morbilidad de la misma OM

Cada caso debe clasificarse con un número y una letra. El estadio 1 incluiría las OM por diseminación hematológica y las que están en relación con la infección de clavos intramedulares usados para el tratamiento de las fracturas de huesos largos. El estadio 2 corresponde a las OM por diseminación contigua y el ejemplo característico son las OM asociadas a infecciones del pie diabético o a úlceras por presión. Los estadios 3 y 4 suelen ser secundarios a traumatismos o cirugías, o bien a la evolución final de una OM por diseminación hematológica.

El estadio 1 (OM medular) se puede tratar únicamente con antibióticos; los estadios 2, 3 y 4 requieren desbridamiento quirúrgico, tratamiento antibiótico y posterior reconstrucción ortopédica (o la amputación en pacientes de clase C)

## TABLA 66-1

## Principales gérmenes implicados según edad y tipo de osteomielitis (OM)

OM hematológica	
Lactantes de 0-2 meses	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , bacilos gramnegativos ( <i>Escherichia coli</i> ), <i>Candida albicans</i>
Niños de 2 meses a 5 años	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Kingella kingae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (en niños no bien vacunados frente a <i>H. influenzae</i> b)
Niños mayores de 5 años	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Adultos sanos	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>
Adultos con enfermedades de base debilitantes	Estafilococos coagulasa-negativos Enterobacterias: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. (anemia de células falciformes), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Poco frecuentes: <i>Brucella</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., micobacterias distintas de <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Eikenella corrodens</i> (asociada a mordeduras)
OM por inoculación directa	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (asociada a infección de material de osteosíntesis y prótesis), <i>P. aeruginosa</i> (herida penetrante en el pie) y otros bacilos gramnegativos, infecciones polimicrobianas*
OM por contigüidad	<i>S. aureus</i> , infecciones polimicrobianas*

Es importante tener en cuenta que en los últimos años se están describiendo cada vez más casos de infecciones por *S. aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad (SAMR-C).

\*Infecciones polimicrobianas: diversas asociaciones de estafilococos coagulasa positivo y negativo, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos y bacterias anaerobias estrictas (*Bacteroides* spp.).

aceptada ni incorporada a la práctica clínica, tiene la ventaja de que es muy útil para definir la aproximación terapéutica y el pronóstico.

## ETIOLOGÍA

La OM hematológica es habitualmente monomicrobiana, mientras que las OM por inoculación directa o por diseminación contigua pueden ser, en un 20-60% de los casos, polimicrobianas. *Staphylococcus aureus* es el patógeno más frecuente en todas las formas clínicas de OM, aunque su prevalencia

ha disminuido en los últimos años. También tienen un papel importante los estafilococos coagulasa-negativos (fundamentalmente *Staphylococcus epidermidis* en las infecciones de prótesis y de material de osteosíntesis), los bacilos gramnegativos aerobios y los estreptococos. Aunque la OM es una infección habitualmente de origen bacteriano, también puede estar causada por hongos, virus (rubéola, varicela y viruela) y parásitos (hidatidosis).

Los principales gérmenes implicados en función del tipo de OM y de los distintos grupos de edad se muestran en la tabla 66.1.

## PATOGENIA

La OM por diseminación hematogena se presenta en un 85% de los casos en niños y adolescentes. En ellos, la infección asienta en la metáfisis de los huesos largos; las localizaciones más frecuentes, en orden decreciente, son la metáfisis distal de fémur, la metáfisis proximal de tibia, la metáfisis proximal de fémur y las metáfisis distales de radio y húmero. Estas localizaciones corresponden a las metáfisis más activas del esqueleto en crecimiento.

En las metáfisis óseas, el flujo sanguíneo es lento y no hay anastomosis en las ramas terminales, por lo que su obstrucción favorecerá el desarrollo de necrosis. Además, los capilares metafisarios carecen de células fagocíticas y los sinusoides contienen células fagocíticas funcionalmente inactivas, por lo que es un lugar adecuado para el asiento y la proliferación bacteriana. El germen se asienta y prolifera en la médula del hueso esponjoso produciéndose una reacción inflamatoria con intensa congestión, edema y supuración. El exudado inflamatorio dentro de un espacio con paredes inextensibles aumenta la presión local, produciendo un compromiso vascular progresivo que conduce a la necrosis ósea. Alrededor de la zona necrosada aparece una reacción hiperémica con formación de tejido de granulación que tiende a decalcificar sus límites y a aislarla, constituyéndose el *secuestro óseo*. El secuestro óseo es, pues, un fragmento de hueso necrótico rodeado de tejido de granulación. Desde este foco primario, la infección se puede extender a través de los canales de Havers y de Volkmann a la superficie cortical. Si la infección acaba por perforar la cortical ósea se constituye un absceso subperióstico (el periostio se despegó de la cortical por el absceso); en ocasiones se desarrollan simultáneamente un absceso medular y uno subperióstico que se comunican entre sí (absceso *en botón de camisa*). Si finalmente se rompe la barrera perióstica, la infección se extiende a través del tejido celular subcutáneo hasta la piel, con formación de abscesos paraostales y tendencia a la fistulización.

Como mecanismo de defensa frente a la infección se produce una activa neoformación corticoperióstica que contribuye a la encapsulación del secuestro. Así, en semanas o meses suele observarse hueso reactivo neoformado rodeando el secuestro óseo, que recibe el nombre de *involucrum*. Con relativa frecuencia, este hueso neoformado se halla fenestrado por *cloacas*. La cloaca es una abertura del involucro a través de la cual se drena material purulento desde el secuestro, por lo que normalmente estas fístulas óseas se continúan con las de las partes blandas. La infección puede extenderse también hacia la diáfisis a través del canal medular. La extensión de la infección a la articulación es rara en los niños mayores, por el freno que supone el cartílago de crecimiento metafisario (los capilares de la metáfisis no cruzan el cartílago de crecimiento, que actúa como barrera completa). En cambio, en los niños menores de 18 meses los vasos metafisarios cruzan el cartílago de crecimiento y se ramifican en la epífisis. Esto explica que los lactantes y niños pequeños puedan desarrollar una artritis séptica como complicación de una OM hematogena. Esta

complicación también puede producirse cuando se afectan articulaciones en las que el cartílago metafisario es intraarticular, como la cadera, la rodilla y el hombro, independientemente de la edad del paciente.

En los adultos, la OM por diseminación hematogena representa solo un 20% del total de casos de OM. La mayoría de los casos se presentan en enfermos de más de 50 años. La localización más habitual es la vertebral; la afectación de los huesos largos es infrecuente. En estos casos, la infección generalmente se inicia en la diáfisis y desde aquí suele extenderse a las metáfisis a través del canal medular. Puesto que en la edad adulta el cierre del cartílago de crecimiento condiciona un restablecimiento del tránsito vascular de la metáfisis a la epífisis es posible también la extensión de la infección a la epífisis y a la cavidad articular, como sucede en los niños pequeños. En los adultos, las fibras de Sharpey que fijan el periostio al hueso subyacente son mucho más fuertes que en los niños, por lo que no se suelen desarrollar abscesos subperiósticos.

En la OM por inoculación directa el proceso histopatológico es esencialmente idéntico, si bien en este caso los microorganismos se inoculan directamente en el interior del hueso por un traumatismo abierto o durante una cirugía. En la OM por contigüidad, la extensión de la infección a partir de un foco contiguo afecta inicialmente al periostio y al hueso cortical, y solo en algunos casos la infección progresa de forma centrípeta hacia la médula ósea.

Con relativa frecuencia, en la OM se constata la existencia de algún factor local o general favorecedor de la infección articular. Entre los factores generales se incluyen malnutrición, insuficiencia renal o hepática, terapia inmunosupresora, diabetes mellitus, neoplasias, adicción a drogas por vía parenteral, anemia de células falciformes, diálisis, cateterizaciones prolongadas del árbol vascular, infección o manipulación de las vías urinarias, alcoholismo y bajo nivel socioeconómico. Como factores locales se ha señalado presencia de cuerpos extraños (prótesis o material de osteosíntesis), linfedema crónico, insuficiencia arterial o venosa, vasculitis, cicatrices, fibrosis posradiación, neuropatías sensitivas, traumatismos o hematomas.

Se ha demostrado que la adherencia bacteriana tiene un papel primordial en la cronificación de la infección y que esta persiste si no se eliminan los cuerpos extraños o áreas de secuestro. Por otro lado, determinados microorganismos, y en especial los estafilococos coagulasa-negativos, sintetizan una serie de exopolímeros que envuelven a la bacteria formando el glicocálix (también denominado *slime*, moco o limo). Este glicocálix facilita su adhesión al hueso e impide la acción de los fagocitos, los anticuerpos y el complemento, así como de los antibióticos, dificultando la curación de la infección.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Osteomielitis aguda hematogena

La OM aguda hematogena tiene 2 picos de incidencia, uno en la infancia y otro en personas mayores de 50 años. En los

niños y adolescentes, los síntomas más frecuentes son fiebre con manifestaciones generales, dolor agudo espontáneo de características inflamatorias que se va incrementando en el miembro afectado e impotencia funcional. El niño cojea o se niega a caminar debido al dolor. A la exploración se objetiva dolor a la palpación en la metafisis acompañado de inflamación y enrojecimiento del tejido que está sobre el hueso, con una distribución circunferencial de los signos inflamatorios locales. También puede haber limitación de la movilidad de la zona afectada por contractura muscular refleja antiálgica.

Es interesante destacar que el 30% de los niños refiere el antecedente de traumatismo en la zona afectada. El origen de la bacteriemia suele ser, en la mayoría de los casos, una erosión o infección cutánea.

Hay 2 situaciones clínicas en las que el diagnóstico suele retrasarse por su dificultad. Una de ellas es la OM del recién nacido, infección infrecuente pero muy grave y potencialmente mortal, generalmente debida a una diseminación bacteriémica en un neonato con catéteres intravenosos. El cuadro clínico incluye fiebre (que puede faltar), irritabilidad, rechazo del alimento, inmovilidad del miembro afectado por el dolor (seudoparálisis) y celulitis asociada. A veces, la clínica es inespecífica y se sospecha una sepsis clínica de origen desconocido. Es frecuente que se complique con una artritis séptica (que se debe drenar urgentemente) o que afecte a múltiples huesos y articulaciones. El otro escenario clínico que es difícil de identificar es la OM pélvica. Afecta generalmente a niños mayores y supone el 1-11% de las OM en algunas series. Puede afectar a cualquier hueso, el más frecuente es el ilion, probablemente por estar muy vascularizado. El cuadro clínico es de dolor abdominal mal localizado o dolor en caderas, nalgas y región lumbar. No suele presentarse con fiebre y en la exploración se pueden objetivar signos inflamatorios locales, limitación en la movilidad de las caderas y dificultad para la sedestación y/o la marcha. En general, el diagnóstico suele retrasarse por su clínica y localización atípicas y muchos niños son erróneamente diagnosticados de apendicitis o artritis séptica de cadera.

La OM aguda hematógena en el adulto suele localizarse a nivel vertebral. El cuadro clínico de la OM vertebral o espondilodiscitis se explica en detalle en el capítulo correspondiente. Cuando afecta a un hueso largo, los más afectados son los de las extremidades inferiores. En estos casos, las manifestaciones sistémicas generales pueden faltar, el dolor no siempre presenta signos de alarma y también puede complicarse con una artritis séptica.

### Osteomielitis crónica

Menos del 5% de las OM hematógenas agudas evolucionan a la cronicidad con un tratamiento antibiótico precoz y correcto. Aunque el cuadro clínico inicial de la OM aguda suele mejorar, la infección ósea continúa latente y sigue un curso clínico tórpido, con períodos más o menos largos de inactividad y exacerbaciones recurrentes. Resulta imposible prever cuándo volverá a reagudizarse, ni tampoco la frecuencia o la magnitud de las futuras crisis. Pueden transcurrir años sin manifestaciones clínicas, también puede haber reagudizaciones repetidas

en breves períodos, que se manifiestan clínicamente en forma leve o en forma violenta, con aparición de nuevos abscesos y fístulas. Entre los factores que pueden reagudizar una OM crónica se incluyen los traumatismos directos, la malnutrición, el alcoholismo y los tratamientos inmunosupresores.

Son datos indicativos de actividad o reactivación de una OM crónica la presencia de dolor, generalmente de intensidad leve a moderada, la reaparición de signos inflamatorios locales, que suelen ser menos intensos que en la OM aguda, y la supuración intermitente a través de una fístula. La fiebre es infrecuente y suele indicar el desarrollo de abscesos subcutáneos. A la exploración física de la zona, al margen de los signos inflamatorios locales, se puede observar cicatrices de antiguas fístulas o fístulas actuales que supuran, en un segmento de piel atrófica e hiperpigmentada, mal vascularizada, adherida al hueso y muy frágil, por lo que se ulcera con facilidad.

Como complicaciones de la OM crónica pueden aparecer deformidades, retrasos del crecimiento en niños, fracturas patológicas en adultos, amiloidosis secundaria y malignización de trayectos fistulosos (desarrollo de un carcinoma epidermoide). Excepcionalmente puede presentarse un síndrome nefrótico secundario a una glomerulonefritis membranoproliferativa.

### Osteomielitis por contigüidad

La más frecuente dentro de este grupo es la que se presenta en el contexto de un pie diabético. El perfil clásico es el de un adulto mayor de 50 años con diabetes mellitus de larga evolución, complicada con arteriopatía y neuropatía. La pérdida de sensibilidad y la atrofia de la musculatura favorecen la aparición de deformidades y mal apoyo del pie, originándose lesiones por roce o trauma que, junto con las alteraciones tróficas en la piel, condicionan la aparición de úlceras. Estas úlceras se infectan con frecuencia y pueden llegar a ocasionar OM por contigüidad.

Se calcula que un 15% de los pacientes diabéticos con úlceras en los pies desarrolla una OM y, a su vez, un 16% de estos requiere una amputación. En un diabético, una úlcera > 2 cm de longitud y de 3 mm de profundidad tiene un alto riesgo de ser OM. De los huesos del pie, los más afectados suelen ser el primer, segundo y quinto metatarsianos, así como el calcáneo. Clínicamente cursa con signos locales de celulitis, supuración y necrosis. El dolor puede ser variable debido a la neuropatía de base. *S. aureus* es el patógeno predominante en las infecciones más superficiales, pero en la medida en que las infecciones se hacen más complejas y profundas, es habitual que sean polimicrobianas.

Otras formas de OM por contigüidad incluyen las que aparecen en relación con úlceras por decúbito o por presión (sacro, trocánteres, maléolos externos y calcáneo), y las secundarias a infecciones periungueales, otitis media crónica, sinusitis o infecciones dentales (OM mandibular). La manifestación clínica inicial en estos casos suele estar alterada por la administración de un tratamiento antibiótico prescrito para la infección primaria, por lo que el paciente está generalmente apirético y solo con sintomatología local.

### Osteomielitis por inoculación directa

La OM postraumática o posquirúrgica suele afectar a los huesos largos de las extremidades, sobre todo a la tibia y al fémur. También son frecuentes las que afectan a los huesos del pie producidas por heridas punzantes, la OM esternal como complicación de una esternotomía media y la OM postraumática del calcáneo.

La epidemiología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las infecciones protésicas se revisan en el capítulo 63.

En las OM no relacionadas con infección protésica, una vez superada la fase inicial de infección de la herida, la clínica es insidiosa y suele manifestarse con dolor, supuración en grado variable a través de un punto de la cicatriz y falta de consolidación de la fractura. Los enfermos que presentan fiebre o evidencia local de inflamación tienen, de forma simultánea, celulitis y/o infección de tejidos blandos en la zona próxima al hueso infectado. Además de *S. aureus*, los bacilos gramnegativos tienen en la actualidad un creciente protagonismo, así como también *Pseudomonas aeruginosa* en las formas posquirúrgicas. Alrededor del 20-30% de las OM secundarias a fracturas abiertas son polimicrobianas.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de la OM aguda es fundamental, ya que un tratamiento adecuado puede evitar la cirugía e impedir la evolución hacia la cronicidad. En las formas agudas hematógenas suele observarse leucocitosis, mientras que en las crónicas el recuento leucocitario es normal. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva suelen estar incrementadas en las formas agudas y en un porcentaje elevado de las formas crónicas y son de gran utilidad en el seguimiento evolutivo del cuadro tras el inicio del tratamiento antibiótico, ya que una normalización de estas habitualmente acompaña a la curación clínica.

### Diagnóstico microbiológico

Idealmente se debe filiar la etiología de todas las OM. Los hemocultivos son positivos en el 40-50% de las OM agudas hematógenas del niño, hasta en un 60% de los casos de espondilodiscitis del adulto producidas por bacterias piógenas y en menos del 10% en las otras formas de OM. En los casos con hemocultivo negativo debe establecerse el diagnóstico etiológico mediante aspiración del pus del hueso o de las partes blandas, obtenido por punción dirigida o por biopsia quirúrgica, o bien del líquido articular si lo hubiere, en los casos complicados con artritis séptica por contigüidad.

En las OM subagudas o crónicas no es preciso iniciar el tratamiento antibiótico antes de obtener una buena muestra e, incluso si ya lo llevaba, puede suspenderse antes para optimizar su rentabilidad. La rentabilidad del cultivo percutáneo es del 70%, por lo que a menudo se requiere más de una punción para establecer la etiología. En cambio, la rentabilidad de las muestras obtenidas por cirugía es mucho más alta, oscila entre el 70 y el 93%. Los cultivos obtenidos a partir del exudado de una úlcera o de un trayecto fistuloso son poco valorables, ya

que la correlación con los obtenidos mediante biopsia ósea es pobre. Esto se debe a la colonización que pueden establecer otras bacterias a lo largo del trayecto fistuloso.

### Pruebas de imagen

La utilidad de la radiología convencional es limitada, puesto que las alteraciones óseas no se detectan hasta transcurridos 7-10 días. Sin embargo, y aunque no sea diagnóstica, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial y en el control evolutivo. Los signos más precoces son la tumefacción de partes blandas y la desaparición del plano graso de los tejidos de partes blandas; posteriormente (a partir de los 7-10 días) aparece una combinación variable de osteólisis trabecular y después cortical, reacción perióstica y formación del secuestro e involucro y alteraciones de partes blandas, secundarias al desarrollo de colecciones y fistulas.

El secuestro óseo aparece en la radiografía como un aumento de densidad irregular con un halo claro alrededor y en fase más tardía aparece el engrosamiento perióstico y la esclerosis ósea circundante del involucro. La reacción perióstica puede ser unilaminar, polilaminar (en "capas de cebolla") o compacta. En el contexto de una infección protésica se observa una interfase radioluciente periprotésica, indicativa de aflojamiento séptico.

Dentro de las OM subagudas/crónicas, clásicamente se han descrito 2 patrones característicos: *a) absceso de Brodie*. Corresponde a una lesión lítica con margen esclerótico bien delimitado y localizada en la metáfisis. El diámetro oscila entre 1-5 cm y es ovoide en el eje longitudinal del hueso. El margen típicamente es de bordes precisos en el centro e irregular en la periferia. La cavidad ósea está llena de pus, tejido de granulación o tejido fibroso; *b) OM esclerosante de Garré*. Cursa con un gran componente de periostitis osificante y esclerosis medular reactiva, lo que da al hueso un aspecto muy osteosclerótico, denso, sin cavidad medular.

La técnica de elección ante la sospecha de OM es la resonancia magnética (RM), puesto que permite obtener información detallada de la actividad y extensión de la infección, tanto del hueso medular y cortical como de los tejidos blandos. En los diferentes estudios, la sensibilidad de la RM en el diagnóstico de la OM utilizando secuencias potenciadas en T1, T2 y STIR es del 100%, la especificidad del 75-96% y su valor predictivo negativo del 100%. Su valor predictivo positivo, es decir, su capacidad de diferenciar la infección de otros procesos inflamatorios, no es tan bueno, al menos en las fases iniciales de la OM. El diagnóstico diferencial del edema óseo es amplio e incluye procesos no infecciosos (contusiones, fracturas, artropatía de Charcot, osteonecrosis, neoplasia), por lo que en fases muy precoces, lo que ayuda a establecer el diagnóstico de OM son los datos clínicos u otros signos radiológicos. Debe tenerse también en cuenta que la RM puede sobrestimar la extensión de la infección (puede haber edema óseo reactivo no infeccioso, tanto en el hueso vecino a un foco infeccioso óseo como en los tejidos blandos circundantes) y que no es un método fiable para evaluar la respuesta terapéutica a corto plazo. Diversos estudios han demostrado que la RM puede mostrar persisten-



cia e incluso empeoramiento de las alteraciones a pesar de una buena respuesta clínica. Además, en presencia de artefactos metálicos o de prótesis, las imágenes quedan artefactadas, por lo que es difícil establecer el diagnóstico de OM.

Otra prueba de imagen útil en casos seleccionados, o en caso de falta de disponibilidad de la RM, es la gammagrafía ósea. La gammagrafía ósea de 3 fases con  $^{99}\text{Tc}$  es una técnica muy útil para diagnosticar la OM sobre hueso sano. Es muy sensible y puede ser positiva a los 2 días del inicio de los síntomas, con una precisión > 90%. En cambio, su sensibilidad empeora en hueso patológico, como fracturas, osteosíntesis o artropatía neuropática. La gammagrafía con leucocitos marcados es una buena alternativa en los casos de infección protésica o para investigar la presencia de infección en el pie diabético y en las articulaciones neuropáticas. Además de para el diagnóstico, estas técnicas con radioisótopos suelen ser muy útiles en el seguimiento de la respuesta terapéutica.

La tomografía computarizada (TC) y la ecografía también se utilizan, pero no son piedras angulares en la evaluación de la OM. La TC helicoidal multidetector permite realizar reconstrucciones tridimensionales sin artefactos (fig. 66.1), lo que nos proporciona una información anatómica excelente. Permite estudiar con mayor detalle la afeción cortical, la integridad trabecular, la reacción perióstica, el gas intraóseo y la extensión de tractos fistulosos; es la mejor técnica para evaluar el secuestro óseo. Su principal utilidad radica en guiar las punciones del hueso y/o partes blandas a la hora de conseguir muestras para cultivo y para realizar procedimientos intervencionistas (drenaje de abscesos) de forma fiable. Característicamente, la ecografía no es una buena técnica para visualizar el hueso, pero en algunos casos permite la visualización del absceso subperióstico y puede ser particularmente útil en niños y en pacientes con prótesis; también permite realizar punciones guiadas.

La tomografía por emisión de positrones parece ser una alternativa útil en el diagnóstico de OM en algunos escenarios. Por ejemplo, en los pacientes con fracturas, su valor predictivo positivo es del 65% y el valor predictivo negativo del 100%. También ha demostrado su utilidad cuando se sospecha una infección politópica (aunque también se puede utilizar la gammagrafía ósea y la RM corporal total), como alternativa a la RM en pacientes con marcapasos y en el estudio de implantes infectados.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la OM incluye los tumores óseos, la celulitis y la artritis séptica (ambos procesos pueden coexistir y no siempre resulta fácil determinar con exactitud en fases precoces si el proceso infeccioso inicial corresponde o no a un foco osteomielítico metafisario). Raras veces puede confundirse con una fractura de estrés.

En un porcentaje importante de los niños con OM aguda se comete un error diagnóstico inicial, al interpretar la lesión radiológica como un tumor, principalmente un sarcoma de Ewing. Otros tumores que se incluyen en el diagnóstico diferencial, sobre todo en las OM subagudas y crónicas, son el

osteosarcoma, el fibrosarcoma, el condroblastoma, el tumor de células gigantes, el osteoma osteoide, el granuloma eosinófilo y el quiste óseo aneurismático. En el caso concreto del absceso de Brodie, el diagnóstico diferencial fundamental se hace con el granuloma eosinófilo y con el osteoma osteoide, y en la OM esclerosante de Garré con la enfermedad de Paget.

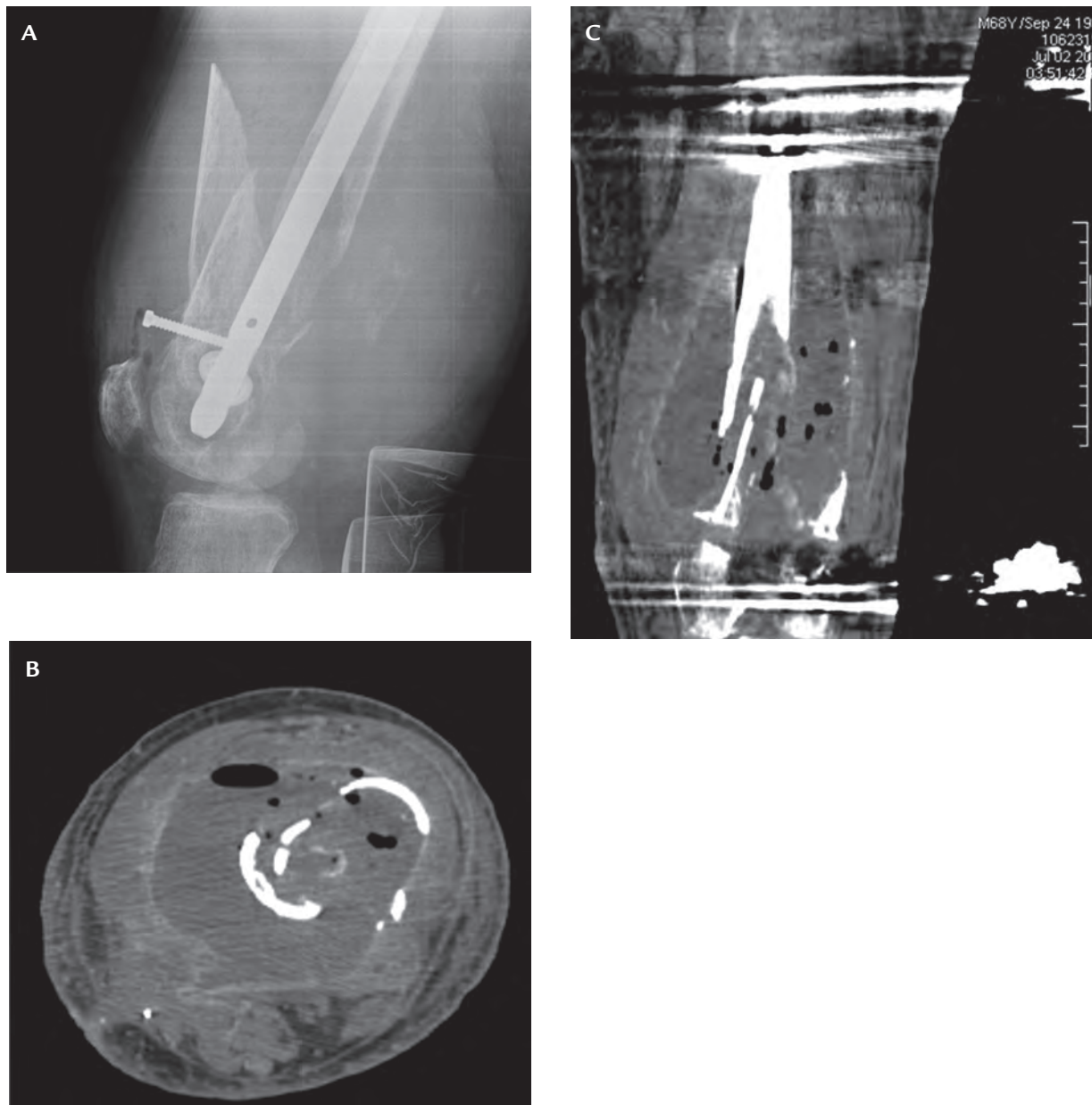
### PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La mayoría de las OM agudas hematógenas se curan con antibióticos, sin precisar cirugía. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, una vez se han llevado a cabo las correspondientes maniobras diagnósticas. Se iniciará una antibioticoterapia empírica por vía intravenosa, a poder ser a partir de los resultados de la tinción de Gram de la muestra de pus o del líquido sinovial. En el cuadro 66.2 se expone un esquema de recomendaciones entre las diversas alternativas terapéuticas disponibles. Cuando se disponga del resultado de los cultivos se modificará la terapia antibiótica en función de la sensibilidad del microorganismo aislado. La duración del tratamiento es de 4 a 6 semanas. Se ha demostrado una estrecha correlación entre la duración y el número de recaídas.

Se aconseja administrar inicialmente el antibiótico por vía parenteral. El tratamiento secuencial iniciado por vía parenteral durante 1-2 semanas, seguido por vía oral hasta completar el tratamiento, ha demostrado ser una opción segura y eficaz. En la OM aguda, la cirugía solo estaría indicada en las siguientes situaciones: ausencia de diagnóstico etiológico, mala respuesta tras 48-72 h de tratamiento médico, presencia de absceso intraóseo, subperióstico y/o artritis por vecindad, y en las OM por contigüidad.

El tratamiento de la OM crónica es habitualmente quirúrgico, pues sin desbridamiento no hay garantías de curación. Los tejidos desvitalizados, los secuestros óseos y las zonas con poca irrigación contribuyen al mantenimiento de la infección, pues en ellos no se alcanzan las suficientes concentraciones antibióticas bactericidas. Los principios de la cirugía son el desbridamiento amplio del hueso y de los tejidos adyacentes no viables, la obliteración de los espacios muertos con injertos o colgajos, mantener la estabilidad funcional y corregir, siempre que sea posible, la insuficiencia vascular que pueda existir. El uso intraoperatorio de la flujometría Doppler con láser ayuda al cirujano a valorar la viabilidad ósea de las áreas que se pretenden extirpar. Tras la cirugía se administra el tratamiento antibiótico. La duración de este en las OM crónicas no está bien establecida, aunque se acepta un mínimo de 6 semanas, que según las circunstancias puede prolongarse mucho más. De hecho, un porcentaje elevado de casos requiere más de 3 meses de tratamiento. En los pacientes con infecciones extensas que requieran para su erradicación una cirugía mutilante, puede valorarse como alternativa la posibilidad de un tratamiento antibiótico supresivo prolongado.

A pesar de un tratamiento quirúrgico aparentemente suficiente y de una antibioticoterapia prolongada, el seguimiento de los pacientes con OM crónica durante varios años demuestra una tasa de fracasos/recaídas de entre el 20 y el 40%. Para



**FIGURA 66-1** ■ Osteomielitis aguda abscesificada de fémur izquierdo en paciente con fractura diafisaria abierta intervenida. A) Radiografía en proyección lateral de fémur izquierdo, que demuestra fractura diafisaria de fémur izquierdo instrumentada, con áreas de lisis alrededor del enclavado endomedular y burbujas aéreas en las partes blandas adyacentes. B) Corte axial de tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso (i.v.). Se observa la fractura desplazada, con una colección líquida de paredes hipercaptantes que rodea todo el fémur y afecta a las partes blandas adyacentes. Se observan burbujas aéreas en el interior de la cavidad medular femoral y en el componente de partes blandas. C) Reformateo coronal de TC con contraste i.v. Se detecta la extensión completa de la afectación ósea y del componente de partes blandas abscesificado, con múltiples burbujas aéreas. En los extremos proximal y distal del foco de fractura se observan las agujas de un dispositivo de fijación externa.

mejorar estos resultados se han ensayado maniobras terapéuticas adyuvantes. Una de ellas ha sido la antibiotioterapia local por medio de la implantación de rosarios de polimetilmetacrilato impregnados de antibióticos, injertos óseos que contienen

antimicrobianos, microcápsulas biodegradables o bombas de liberación de antibióticos, pero no se ha demostrado que su utilización sea superior al tratamiento convencional. La única medida complementaria que ha demostrado su eficacia es la

## CUADRO 66-2

## Tratamiento antibiótico empírico de la osteomielitis aguda

## Tinción de Gram positiva

- Cocos grampositivos
  - Estafilococos: cloxacilina
  - Estreptococos: penicilina o cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona)
  - Dudosos: amoxicilina-clavulánico
- Cocos gramnegativos. Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona)
- Bacilos gramnegativos. Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) y, si existe sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidima, aztreonam, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos

## Tinción de Gram negativa o imposibilidad para tener un resultado inmediato

- Hematógena
  - Recién nacido (0-2 meses): cloxacilina + cefotaxima o cloxacilina + gentamicina
  - Niños < 5 años: cloxacilina + cefotaxima o ceftriaxona. Si está correctamente vacunado frente a *Haemophilus influenzae* puede emplearse amoxicilina-clavulánico o cefuroxima
  - Niños > 5 años: amoxicilina-clavulánico, cloxacilina o cefazolina
  - Adolescentes y adultos sanos: amoxicilina-clavulánico o cefuroxima
  - Adictos a drogas por vía parenteral: cloxacilina + aminoglucósido
  - Pacientes inmunodeprimidos: amoxicilina-clavulánico + aminoglucósido o cefalosporinas de cuarta generación, piperacilina-tazobactam o carbapenémico
- Por contigüidad. Amoxicilina-clavulánico o clindamicina + ceftazidima
- Postraumática. Cloxacilina + ceftazidima
- Posquirúrgica. Cloxacilina + rifampicina. Si se sospecha SAMR-C vancomicina + rifampicina o rifampicina + clindamicina

SARM-C: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad.

administración de oxígeno hiperbárico, sobre todo en las OM refractarias.

En la OM crónica postraumática, el principio más importante para el manejo de la infección en fracturas no consolidadas es mantener la conservación de la fijación de la fractura siempre que sea posible, a menos que aparezca pseudoartrosis. En estos casos habrá que desbridar, retirando tanto los implantes como las fijaciones externas. Las OM que asientan sobre implantes metálicos (material de osteosíntesis) requerirán, casi siempre, la retirada del cuerpo extraño para curar la infección.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Calhoun JH, Manring MM. Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 765-86.
- Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 584-95.
- Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 58-63.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79.
- Mateo Soria L. Técnicas de imagen en infección musculoesquelética. *Semin Fund Esp Reumatol* 2013; 14: 51-9.
- Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 393-407.

## INFECCIONES DE PARTES BLANDAS

N. GÓMEZ RODRÍGUEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## INFECCIONES PROFUNDAS DE PARTES BLANDAS

Celulitis y abscesos

Fascitis necrosante

Piomiositis

## BURSITIS INFECCIOSAS

Introducción

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Tratamiento

## TENOSINOVITIS INFECCIOSAS

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Tratamiento

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

En la piel normal, la continua descamación del estrato córneo de la epidermis, los ácidos grasos, el pH ácido, la presencia de lisozima y peroxidasa, así como la flora saprofita, forman una barrera para el desarrollo de infecciones. La flora residente en la piel oscila entre 100 unidades formadoras de colonias en superficies secas hasta  $10^7$  en áreas húmedas (axilas, ingles, espacios interdigitales). Los estafilococos coagulasa negativos y otros cocos grampositivos son los microorganismos predominantes. En las zonas húmedas, también se aíslan bacilos gramnegativos como *Corynebacterium* spp., mientras que en los folículos pilosebáceos suele hallarse *Propionibacterium* spp.

Se consideran infecciones de la piel y de partes blandas las colonizaciones e invasiones por virus, bacterias u hongos que involucran uno o varios estratos del tegumento cutáneo o los tejidos subyacentes, fascias y músculos. La disposición de los tejidos potencialmente afectados se representa esquemáticamente en la figura 67.1. En conjunto, estas infecciones predominan en varones (65% de los casos), tienen un amplio espectro etiológico y solo son superadas en frecuencia por las del aparato respiratorio. Más del 20% de los pacientes con artritis reumatoide y terapia anti-TNF $\alpha$  sufrirán infecciones de piel y partes blandas a lo largo de su curso clínico.

Las infecciones superficiales (piodermitis) son abordadas con detalle en otras especialidades médicas, como la der-

matología, e incluyen impétigo, eritrasma, ectima, síndrome estafilocócico de la piel escaldada, erisipelas, foliculitis, forunculosis y ántrax. En este capítulo se analizarán las infecciones profundas de partes blandas (IPPB), que implican hipodermis, fascias y músculos, pero cuya sistematización todavía está sujeta a debate. También se revisarán las bursitis y las tenosinovitis infecciosas, procesos resultantes de la colonización e invasión por microorganismos de las sinoviales de bolsas serosas y de vainas de los tendones, ambas de localización extraarticular.

## INFECCIONES PROFUNDAS DE PARTES BLANDAS

Sus principales factores predisponentes son la diabetes mellitus (> 40% casos), el alcoholismo, la isquemia tisular y los trastornos del sistema inmunitario, como los condicionados por enfermedades reumáticas autoinmunes y sistémicas, así como por sus tratamientos.

## Celulitis y abscesos

La celulitis es una infección hipodérmica cuya etiología está dominada por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus dysgalactiae*, aunque en inmunodeprimidos también se han aislado enterobacterias, *Aeromonas hydrophila* y *Cryptococcus neoformans*. Las heridas, fisuras y otras lesiones de la piel son la puerta de entrada habitual, pero no es

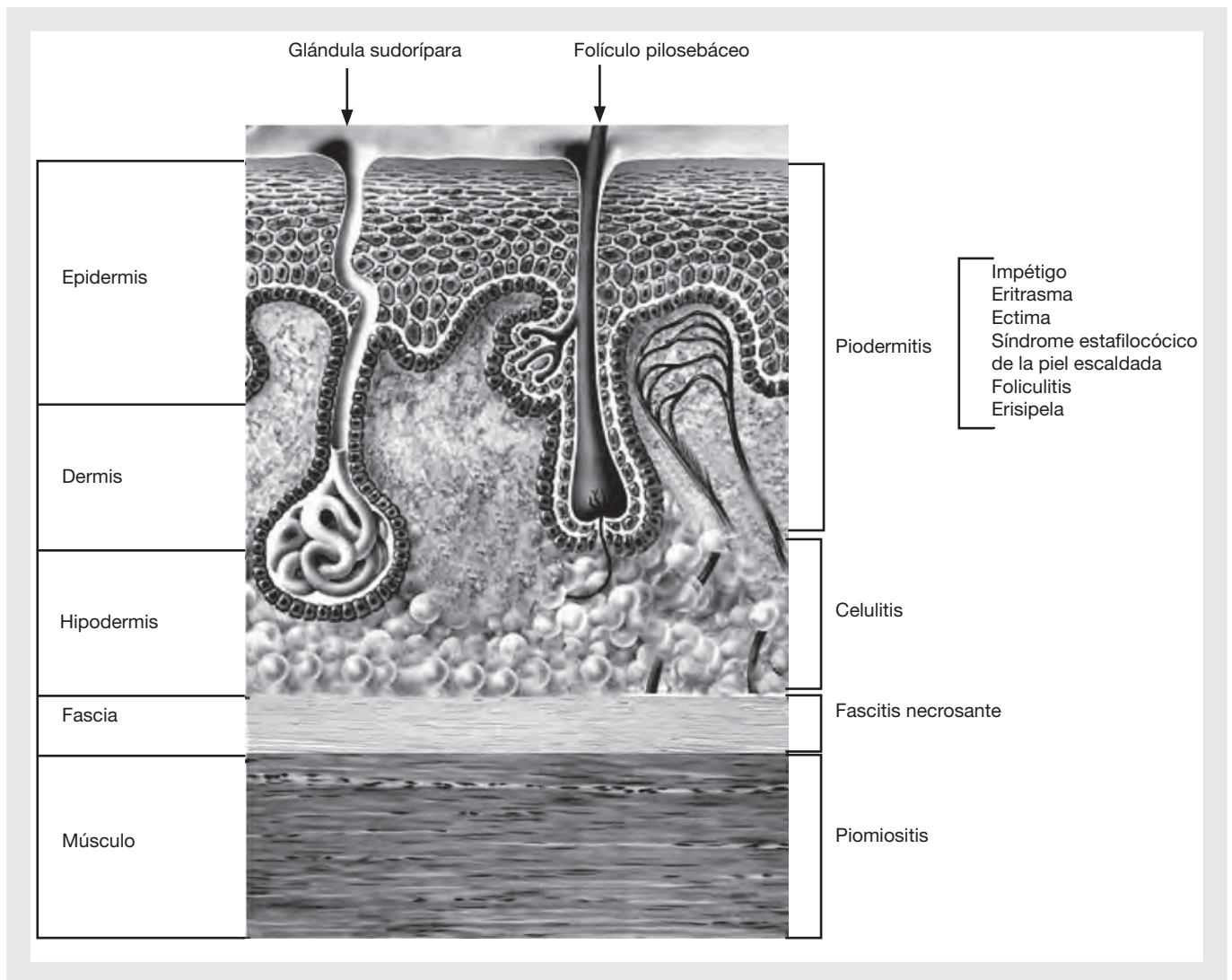


FIGURA 67-1 ■ Infecciones en los estratos de la piel y de los tejidos subcutáneos.

raro que la celulitis resulte de la extensión de infecciones más superficiales. Sus bordes están mal delimitados, sin elevación respecto al tejido circundante, destacando el dolor, el calor y el eritema local. Inducen con frecuencia síntomas sistémicos como escalofríos y fiebre.

El erisipeloide, causado por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, es una forma particular de celulitis. Sus bordes son violáceos y suele afectar a las manos de pescaderos y carniceros.

Un subtipo importante de celulitis es la producida por clostridios, sobre todo *Clostridium perfringens*, cuya patogenia suele ser la contaminación de heridas profundas. Cursa normalmente sin involucrar fascia ni músculo y predomina la progresiva necrosis hipodérmica con supuración maloliente y formación de gas, que origina crepitación a la palpación y que suele ser visible en los estudios radiológicos. El edema y el dolor son moderados. No suele asociarse a síndrome tóxico sistémico. Hay celulitis necrosantes producidas por bacterias anaerobias no esporuladas como *Bacteroides* spp. y cocos grampositivos

anaerobios, que también originan gas y crepitación. Una forma particular de celulitis necrosante, la denominada gangrena sinérgica bacteriana progresiva (gangrena de Meleney), de etiología polimicrobiana, complica ocasionalmente las heridas quirúrgicas, sobre todo en suturas con alambre. Cursa con intenso dolor local, que se sigue de induración del área central de la herida, que se torna violácea y se rodea de eritema, y tiende a necrosarse y ulcerarse. La fiebre es inconstante y, sin tratamiento, el curso es lentamente progresivo.

Los abscesos son colecciones purulentas que pueden complicar una celulitis. Su principal etiología es *S. aureus* (25% casos), aunque en el periné son más habituales *Bacteroides* spp., enterobacterias y los cocos anaerobios. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica. Suelen comenzar como nódulos eritematosos mal delimitados, que posteriormente adoptan una consistencia blanda y fluctúan. No son infrecuentes síntomas sistémicos como fiebre y signos de celulitis circundante, linfangitis y adenopatías.

TABLA 67-1

## Tratamiento de las infecciones de la piel y partes blandas

Tipo de infección	Tratamiento
Celulitis no necrosantes	En los casos poco extensos y sin repercusión sistémica: cloxacilina o cefalexina durante 1 semana En caso contrario: 15-21 días (antibioticoterapia vía i.v. la primera semana). En caso de episodios de repetición: penicilina-benzatina 1 millón de unidades i.m. al mes. En las producidas por SAMR: vancomicina, linezolid o teicoplanina
Abscesos	Drenaje mediante punción guiada ecográficamente o con cirugía abierta, según localización, seguido de antibioticoterapia sistémica (7 días) según tinción de Gram y antibiograma. Si se produjeron durante una estancia hospitalaria incluir vancomicina en el tratamiento
Celulitis necrosantes (gangrenas) y FN	Desbridamiento quirúrgico precoz y radical con cultivos de las muestras + medidas de soporte vital + antibioticoterapia. En las FN polimicrobianas: ampicilina-sulbactam + clindamicina o metronidazol. En caso de ingreso reciente: carbapenem En las FN tipo II: penicilina G + clindamicina Terapia coadyuvante con oxígeno hiperbárico si está disponible. Algunos estudios mostraron utilidad de las inmunoglobulinas i.v.

## Posología recomendada en adultos de los antibióticos más utilizados en infecciones profundas de partes blandas:

Cloxacilina: oral, 500 mg cada 6 h; vía i.v., 2 g cada 4 h  
 Cefalexina: oral, 250-500 mg cada 6 h  
 Vancomicina: i.v., 1 g/12 h  
 Linezolid: i.v., 600 mg/12 h  
 Teicoplanina: i.v., 3-12 mg/kg/día. Las primeras 3 dosis cada 12 h  
 Ampicilina-sulbactam: i.v., 1-4 g cada 6-8 h en perfusión i.v. lenta  
 Clindamicina: oral, 300-450 mg cada 8 h  
 Carbapenem: i.v., 0,5-1 g/6 h  
 Metronidazol: i.v. y oral, 500 mg/8 h

FN: fascitis necrosante; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Los tratamientos de las principales IPPB se resumen en la tabla 67.1.

### Fascitis necrosante

La fascitis necrosante (FN) es una infección bacteriana grave, de progresión rápida, que involucra el tejido hipodérmico y la fascia superficial. Su localización habitual son los miembros inferiores y la región perineal (gangrena de Fournier), aunque puede afectar la región cervical (angina de Ludwig) y otras áreas anatómicas. En Europa, su incidencia anual se aproxima a 1 caso por cada 100.000 habitantes y predomina en varones.

Atendiendo a su etiología se subdivide en FN tipo I, polimicrobiana (aerobios grampositivos y gramnegativos, así como bacterias anaerobias) y FN tipo II, monomicrobianas, producidas, sobre todo, por estreptococos del grupo A y, en menor medida, de los grupos C y G. En la FN tipo I suele haber una clara puerta de entrada como una herida quirúrgica o una mordedura. La clínica se inicia con un dolor desproporcionado respecto a los signos inflamatorios cutáneos y en el 20% de los pacientes se asocia a mialgias y fiebre. Con el transcurso de las horas, los síntomas sistémicos y la toxemia se agravan, el eritema se extiende con rapidez, y sobrepasa el área de edema e induración, pero sin adenitis ni linfangitis.

En las FN por anaerobios es frecuente la crepitación y la necrosis cutánea. En las FN estreptocócicas provocadas por cepas del grupo A portadoras de factores de virulencia, como la proteína M, se puede desarrollar un síndrome de shock

tóxico mediado por toxinas, entre las que se han involucrado las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. La mitad de los pacientes desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo y el 20% no llega a presentar lesiones cutáneas. Aunque raras, las FN por estafilococos resistentes a la meticilina están aumentando y la mayoría de las cepas son portadoras de un factor de virulencia, la leucocidina de Pantón-Valentine.

En las biopsias quirúrgicas de las FN destacan la proliferación bacteriana en la dermis profunda y en la hipodermis, acompañada de un denso infiltrado inflamatorio, la trombosis de los microvasos y la necrosis del tejido adiposo hipodérmico y fascia. La epidermis suele estar libre de microorganismos.

En los pacientes con alta sospecha clínica de FN debe realizarse un desbridamiento quirúrgico sin demora. La resonancia magnética (RM) es una exploración sensible (95%) y bastante específica (50-80%), pero la tomografía computarizada (TC) es más rápida y permite la visualización de edema hipodérmico, engrosamiento fascial y gas. La rentabilidad de los hemocultivos es mayor en las FN tipo II con síndrome de shock tóxico estreptocócico (60%) que en las FN polimicrobianas (< 30%) y puede haber diferencias entre las bacterias aisladas en sangre y las identificadas en las lesiones. La confirmación diagnóstica se hace durante la cirugía y en el 75% de las muestras obtenidas se aíslan las bacterias responsables. En el cuadro 67.1 se exponen los criterios clínicos y microbiológicos de la FN tipo II y en la tabla 67.2 los criterios de laboratorio que se asocian al riesgo de FN.

CUADRO 67-1

## Criterios diagnósticos de la fascitis necrosante (FN) estreptocócica (tipo II)

1. Infección con afectación fascial y necrosis cutánea
  2. Repercusión sistémica (con uno o más de los siguientes):
    - Fallos orgánicos:
      - Hepatopatía (elevación de las transaminasas y/o bilirrubina  $\geq 2$  veces los valores normales. En casos de hepatopatía previa:  $\geq 2$  veces los valores previos)
      - Fallo renal (creatinina  $\geq 2$  mg/dl en pacientes sin enfermedad renal o valores iguales o superiores al doble de los previos en enfermos renales)
      - Distrés respiratorio agudo
    - Hipotensión o shock (PAS  $\leq 90$  mmHg)
    - Coagulación intravascular diseminada
  3. Aislamiento de estreptococos del grupo A en muestras significativas (estériles en condiciones normales)
  4. Confirmación serológica a través de incrementos iguales o superiores a cuatro veces los iniciales, bien de antiestreptolisina O, bien de ADNasa B
  5. Aislamiento de cocos grampositivos a partir de muestras de tejido necrótico
- FN II definida: coexistencia de criterios 1, 2 y 3  
 FN II probable: coexistencia del 1 y el 2 en asociación con el 4 o el 5

PAS: presión arterial sistólica.

TABLA 67-2

## Grado de riesgo en las fascitis necrosantes (FN) según datos de laboratorio (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis [LRINEC score])

Parámetro de laboratorio	Valores	Puntos (LRINEC)
PCR	< 150 mg/l	0
	> 150 mg/l	4
Recuento leucocitario	< 15.000/ $\mu$ l	0
	15.000-25.000/ $\mu$ l	1
	> 25.000 / $\mu$ l	2
Concentración de hemoglobina	> 135 g/l	0
	110-135 g/l	1
	< 110 g/l	2
Natrema	$\geq 135$ mmol/l	0
	< 135 mmol/l	2
Creatinina sérica	$\leq 1,6$ mg/dl ( $\geq 141,4$ $\mu$ mol/l)	0
	> 1,6 mg/dl (> 141,4 $\mu$ mol/l)	2
Glucemia	$\leq 180$ mg/dl ( $\leq 10$ mmol/l)	0
	> 180 mg/dl (> 10 mmol/l)	1

Riesgo de FN según la escala LRINEC:

- Bajo:  $\leq 5$
- Intermedio: 6-7
- Alto:  $\geq 8$

PCR: proteína C reactiva.

El tratamiento debe ser intensivo y precoz (tabla 67.1) incluyendo un extenso desbridamiento quirúrgico, antibioterapia y medidas de soporte hemodinámico. La mortalidad es superior en las FN tipo II con síndrome de shock tóxico (50-60%) respecto a las FN tipo I (20%). Tienen peor pronóstico las localizaciones abdominal y perineal, los pacientes ancianos con comorbilidad, así como aquellos en los que la terapia hospitalaria se demora más de 24 h. Uno de cada 5 enfermos que sufren FN en una extremidad requiere amputación.

### Piomiositis

Las piomiositis se producen como consecuencia de la colonización e invasión del tejido muscular por microorganismos,

con formación de abscesos a través de diseminación hematológica o linfática.

Las primeras descripciones se hicieron en países cálidos (piomiositis tropicales), donde suponen del 1 al 4% de los ingresos hospitalarios, pero su frecuencia en climas templados ha ido aumentando hasta acumular el 40% del total de los casos reportados, con predominio en varones (2:1).

*S. aureus* es el principal agente etiológico, tanto en la piomiositis tropical (95%) como en los casos de climas templados (75%), seguido de los estreptococos, sobre todo los del grupo A, las enterobacterias, los anaerobios, las micobacterias y los hongos. Múltiples infecciones virales cursan con miomiositis de intensidad variable, autolimitada y sin formar abscesos.

Más de 50% de los enfermos presenta factores predisponentes como adicción a drogas por vía parenteral, diabetes mellitus, cáncer, sida, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica. Las verdaderas miositis tuberculosas son raras, se producen por diseminación hematogena desde focos pulmonares, y se deben diferenciar de los abscesos por contigüidad desde lesiones óseas o articulares.

La localización habitual son los grandes grupos musculares de las extremidades inferiores y, en menor grado, miembros superiores. Las manifestaciones clínicas suelen dividirse en 3 períodos. Al inicio del proceso (fase invasiva) dominan el dolor, la fiebre y, según la localización, la tumefacción sin eritema local. Esta semiología se intensifica durante la fase supurativa, donde el edema de las fibras musculares se sigue de necrosis y formación de absceso intramuscular. Tras varias semanas, si no se instauro tratamiento, el paciente desarrolla un cuadro séptico (fase séptica) que puede ser mortal. El curso de las miositis tuberculosas y fúngicas es mucho más crónico y con menos repercusión sistémica salvo coexistencia de otros focos.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en los datos de las pruebas de imagen, la más precoz y sensible durante la fase invasiva es la RM, seguida de la TC, aunque la ecografía es la exploración inicial de elección en las localizaciones apendiculares. La ecografía y la TC permiten delimitar la lesión y guiar la punción aspirativa. La confirmación se hace por aislamiento del microorganismo a partir de las muestras obtenidas (punción aspirativa o desbridamiento quirúrgico). Los hemocultivos son positivos en la mitad de los enfermos. Los datos de laboratorio son inespecíficos en las piomiositis piógenas, con leucocitosis, neutrocitosis y elevación de los reactantes de fase. La piomiositis debe diferenciarse, sobre todo cuando hay varios focos, de las infestaciones por parásitos, como la triquinosis.

El tratamiento incluye drenaje y antibioticoterapia de los abscesos musculares (tabla 67.1). La mortalidad de las piomiositis bacterianas, generalmente por septicemia, oscila entre el 1 y el 10%. Las raras miositis tuberculosas tienen un curso más tórpido y, pese a un adecuado drenaje y tratamiento tuberculostático, son frecuentes las recidivas.

## BURSITIS INFECCIOSAS

### Introducción

Nuestro sistema osteomuscular cuenta con algo más de 150 bolsas sinoviales. Unas son profundas, como la subacromial, la iliopectínea o la trocantérea, cuyo desarrollo ocurre en la etapa fetal y pueden comunicarse con las articulaciones adyacentes. Otras son superficiales, se forman en el período neonatal y tienen localización subcutánea, como la olecraneana y la prepatelar. En estas 2 últimas se produce el 90% de las bursitis bacterianas, con una incidencia anual de 1 caso por cada 1.000 habitantes.

### Etiopatogenia

Los microorganismos alcanzan las bolsas sinoviales superficiales por contigüidad desde infecciones cutáneas superfi-

ciales, o bien como consecuencia de punciones aspirativas e infiltraciones y, sobre todo, a través de erosiones en la piel, por lo que son más frecuentes en algunas profesiones como fontaneros, albañiles, carpinteros, mecánicos y electricistas. En las bursitis sépticas profundas, la diseminación hematogena es el mecanismo patogénico más frecuente y rara vez resultan de la extensión con contigüidad de una IPPB o una artritis infecciosa. La comorbilidad (enfermedades crónicas e inmunosupresión) está presente, por término medio, en un tercio de los enfermos.

El 90% de las bursitis sépticas son monomicrobianas, y destacan las producidas por *S. aureus* (75-80%). Le siguen estreptococos (10%), enterococos y bacterias gramnegativas. Las bursitis por *Mycobacterium tuberculosis* suponen el 1% de las tuberculosis extrapulmonares y, por lo general, se producen tras la diseminación hematogena del bacilo desde focos pulmonares o por contigüidad (artritis y osteomielitis tuberculosas). Excepcionalmente se han descrito bursitis micóticas, por micobacterias atípicas, por *Brucella* spp. y, en mordeduras de animales, por *Pasteurella* spp. Aunque algunas infecciones por virus, como parvovirus B19, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, alfavirus, pueden inducir sinovitis, la afectación de la sinovial extraarticular queda en un segundo plano respecto a la clínica articular, mucho más prominente. En cualquier caso, las bursitis y tenosinovitis virales cursan de forma paralela a la sinovitis articular y son poco sintomáticas y autolimitadas.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La bursitis infecciosa superficial cursa con dolor y tumefacción local, a menudo acompañados de celulitis (> 80%) y, en menor medida, fiebre (40-70% de los pacientes). Excepto comorbilidad articular, los movimientos pasivos no están restringidos. Es frecuente observar lesiones en la piel suprayacente (puerta de entrada). Los síntomas sistémicos son más frecuentes en las bursitis bacterianas profundas, que además pueden tener comunicación con la sinovial articular y pueden comprimir paquetes neurovasculares próximos. Las de etiología tuberculosa y micótica son de evolución tórpida, rara vez producen fiebre y requieren un elevado índice de sospecha.

El diagnóstico de las bursitis sépticas se establece aislando el microorganismo responsable a partir del cultivo de las muestras obtenidas por punción aspirativa (90-100%) y pueden visualizarse con la tinción de Gram en el 65-85% de los casos. Ha de evitarse la antibioticoterapia empírica previa, ya que interfiere con el cultivo e identificación del agente etiológico. El rendimiento de los hemocultivos es bajo (5-19%). Los análisis suelen mostrar leucocitosis, neutrocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y, sobre todo, elevación de la proteína C reactiva (PCR) (> 90% de los pacientes), aunque dichos hallazgos son inespecíficos. La tinción de Gram y los cultivos del exudado son imprescindibles para el diagnóstico diferencial, pues pueden producirse bursitis sépticas en pacientes con procesos reumáticos inflamatorios crónicos autoinmunes o por microcristales. Los medios de diagnóstico por imagen, sobre todo ecografía y TC, aunque



no establecen la etiología, ayudan a localizar y delimitar las bursitis o guiar la punción aspirativa, sobre todo en localizaciones profundas.

### Tratamiento

El tratamiento antibiótico debe instaurarse lo más precozmente posible ayudado por la tinción de Gram mientras no se identifican los agentes causales. Se recomienda iniciarlo por vía parenteral en los pacientes febriles, bacteriémicos, inmunosuprimidos o que sufren comorbilidad grave. En los demás casos puede administrarse por vía oral (cloxacilina o cefalosporina de primera generación, excepto alergia a betalactámicos, en cuyo caso se administrará vancomicina). Posteriormente se ajustará al antibiograma. Se debe drenar y lavar la bolsa afectada diariamente (o a través de un catéter) hasta que los cultivos sean negativos, objetivo que requiere hasta 2 semanas en enfermos inmunocomprometidos o en quienes se demoró la terapia más de 12-14 días. Rara vez se tiene que recurrir al drenaje quirúrgico o a una bursectomía. Las complicaciones graves son excepcionales y se desarrollan por contigüidad, habiéndose descrito, entre otras, artritis sépticas, osteomielitis y fascitis necrosante.

## TENOSINOVITIS INFECCIOSAS

### Etiopatogenia

El principal agente etiológico es *S. aureus*, seguido de los estreptococos, los enterococos y los gramnegativos. La inoculación directa por punciones y a través de una herida o mordedura es la puerta de entrada habitual, por lo que la mayoría de las tenosinovitis infecciosas afectan las vainas de los flexores de las manos y de los pies. También pueden producirse por diseminación hematológica, mecanismo patogénico predominante en las tenosinovitis gonocócicas, sifilíticas (sífilis secundaria) o tuberculosas. Estas últimas representan el 5% de las tuberculosis del aparato locomotor. Cuando el mecanismo patogénico es una mordedura, debe considerarse una etiología polimicrobiana, incluyendo *Eikenella corrodens* (mordedura humana) y *Pasteurella* spp. (mordeduras de animales, sobre todo perros y gatos). Los antecedentes de punciones con erizos, espinas de pescado y heridas sufridas en acuarios o peceras, sobre todo si se siguen de tenosinovitis de evolución tórpida y refractaria, obligan a considerar *Mycobacterium marinum*.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La semiología de las tenosinovitis por bacterias piógenas se instaura en pocas horas a partir de la acumulación del exudado en el interior de la vaina, que provoca un incremento de la presión y favorece la rotura tendinosa. Si se afectan los flexores de las manos, los dedos presentan tumefacción difusa,

tienden a la semiflexión y son dolorosos a la palpación. La extensión completa es imposible y pueden aparecer signos de compromiso del nervio mediano. En el caso de la infección gonocócica diseminada suelen coexistir tenosinovitis en múltiples localizaciones y lesiones cutáneas como pápulas y pústulas. Al igual que las bursitis sépticas, la fiebre y la leucocitosis son inconstantes. Las tenosinovitis tuberculosas son de lenta evolución, cursan con escaso derrame en la vaina sinovial y, en las manos, suelen complicarse con un síndrome del túnel carpiano.

La ecografía es la técnica de imagen preferible para el abordaje inicial, ya que permite visualizar el tendón inmerso en una vaina con líquido hipoecoico, para cuya aspiración puede servir de guía. En las producidas por micobacterias, no es raro ver pequeños cuerpos libres. Los estudios con RM o TC están justificados si se sospecha afectación simultánea de otras partes blandas, estructuras óseas o articulares. En las tenosinovitis piógenas es frecuente la elevación de la VSG y de la PCR, aunque son inespecíficas. El diagnóstico específico se confirma con el aislamiento del microorganismo en el cultivo. En las tuberculosas es suficiente el hallazgo de granulomas caseificantes en la sinovial y la visualización de los bacilos (Ziehl-Neelsen) mientras se espera el resultado del cultivo en medios específicos como el de Löwenstein-Jensen.

### Tratamiento

La antibioticoterapia se iniciará inmediatamente tras la obtención del exudado por punción aspirativa o drenaje quirúrgico, en consonancia con la información clínica disponible y la tinción de Gram, procediendo a su modificación según antibiograma. La pauta es similar a la reseñada en las bursitis infecciosas.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anaya DA, Dellinger P. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 705-10.
- García C, González MA, Ibáñez D, García MJ. The clinical spectrum of severe septic bursitis in northwestern Spain: a 10 year study. *J Rheumatol* 1999; 26: 663-7.
- Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 173-84.
- Salgado F, Arroyo A, Lozano A B, Hidalgo A, Verdugo J, y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Infecciones de piel y partes blandas. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 552-64.
- Sánchez-González CO, Martón R. Bursitis infecciosa. *Semin Fund Esp Reumatol* 2005; 6: 72-8.
- Torralba KD, Quismorio FP Jr. Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 45-62.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004; 32: 1535-41.

# ARTRITIS POSTESTREPTOCÓCICA. ENFERMEDAD DE LYME

J. FITER ARESTÉ

## CONTENIDO

### ARTRITIS POSTESTREPTOCÓCICA

Fiebre reumática

Artritis reactiva postestreptocócica

### ENFERMEDAD DE LYME

Definición

Epidemiología

Etiopatogenia

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Tratamiento

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## ARTRITIS POSTESTREPTOCÓCICA

Las artritis postestreptocócicas son enfermedades inflamatorias que aparecen como una reacción tardía a una infección por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Cabe considerar 2 entidades: la fiebre reumática, una enfermedad aguda febril que se caracteriza por afectar al corazón, las articulaciones, el cerebro y la piel, y la artritis reactiva postestreptocócica (ARPE), en la que los fenómenos inflamatorios muy raramente afectan al corazón o al sistema nervioso central.

### Fiebre reumática

La fiebre reumática es una complicación aséptica de una faringitis estreptocócica como resultado de una respuesta inmunitaria frente a antígenos de *Streptococcus pyogenes* o estreptococo beta hemolítico del grupo A. Entre un 1-3% de las personas sanas expuestas a la infección desarrollan una fiebre reumática.

### Epidemiología

En países desarrollados, la fiebre reumática aguda es muy poco frecuente, con una incidencia de 0,5 casos por 100.000 habitantes o menor. Afecta por igual a ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría de casos ocurre en niños entre los 5 y los 15 años. Son raros los casos en adultos mayores de 40 años. La prevalencia de enfermedad cardíaca reumática aumenta con la edad, con un pico máximo en adultos entre 25 y 35 años, lo que refleja episodios de fiebre reumática en los años previos. La fiebre reumática sigue sien-

do la causa más frecuente de enfermedad valvular cardíaca adquirida.

La prevalencia y la gravedad de la enfermedad han declinado de forma espectacular en las últimas décadas. Esto parece deberse a la mejoría en las condiciones sanitarias, al tratamiento antibiótico precoz de la faringitis aguda y a una menor virulencia de algunos serotipos del estreptococo. De todos modos sigue siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo; se calcula que se producen entre 10 y 20 millones de casos de fiebre reumática cada año. En los últimos años se ha detectado un repunte de la enfermedad en los países más desarrollados, con brotes en comunidades de población juvenil como escuelas, residencias estudiantiles o instalaciones militares.

### Etiopatogenia

Solo una pequeña proporción de los sujetos que sufren una faringitis estreptocócica padecen una fiebre reumática. Parecen existir factores dependientes del sujeto, con una probable predisposición genética, y otros dependientes de las características del microorganismo. Los sujetos susceptibles presentan una respuesta autoinmune exagerada (humoral y celular) frente a antígenos del estreptococo. Solo el estreptococo que coloniza la faringe es capaz de desencadenar la fiebre reumática. Antígenos de la pared bacteriana y varios epítomos de la proteína M, una proteína de superficie con actividad antifagocítica, tienen similitud estructural con antígenos de la sinovial, del corazón o del sistema nervioso, un fenómeno conocido como mimetismo molecular. En la fiebre reumática

TABLA 68-1

## Criterios de Jones revisados para el diagnóstico de fiebre reumática

Criterios mayores	Criterios menores
Carditis	Fiebre
Poliartritis	Artralgias
Corea de Sydenham	Aumento de reactantes de fase aguda (VSG o PCR)
Eritema marginado	Alargamiento del intervalo PR en el ECG
Nódulos subcutáneos	Fiebre reumática previa o enfermedad valvular reumática

Se requiere la presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 menores junto con la evidencia de infección reciente por estreptococo beta hemolítico del grupo A: cultivo faríngeo positivo, test faríngeo de detección rápida positivo, elevación de los títulos de ASLO y/o anti-ADNsa B o un episodio reciente de escarlatina. ECG: electrocardiograma; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ca hay una activación del sistema inmune, con formación de inmunocomplejos circulantes. El parecido estructural entre la proteína M, la miosina y la laminina (un componente de las válvulas cardíacas) es fundamental para la aparición de la carditis.

### Manifestaciones clínicas

La fiebre y la artritis aparecen de forma aguda unas 2-3 semanas después de la infección. La faringitis puede ser leve y pasar inadvertida en muchos casos. La artritis se presenta en el 70% de los pacientes. Suele ser una artritis de grandes articulaciones, aditiva y migratoria, muy dolorosa y con una buena respuesta a los antiinflamatorios. Raramente afecta a las manos. Desaparece sin dejar secuelas y es característica la rápida remisión de los síntomas con salicilatos.

Como dice el aforismo clásico: “la fiebre reumática lame las articulaciones y muerde el corazón”. La carditis es la manifestación potencialmente más grave de la fiebre reumática, ocurre en más del 50% de los pacientes durante la fase aguda de la enfermedad y acarrea a largo plazo un alto riesgo de enfermedad cardíaca reumática. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad de la fiebre reumática. Aparece unas 3 semanas después de la faringitis y puede manifestarse como una pancarditis, como una pericarditis o como una insuficiencia cardíaca. En la miocarditis puede observarse taquicardia, bloqueo cardíaco o alargamiento del intervalo PR. La afección valvular da lugar a soplos cardíacos. El más constante es un soplo holosistólico apical por insuficiencia mitral. Con menor frecuencia se ausculta el soplo de Carey-Coombs, un soplo mesodiastólico de estenosis mitral. La enfermedad valvular reumática es la secuela más importante de la carditis y aparece entre 10-20 años después del ataque inicial. Se debe a la fibrosis y calcificación de las válvulas cardíacas, lo que produce estenosis e insuficiencia valvular.

El eritema marginado es poco frecuente y aparece en la fase aguda de la enfermedad como un exantema macular evanescente y no pruriginoso en el tronco y las extremidades. Se asocia a la carditis.

Manifestaciones tardías de la fiebre reumática son la corea de Sydenham y los nódulos subcutáneos. La corea suele aparecer 2-4 meses después de la artritis y es más frecuente en niñas; son característicos los movimientos descoordinados e involuntarios de la cara, el tronco y las extremidades. Puede

acompañarse de trastornos del habla y de la conducta. Los nódulos subcutáneos son indolores, se presentan en un 5% de pacientes y se asocian a la carditis; su histología es similar a la del nódulo reumatoide. Desaparece sin dejar secuelas.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre reumática aguda es clínico y se basa en los criterios de Jones revisados (tabla 68.1). Se fundamenta en la presencia de fiebre, artritis y carditis y en el antecedente de infección estreptocócica reciente. Durante la fase aguda de la fiebre reumática es habitual la elevación de los reactantes de fase aguda. El cultivo faríngeo es positivo en menos del 30% de los pacientes. Los criterios de Jones indican una alta probabilidad de fiebre reumática en los pacientes con antecedentes de infección estreptocócica reciente y 2 criterios mayores. El diagnóstico clínico basado en un criterio mayor y 2 menores es menos definitivo, con la excepción de la corea de Sydenham.

Para confirmar una sospecha de infección estreptocócica reciente se utiliza el cultivo de frotis faríngeo o el estudio serológico de los anticuerpos frente a la estreptolisina (ASLO) o los anticuerpos antidesoxirribonucleasa B (anti-ADNsa B). Se recomienda realizar 2 determinaciones separadas 2 semanas para confirmar el aumento de los títulos de anticuerpos. Por si solos, ni el aumento de ASLO ni el de anti-ADNsa B son diagnósticos de fiebre reumática.

### Tratamiento

Los pacientes diagnosticados de fiebre reumática aguda deben ser tratados con antibióticos para erradicar la infección. La penicilina es el fármaco de elección, ya sea en una dosis única intramuscular de penicilina G benzatina 600.000 UI si < 27 kg de peso o 1.200.000 UI si > 27 kg de peso. Otras alternativas son la penicilina V o la amoxicilina oral durante 10 días. En pacientes alérgicos a penicilina se aconseja utilizar eritromicina o azitromicina. Como tratamiento sintomático de la fiebre y de la artritis se recomienda utilizar aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En casos de carditis grave (pancarditis, insuficiencia cardíaca congestiva) se administran glucocorticoides a dosis altas.

Después del episodio inicial de fiebre reumática, los pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia si vuelven a presentar infecciones por estreptococos. La profilaxis previene el desa-

rrollo de enfermedad cardíaca. Por este motivo se debe realizar una prevención secundaria con inyecciones de penicilina G benzatina cada 4 semanas durante varios años. En pacientes sin carditis se recomienda la profilaxis durante 5 años o hasta cumplir los 21 años. Si hay carditis y enfermedad valvular leve se aconseja mantenerla durante 10 años o hasta los 21 años de edad. En pacientes con muy alto riesgo de reinfección puede considerarse la profilaxis hasta los 40 años o indefinida. Cuando hay una lesión valvular grave está indicada la cirugía.

### Artritis reactiva postestreptocócica

La ARPE es una artritis de tipo reactivo que aparece tras una faringitis aguda por el estreptococo beta hemolítico del grupo A. Hasta el momento hay un cierto debate sobre si la ARPE y la fiebre reumática son enfermedades diferentes o bien forman parte del espectro de la misma enfermedad. El hecho de que algunos casos de ARPE pueden acabar desarrollando daño valvular similar a la fiebre reumática sugiere que la ARPE sea una forma frustrada o menos grave de la enfermedad. Aunque la etiopatogenia de la ARPE es similar a la de la fiebre reumática, no ocurre así con el cuadro clínico.

Puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayor incidencia se observa durante la adolescencia o entre los 20-40 años de edad. Parece ser más frecuente en adultos que en niños.

### Manifestaciones clínicas

La ARPE se presenta como una monoartritis u oligoartritis aguda asimétrica, no migratoria y puede cursar con fiebre y malestar general. Puede afectar a cualquier articulación, aunque generalmente se localiza en las extremidades inferiores. En un 30% de los casos se detecta febrícula y manifestaciones cutáneas en forma de un exantema evanescente que precede a la artritis. Muy raramente se produce carditis o manifestaciones neurológicas. Sin tratamiento la artritis puede persistir durante semanas o meses y no deja secuelas articulares.

Existen algunas características de la ARPE con respecto a la fiebre reumática aguda que pueden ayudar a diferenciarlas: *a*) inicio precoz de los síntomas en los primeros 10 días desde la infección faríngea; *b*) mayor duración de la artritis y/o mayor número de recurrencias; *c*) respuesta lenta y parcial a los salicilatos o a los AINE.

### Diagnóstico

A diferencia de la fiebre reumática, los casos de ARPE son artritis que aparecen después de una infección estreptocócica y que no cumplen los criterios de Jones. El antecedente de infección faríngea o el resultado del cultivo de un frotis faríngeo puede ayudar al diagnóstico. La determinación de ASLO y anti-ADNsa B puede ser útil para documentar la infección. Los títulos de anticuerpos aumentan 1-4 semanas después de la infección estreptocócica y disminuyen tras un período de 3-6 meses.

### Tratamiento

Está indicado el tratamiento antibiótico de la infección estreptocócica con penicilina, de forma similar a la fiebre reumática

ca aguda, y el control de los síntomas articulares con AINE. Algunos casos de ARPE pueden acabar desarrollando daño valvular cardíaco. Por dicho motivo, las guías recomiendan en la ARPE realizar medidas de prevención similares a las de la fiebre reumática como mínimo durante 1 año y luego suspender si no se demuestra lesión cardíaca.

## ENFERMEDAD DE LYME

### Definición

La enfermedad de Lyme (EL) o borreliosis de Lyme es una infección producida por espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato* o borrelias de Lyme y se transmite por la picadura de garrapatas del género *Ixodes*. Debe su nombre a la ciudad de Lyme, en el estado de Connecticut (Estados Unidos), donde se descubrieron los primeros casos. La infección produce una reacción inflamatoria multisistémica que cursa con manifestaciones cutáneas, neurológicas y articulares.

### Epidemiología

La incidencia en zonas endémicas de Estados Unidos es de cerca de 30 casos por 100.000 habitantes. La EL es menos frecuente en Europa e inusual en nuestro país. Puede aparecer a cualquier edad, aunque la máxima incidencia se observa en niños entre los 5-10 años y en adultos entre los 50-60 años. El contagio se produce principalmente en áreas rurales, con amplias zonas boscosas, durante el verano o al principio del otoño. Actúan como huéspedes de la infección pequeños roedores, ciervos y algunas aves. Se transmite al ser humano por la picadura de garrapatas.

En Norteamérica, la infección es producida por *B. burgdorferi* y los principales vectores son *I. pacificus* e *I. scapularis*. En Europa, diferentes especies de borrelias de Lyme como *B. afzelii* y *B. garinii* pueden causar la infección y el principal vector es *I. ricinus*. Estas garrapatas pueden transmitir, en zonas endémicas, junto con la EL otras enfermedades como la babesiosis o la anaplasmosis.

### Etiopatogenia

Las borrelias de Lyme son espiroquetas altamente invasivas, que una vez en el interior del organismo activan enzimas proteolíticas que permiten su diseminación. Después de la picadura pueden migrar por la dermis produciendo el eritema migratorio o bien propagarse por vía hematogena hacia otros órganos. Es posible identificar el microorganismo en las lesiones cutáneas, en el líquido sinovial y en el líquido cefalorraquídeo mediante cultivo o estudio histológico. *B. burgdorferi* es la especie de borrelia con mayor capacidad de producir artritis. La infección por *B. afzelii* suele producir el típico eritema migratorio y la causada por *B. garinii* se acompaña de manifestaciones neurológicas.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas aparecen entre 1-2 semanas después de la picadura de la garrapata. Cursa principalmente con manifestacio-

**TABLA 68-2**  
**Tratamiento antibiótico de la enfermedad de Lyme (EL)**

	Adultos	Niños
EL temprana localizada	Doxiciclina 100 mg/12 h Amoxicilina 500 mg/8 h Cefuroxima 500 mg/12 h Azitromicina 500 mg/24 h	Doxiciclina 4 mg/kg (máximo 100 mg/12 h) Amoxicilina 50 mg/kg (máximo 500 mg/8 h) Cefuroxima 30 mg/kg (máximo 500 mg/12 h) Azitromicina 10 mg/kg (máximo 500 mg/24 h)
EL temprana diseminada (nerológica y cardíaca)	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v. Cefotaxima 2 g/8 h i.v. Doxiciclina 200 mg/12 h	Ceftriaxona 50-70 mg/kg i.v. (máximo 2 g) Cefotaxima 150-200 mg/kg i.v. (máximo 6 g) Doxiciclina 4-8 mg/kg (máximo 200 mg/12 h)
EL tardía (artritis)	Igual que EL localizada	Igual que EL localizada
EL tardía (nerológica)	Igual que EL diseminada	Igual que EL diseminada

En la forma localizada se recomienda tratamiento durante 2 semanas. En las formas diseminadas y en la artritis se aumenta la duración del tratamiento a 4 semanas.

i.v.: intravenoso.

nes cutáneas, articulares y neurológicas. La enfermedad, sin un tratamiento antibiótico precoz, se desarrolla a lo largo del tiempo en 3 fases, con frecuentes exacerbaciones y remisiones. Estas fases reflejan la respuesta del sistema inmune a la infección, ya sea local o diseminada. Un paciente con EL puede tener a la vez manifestaciones de las diferentes fases.

#### Fase temprana localizada

En la primera fase se produce el eritema migratorio, un eritema maculopapular anular, que puede llegar a tener hasta 60 cm de diámetro y que a medida que crece se va aclarando por el centro. Es un signo característico de la EL. Se localiza en axilas, abdomen y zona inguinal. Antes de desaparecer puede modificar su aspecto y volverse indurado, vesicular o necrótico. La lesión parece corresponder a una infección cutánea por *B. burgdorferi* en el sitio de la mordedura de la garrapata. Puede ser confundida inicialmente con la picadura de cualquier artrópodo o con una celulitis. En las semanas siguientes se van produciendo múltiples lesiones que desaparecen de un sitio para iniciarse en otro (eritema crónico migratorio). Algunos casos presentan fiebre, malestar general, cefalea, escalofríos y artromialgias. Puede confundirse con una viriasis y acompañarse de adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia o conjuntivitis.

#### Fase temprana diseminada

Semanas o meses después de la infección tiene lugar la diseminación hematogena y se producen manifestaciones generales como fiebre, escalofríos y malestar general. Esta fase se caracteriza por la aparición de complicaciones neurológicas y cardíacas.

Cerca del 10% de los pacientes con eritema migratorio presenta manifestaciones neurológicas en forma de meningitis linfocitaria, neuropatía de los pares craneales —sobre todo parálisis facial—, encefalitis o polirradiculoneuritis.

Sin tratamiento, un 5% de los pacientes con eritema migratorio desarrolla lesiones cardíacas; las más frecuentes son el bloqueo auriculoventricular, la pericarditis y la miocarditis. La EL, raramente produce insuficiencia cardíaca.

#### Fase crónica o tardía

Tiene lugar meses o años después de la infección y en muchos casos no viene precedida de manifestaciones tempranas de la EL.

En esta tercera fase, más del 50% de los pacientes empieza a tener artralgiyas migratorias. Con el tiempo aparece una artritis asimétrica en grandes articulaciones, que suelen afectar 1 o 2 articulaciones. La rodilla es la articulación que se afecta con mayor frecuencia. Los brotes de artritis pueden venir precedidos por lesiones de eritema crónico migratorio. En algunos casos aparece una poliartritis simétrica parecida a una artritis reumatoide, que puede cursar con hiperplasia sinovial, destrucción del cartílago y erosiones articulares.

Entre las manifestaciones tardías de la EL destaca la encefalopatía crónica y la polineuropatía. La encefalopatía se manifiesta con alteraciones del estado de ánimo, insomnio y deterioro cognitivo. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra elevación de proteínas y pleocitosis linfocitaria.

En Europa, en un 10% de los casos de EL tardía aparece una lesión cutánea crónica causada por *B. afzelii*, conocida como *acrodermatitis crónica atroficans*. Se trata de placas rojovioláceas escleróticas y atróficas localizadas en las zonas distales de brazos y piernas.

#### Diagnóstico

Debe sospecharse en un paciente que vive, trabaja o ha estado de vacaciones en una zona endémica y presenta síntomas sugestivos de la enfermedad. El diagnóstico de EL se realiza mediante la confirmación serológica de la infección. El estudio serológico se realiza con técnicas de ELISA y la confirmación posterior por *western blot*. Los anticuerpos son indetectables al inicio de la infección y es típica la ausencia de anticuerpos durante las primeras 6 semanas. Pueden existir falsos positivos en pacientes con sífilis, leptospirosis, endocarditis subaguda y en enfermedades autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoide. La confirmación de la EL también puede hacerse detectando ADN de la espiroqueta en algún tejido o líquido corporal mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Por su complejidad, esta prueba no se realiza de forma rutinaria.

## Tratamiento

La EL se cura con un tratamiento antibiótico adecuado evitando de este modo la progresión de la enfermedad. La mayoría de casos pueden tratarse con antibióticos por vía oral (tabla 68.2). Las manifestaciones tempranas deben ser tratadas con doxiciclina o amoxicilina durante 2 semanas. En niños se aconseja el tratamiento con amoxicilina oral. En las manifestaciones graves o tardías se mantiene el tratamiento durante 4 semanas. Menos del 10% de las artritis son refractarias al tratamiento antibiótico. El tratamiento de elección para las manifestaciones neurológicas y cardíacas graves es la ceftriaxona intravenosa. En casos de intolerancia se utiliza la penicilina intravenosa a dosis altas o las tetraciclinas.

La mejor prevención es reducir el riesgo de exposición a la picadura de garrapatas, especialmente en áreas endémicas, mediante el uso de ropa adecuada y utilizar acaricidas y repelentes. Es importante detectar y retirar la garrapata antes de

que pueda inocular la infección. El riesgo de contraer una EL tras una picadura de garrapata es muy bajo, por lo que no se recomienda un tratamiento antibiótico profiláctico. No hay ninguna vacuna eficaz.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alsaeid K, Cassidy JT. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. En: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2011; 600-14.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-68.
- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953-64.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012; 379: 461-73.
- Uziel Y, Perl L, Barash J, Hashkes PJ. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. *Pediatric Rheumatology Online* 2011; 9: 32.



## Sección 14

# Enfermedades óseas

EDITOR - JOAN MIQUEL NOLLA SOLÉ

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

- 69 OSTEOPOROSIS (I). ETIOPATOGENIA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO
- 70 OSTEOPOROSIS (II). TRATAMIENTO
- 71 OSTEOMALACIA. OSTEODISTROFIA RENAL
- 72 ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET
- 73 OSTEONECROSIS. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA





# OSTEOPOROSIS (I). ETIOPATOGENIA. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO

C. GÓMEZ VAQUERO

## CONTENIDO

### INTRODUCCIÓN

### ETIOPATOGENIA

Tejido óseo

Remodelado óseo

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de osteoporosis

Evaluación inicial del paciente con osteoporosis

Diagnóstico diferencial de la fractura vertebral

Factores de riesgo de fractura

Determinación del riesgo de fractura

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por una baja masa ósea y por un deterioro de la microarquitectura del hueso que condiciona un aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a la fractura. La prevalencia de osteoporosis aumenta con la edad. Aproximadamente, el 21% de las mujeres entre 50 y 84 años tiene osteoporosis.

Aunque el diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO), la importancia clínica de la osteoporosis radica en las fracturas.

## ETIOPATOGENIA

### Tejido óseo

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo que se caracteriza por su rigidez y su resistencia, tanto a la tracción como a la compresión. La parte externa del hueso está constituida por una corteza de tejido compacto, hueso cortical, que predomina en los huesos largos de las extremidades y representa el 80% del volumen total del tejido óseo. El interior del hueso está ocupado por un entramado de tabiques y espículas que se orientan paralelamente a las líneas de fuerza, hueso esponjoso o trabecular, que predomina en el esqueleto axial (vértebras y pelvis) y en las diáfisis de los huesos largos.

El tejido óseo está constituido por células (osteoblastos y osteoclastos) y matriz mineralizada. Los osteoblastos derivan de células progenitoras de origen mesenquimal localizadas en la superficie del periostio y en la estroma de la médula ósea. Los osteoblastos pasan por una primera fase de reposo en la que adoptan una forma aplanada y durante la que se disponen en la superficie del tejido óseo formando una especie de membrana. Los osteoblastos activos, formadores de matriz ósea, son cúbicos y se localizan en las superficies óseas en formación. Los osteocitos se constituyen cuando el osteoblasto acaba rodeado de matriz ósea mineralizada; son células de aspecto estrellado, con múltiples prolongaciones citoplasmáticas que permiten la interconexión con los osteoblastos periósticos y endósticos y con los osteocitos vecinos. Los osteoclastos proceden de las células precursoras monocitomacrofágicas, son células multinucleadas destructoras de hueso y desarrollan su actividad en la superficie ósea.

La matriz ósea está formada por componentes orgánicos e inorgánicos. Las fibras de colágeno tipo I constituyen el 95% de la matriz orgánica. El resto corresponde a proteínas no colágenas, entre las que destacan los proteoglicanos y la osteocalcina. El 99% de la matriz ósea presenta depósitos de fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxapatita y de depósitos amorfos. El 1% de matriz ósea que no presenta depósitos minerales se denomina osteoide.

## Remodelado óseo

El hueso es un tejido dinámico en constante formación y reabsorción, con la finalidad de evitar la acumulación de microfracturas de fatiga, adaptarse a las necesidades mecánicas de cada momento y mantener la homeostasis del calcio. Este fenómeno se denomina *remodelado óseo* y el conjunto de osteoblastos y osteoclastos que actúa de manera coordinada en un lugar concreto de una superficie ósea recibe el nombre de *unidad de remodelado óseo*. Un ciclo completo de remodelado óseo consta de 4 fases:

- *Fase quiescente o de descanso*. El hueso está en reposo.
- *Fase de resorción*. Los osteoclastos acidifican el medio para disolver los cristales de hidroxapatita del hueso, de manera que la matriz celular queda expuesta a la acción de enzimas proteolíticas como la cathepsina K y las metaloproteinasas. De esta manera se produce una pequeña excavación en la matriz conocida como laguna de Howship.
- *Fase de formación*. Los preosteoblastos son atraídos por los factores de crecimiento que se liberan de la matriz y se diferencian a osteoblastos, que sintetizan el componente orgánico de la matriz extracelular u osteoide.
- *Fase de mineralización*. Unos 10 días después de iniciarse el depósito de osteoide comienza la mineralización, tras la que el hueso quedará nuevamente en reposo.

Se denomina *recambio óseo* al volumen de hueso renovado por unidad de tiempo. El recambio óseo, que está regulado por factores locales y generales, es más intenso en el hueso trabecular que en el cortical.

El balance óseo es la diferencia entre el volumen de hueso resorbido y el formado en cada unidad de remodelado. Si se forma menos hueso del que se destruye, el balance óseo es negativo. Las variaciones en el recambio óseo se deben principalmente a cambios en el número de unidades de remodelado más que a desequilibrio en el balance óseo.

A partir de los 40 años, el balance óseo es negativo. Cada año a partir de esta edad se pierde aproximadamente un 0,6-0,7% de masa ósea. En los 5-10 años posteriores a la menopausia se produce un aumento de las unidades de remodelado óseo que, unido al balance negativo, determina una pérdida de alrededor del 3% de masa ósea anual.

### Factores locales reguladores del remodelado óseo

Los osteocitos son las células que, una vez detectan la necesidad de renovación ósea, activan la unidad de remodelado óseo mediante la producción de RANKL (ligando del receptor activador Nf-κB) que, junto con el M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), atrae a los precursores osteoclastos y los estimula para que se transformen en osteoclastos maduros y reabsorban el hueso.

Una vez realizada su función, los osteoclastos son inhibidos por varios factores. Uno de ellos es la osteoprotegerina, producida por osteocitos y osteoblastos, que tiene gran afinidad por el RANKL y evita así su unión al receptor RANK. Otro de

los factores que inhiben los osteoclastos es el TGF-β (factor de crecimiento transformante beta), que está depositado en el hueso y es liberado del mismo cuando es destruido.

El TGF-β y diversas moléculas producidas por los osteoclastos, como las proteínas morfogenéticas óseas y las proteínas Wnt, son los responsables de la activación de los osteoblastos en el denominado proceso de acoplamiento óseo (los osteoblastos actúan a continuación de los osteoclastos en el mismo lugar en el que estos lo hicieron previamente).

Cuando los osteoblastos completan la formación ósea reciben señales inhibitoras producidas por los osteocitos, las células que, por lo tanto, son las responsables del inicio y el final del remodelado óseo. La principal molécula inhibitora es la esclerostina, que actúa impidiendo la acción de las proteínas Wnt.

### Factores generales reguladores del remodelado óseo

Los factores generales son de carácter hormonal y, entre ellos, destacan la calcitonina, la paratirina y la vitamina D. La calcitonina inhibe a los osteoclastos de forma directa. La paratirina y la vitamina D aumentan la relación RANKL/osteoprotegerina producida por las células osteoblásticas y estimulan a los osteoclastos. Sin embargo, el efecto neto de la vitamina D es inhibir los osteoclastos, tanto por aumentar la absorción intestinal de calcio como por inhibir la secreción de paratirina.

Otras hormonas reguladoras del remodelado óseo son los estrógenos y los glucocorticoides. Los estrógenos inhiben a los osteoclastos directa e indirectamente disminuyendo la relación RANKL/osteoprotegerina. Los glucocorticoides inhiben la acción osteoformadora de los osteoblastos y activan transitoriamente a los osteoclastos aumentando la relación RANKL/osteoprotegerina.

La carga mecánica estimula a los osteocitos y conduce a un aumento de masa ósea. La inmovilidad produce su descenso.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las localizaciones más frecuentes de las fracturas por fragilidad son la columna vertebral, la cadera, el antebrazo distal y el húmero proximal. La probabilidad de una mujer en la menopausia de presentar una fractura durante el resto de su vida en alguna de estas localizaciones es superior al 40%. Otras localizaciones menos frecuentes son el anillo pélvico, las costillas, el fémur distal y la tibia.

Las fracturas por fragilidad son una causa importante de morbilidad. Las fracturas producen dolor e impotencia funcional. La fractura de antebrazo distal suele recuperarse funcionalmente de forma buena o excelente. La fractura proximal de húmero puede precisar intervención quirúrgica y suele recuperarse correctamente. La fractura de cadera precisa una hospitalización y una intervención quirúrgica en prácticamente todos los casos. La recuperación es lenta y a menudo incompleta, por lo que muchos pacientes permanecen institucionalizados permanentemente después de una fractura de cadera.

Las fracturas por fragilidad se asocian a un aumento de la mortalidad, con excepción de las fracturas de antebrazo. En las fracturas de cadera, la muerte acontece en los primeros 3-6 meses después de la fractura y puede llegar al 20-30% de los pacientes. En 2010, el número de muertes relacionado con fracturas osteoporóticas se estimó en 43.000 en la Unión Europea. Aproximadamente la mitad de las muertes relacionadas con fracturas se debieron a fracturas de cadera, una cuarta parte a fracturas vertebrales clínicas y el resto a otras fracturas.

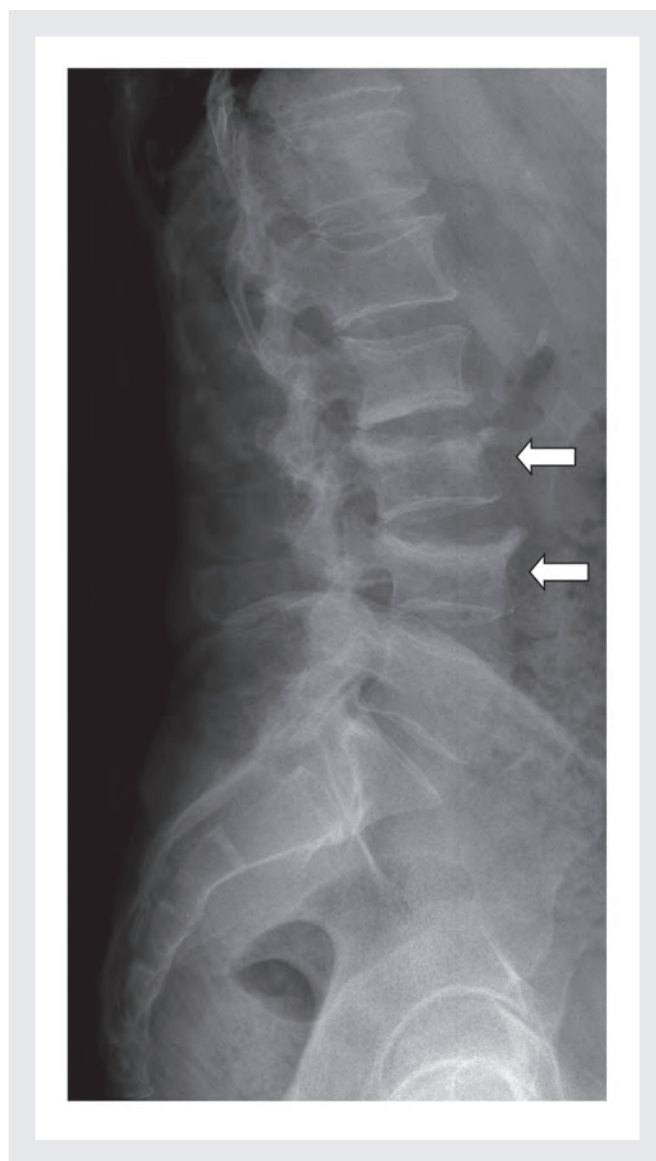
La fractura vertebral osteoporótica (FVO) es la complicación más frecuente de la osteoporosis y se define como la pérdida de más de un 20% de la altura anterior, posterior o central de una vértebra (fig. 69.1). Las FVO se producen espontáneamente o como consecuencia de un traumatismo de bajo impacto, fundamentalmente entre D7 y L2. En el estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study), la prevalencia de FVO radiológicas se estimó entre un 5% en las mujeres de 50 años y un 25% en las de 75 años.

El dolor secundario a una FVO es intenso, aparece con el movimiento y puede condicionar una gran limitación funcional. El dolor agudo intenso tiene una duración variable, unas 2-3 semanas, y disminuye en el curso de los 3-4 meses siguientes. La remisión puede ser total o parcial, en este último caso por persistencia de dolor relacionado con la sobrecarga y la distensión a que están sometidos los músculos paravertebrales, los ligamentos espinales, los discos intervertebrales y las articulaciones interapofisarias por la alteración estática y funcional que sufre una columna en la que se han producido una o varias fracturas.

La consecuencia más inmediata de las FVO es la disminución de la estatura y la deformación de la columna. Las FVO pueden ser responsables de una disminución de la talla de hasta 10 cm en el curso de 10-20 años. La deformación más frecuente de la columna es el aumento de la cifosis dorsal. Si la columna lumbar está indemne, puede desarrollar una hiperlordosis compensadora. Cuando se producen FVO lumbares o de las últimas dorsales, la columna lumbar se rectifica, lo cual ocasiona una inclinación del tronco hacia delante que el enfermo compensa flexionando las rodillas o adelantando un pie en la bipedestación. Si la FVO es por compresión lateral se produce escoliosis. Si el enfermo ya tenía escoliosis, las FVO suelen producirse en la concavidad y la escoliosis se acentúa.

Cuanto más marcada es la deformación espinal, mayor pérdida de estatura, mayor hipercifosis y mayor disminución de la distancia entre las costillas y la cresta ilíaca. La afectación de la caja torácica es, por lo tanto, global y se asocia a una alteración de la función de los músculos respiratorios y de las articulaciones costovertebrales y a una disminución del volumen torácico que tiene como consecuencia un trastorno respiratorio restrictivo.

Las FVO tienen un impacto elevado sobre las actividades de la vida diaria y la calidad de vida de los pacientes y pueden convertirse en el factor determinante de un deterioro prolongado de la salud. El porcentaje de pacientes con alteración de su capacidad para desempeñar actividades de la vida diaria 6 meses después de una FVO es superior al 20%.



**FIGURA 69-1** ■ Radiografía de columna lumbar en proyección lateral. Fracturas vertebrales osteoporóticas en tercera y cuarta vértebras lumbares.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico de osteoporosis

El objetivo de la cuantificación de la DMO inicial es proveer de criterios diagnósticos de osteoporosis, de información pronóstica sobre la probabilidad de fractura y de un estado basal sobre el que valorar la evolución de los pacientes.

La técnica más utilizada para cuantificar la DMO es la absorciometría de fuente dual de rayos X (densitometría ósea DXA). La DMO cuantificada por DXA justifica unos dos tercios de la variancia de la resistencia ósea. Otras técnicas de medición de la DMO, como la tomografía computarizada cuantitativa, no están disponibles en la actualidad para uso

en la práctica clínica habitual. La ultrasonografía cuantitativa determina parámetros óseos diferentes de la DMO pero relacionados con el riesgo de fractura.

El *trabecular bone score* (TBS) es una medida de la textura ósea que puede determinarse de forma simultánea con la DMO. Se correlaciona con la microarquitectura ósea y con el riesgo de fractura.

La DMO es la cantidad de masa ósea por unidad de área y se mide en  $g/cm^2$ . Los índices T y Z (*T-score* y *Z-score*) expresan unidades de desviación estándar (DE). El *T-score* describe el número de DE que la DMO de un sujeto difiere de la DMO media esperada en los sujetos sanos jóvenes de su mismo sexo. El *Z-score* expresa el número de DE que la DMO de un sujeto difiere de la DMO media esperada en los sujetos de su misma edad y sexo.

La definición operacional de osteoporosis está basada en el *T-score*. Un sujeto presenta osteoporosis si su *T-score* en columna lumbar, cuello femoral o fémur total es  $\leq -2,5$  DE.

### Evaluación inicial del paciente con osteoporosis

La anamnesis del paciente con osteoporosis debería incluir: *a*) datos demográficos: sexo, edad y raza; *b*) hábitos tóxicos: tabaco y alcohol; *c*) historia obstétrica y ginecológica; *d*) ingesta dietética de calcio; *e*) antecedentes patológicos centrados en enfermedades y fármacos osteopenizantes; *f*) historia familiar y personal de fracturas por fragilidad, y *g*) antecedentes de caídas y sus factores predisponentes para estas.

En la exploración física del paciente con osteoporosis debería determinarse el peso, la talla y la existencia de deformidades esqueléticas (cifosis dorsal, disminución de la distancia costoilíaca).

Las pruebas de laboratorio se solicitan para descartar procesos asociados y realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con baja masa ósea. Se recomienda solicitar hemograma, calcio y fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina, proteinograma, velocidad de sedimentación globular y calciuria. Es aconsejable determinar calcidiol, paratirina y hormona tiroestimulante. No se recomienda la determinación sistemática de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MRO), ya que no se ha demostrado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura; no obstante, en los casos en que se decida iniciar un tratamiento farmacológico pueden ser útiles para evaluar su eficacia.

La radiografía simple de columna permite determinar la existencia de fracturas vertebrales en el momento del diagnóstico; como mínimo se recomienda realizarla a los pacientes que presentan raquialgia.

### Diagnóstico diferencial de la fractura vertebral

El diagnóstico diferencial de la fractura vertebral incluye las neoplasias, fundamentalmente las discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström) y las metástasis óseas, la enfermedad de Paget, la osteomalacia y los angiomas vertebrales.

Las metástasis óseas deben descartarse en pacientes con antecedentes de neoplasia. En el resto deben sospecharse en

caso de presencia de síntomas constitucionales, alteración del estado general, dolor de ritmo inflamatorio, que no calma con el reposo, fracturas vertebrales por encima de D6 o imágenes radiológicas líticas o blásticas en cuerpo vertebral o pedículos.

La enfermedad de Paget puede ser causa de fractura vertebral. La radiología suele sugerir el diagnóstico al mostrar aumento de tamaño del cuerpo vertebral e imágenes osteocondensantes.

La osteomalacia suele sospecharse por las alteraciones analíticas presentes en la analítica general practicada para descartar causas secundarias de osteoporosis.

Los angiomas vertebrales, frecuentes e intrascendentes, ocasionalmente tienen un comportamiento agresivo y son causa de fractura vertebral.

Las exploraciones complementarias que pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de la fractura vertebral son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la gammagrafía ósea (GGO). La TC y la RM ayudan a establecer el diagnóstico en caso de sospecha de neoplasia o angioma grave y están indicadas también en los raros casos de afectación neurológica (déficit sensitivo o motor, incontinencia de esfínteres o anestesia en silla de montar). La GGO solo es de utilidad en caso de metástasis óseas múltiples extra-vertebrales, ya que las fracturas recientes suelen ser siempre hipercaptantes con independencia de su etiología.

### Factores de riesgo de fractura

#### Densitometría ósea

La DMO DXA tiene una alta especificidad pero una baja sensibilidad para la predicción del riesgo de fractura. A los 50 años, la proporción de mujeres con osteoporosis que presentarán una fractura en los siguientes 10 años es aproximadamente del 45%. Sin embargo, el 96% de las fracturas se producirán en mujeres sin osteoporosis. La baja sensibilidad es la razón por la que no se recomienda realizar una DMO DXA a todas las mujeres en la menopausia.

#### Factores de riesgo clínicos

Se ha identificado un gran número de factores de riesgo para presentar una fractura (tabla 69.1). Entre ellos es importante destacar los que contribuyen significativamente al riesgo de fractura independientemente de la DMO. El mejor ejemplo es la edad. Con el mismo *T-score*, el riesgo de fractura es diferente en cada edad; para cualquier DMO, el riesgo de fractura es mucho mayor en los mayores que en los jóvenes.

La utilización conjunta de los factores de riesgo clínicos y la DMO mejora la sensibilidad de la predicción de fractura sin empeorar la especificidad.

Una consideración importante es la reversibilidad del riesgo de fractura. Hay evidencia de que el riesgo de fractura identificado por algunos factores de riesgo revierte tras una intervención terapéutica (reversibilidad del riesgo, no del factor de riesgo). La edad es un ejemplo de factor de riesgo irreversible; sin embargo, el riesgo de fractura que confiere es reversible. En cambio, el riesgo de fractura asociado a caídas es irreversible.

TABLA 69-1

## Factores de riesgo de fractura a considerar en la aplicación del algoritmo de decisión que se expone en la figura 69.2

Factores de riesgo de fractura de la <i>estrategia de juicio clínico</i>	
Factores de riesgo mayor	Factores de riesgo menor
Fractura previa por fragilidad	Consumir > 3 unidades de alcohol al día
Antecedente familiar de fractura de cadera (padres o hermanos)	Tabaquismo activo
Edad ≥ 65 años	Diabetes tipo 1 (insulinodependiente)
IMC < 20 kg/m <sup>2</sup>	Artritis reumatoide
Tratamiento con glucocorticoides	Hipertiroidismo
Menopausia < 45 años	Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones
Tratamiento con inhibidores de la aromatasa	Malnutrición crónica y malabsorción
Caídas en el último año	
Osteoporosis	
Factores de riesgo de fractura de la <i>estrategia FRAX</i>	
Factores de riesgo continuos	Factores de riesgo dicotómicos
Edad	Sexo
Índice de masa corporal	Fractura previa por fragilidad
DMO de cuello femoral (opcional)	Antecedente familiar de fractura de cadera (padres)
	Tabaquismo activo
	Tratamiento con glucocorticoides
	Artritis reumatoide
	Osteoporosis secundaria
	Consumir > 3 unidades de alcohol al día

DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal.

### Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Los MRO aumentan después de la menopausia y, en varios estudios, el índice de pérdida de masa ósea varía según el valor del marcador. Asimismo, en varios estudios prospectivos se ha demostrado que los MRO se correlacionan con el riesgo de fractura en las mujeres posmenopáusicas, independientemente de la edad y de la DMO. En la actualidad, los MRO no se han validado para la predicción del riesgo de fractura, pero pueden ser útiles para el seguimiento de la eficacia del tratamiento instaurado.

### Otros factores de riesgo de fractura

La DMO determinada en esqueleto periférico mediante DXA de falange y calcáneo, así como el resultado de los ultrasonidos de calcáneo, son útiles para predecir el riesgo de fractura.

### Determinación del riesgo de fractura

Mientras que la DMO es fundamental para el diagnóstico de osteoporosis, su uso como umbral de tratamiento no es adecuado porque el riesgo que confiere el valor de cada T-score depende de la edad y de la presencia o no de factores de riesgo de fractura clínicos. Este hecho ha fomentado el desarrollo de herramientas de cálculo del riesgo de fractura con capacidad para integrar los diversos factores de riesgo de fractura.

En principio, cualquier paciente que presente un factor de riesgo que alerte al médico sobre la posibilidad de osteoporosis es candidato para calcularle el riesgo de fractura. Como ejemplo, pérdida de altura, cifosis torácica, presencia de causas de osteoporosis secundaria.

La focalización excesiva de la determinación de la DMO y del riesgo de fractura en el período cercano a la menopausia tiene como consecuencia la omisión de tratamiento para la prevención de las fracturas en los pacientes con mayor riesgo de fractura: los de mayor edad, que son también los que más factores de riesgo de fractura acumulan, y los que ya han presentado una fractura osteoporótica. Se sabe que menos del 20% de los pacientes con una fractura por fragilidad recibe tratamiento para prevenir una nueva fractura en el primer año tras la fractura.

### FRAX®

El FRAX® es un algoritmo disponible en internet que calcula la probabilidad de presentar una fractura mayor (incluye cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo) y una fractura de cadera en los siguientes 10 años. Todos los factores de riesgo incluidos en el FRAX® han demostrado tener reversibilidad del riesgo.

El FRAX® tiene limitaciones: a) no tiene en cuenta el factor dosis-respuesta para varios factores de riesgo: número de fracturas previas, dosis de glucocorticoides, tabaco o alcohol. No obstante, la dosis de glucocorticoides puede ajustarse con correcciones aritméticas relativamente simples; b) no se incluye la DMO de columna lumbar en el algoritmo de cálculo. Aunque está demostrado que la medida de la DMO en 2 localizaciones esqueléticas no mejora la sensibilidad ni la especificidad de la prueba respecto a la medida en una sola localización, si el paciente se encuentra cerca del umbral de tratamiento (v. más adelante) y presenta una gran discordancia entre el T-score de columna lumbar y cuello femoral, puede

TABLA 69-2

## Estratificación del riesgo de fractura

	Riesgo alto	Riesgo medio	Riesgo bajo
Estrategia de juicio clínico	Presencia de 2 o más criterios mayores	Presencia de 2 o más criterios menores o presencia de un criterio mayor con algún criterio menor	Ausencia de criterios mayores o presencia de menos de 2 criterios menores
Estrategia FRAX	Riesgo de fractura mayor sin DMO $\geq 10\%$ Riesgo de fractura mayor con DMO $\geq 7\%$	Riesgo de fractura mayor sin DMO $\geq 3,5\%$ y $< 10\%$	Riesgo de fractura mayor sin DMO $< 3,5\%$ Riesgo de fractura mayor con DMO $< 7\%$

DMO: densidad mineral ósea.

tener interés recalcular el riesgo de fractura mediante la ecuación aritmética formulada a tal efecto, y *c*) la versión española del FRAX® infraestima el riesgo de fractura mayor. Sin embargo, la aplicación de un algoritmo de decisión con umbrales de indicación de DMO y de tratamiento basados en FRAX® se ha demostrado coste-efectiva respecto a la utilización del T-score y el umbral de indicación de tratamiento de  $-2,5$  DE de forma aislada de otros factores de riesgo de fractura. En consecuencia, la actual versión española del FRAX® no se puede utilizar para calcular el riesgo de fractura de los pacientes, pero sí para clasificarlos en niveles de riesgo de fractura.

#### Umbrales de intervención

No hay una estrategia de actuación validada en el paciente con osteoporosis. Por este motivo, en estos momentos hay controversia entre los expertos nacionales en metabolismo óseo acerca de cuál debe ser la estrategia que debe aplicarse en práctica clínica para decidir los 2 umbrales de intervención: el umbral de indicación de DMO y el umbral de tratamiento.

Una solución de compromiso podría consistir en que el médico optara por una de 2 posibles estrategias: la que se podría denominar *estrategia de juicio clínico*, basada en el número de factores de riesgo de fractura que presenta el paciente, y la que se podría denominar *estrategia FRAX*, basada en el cálculo del riesgo de fractura mayor.

La estratificación de riesgo (alto, medio y bajo) en cada una de las 2 estrategias se especifica en la tabla 69.2. En la figura 69.2 se presenta un algoritmo de decisión que incluye ambas estrategias, que se caracterizan por unas premisas comunes:

- El proceso de decisión se inicia con la determinación de la probabilidad de fractura y la categorización del riesgo de fractura en alto, medio o bajo según los factores de riesgo de fractura clínicos.
- Los pacientes con riesgo alto de fractura pueden ser considerados directamente para tratamiento sin necesidad de practicar una DMO. Muchos médicos la realizarán igualmente como estudio basal para evaluación de la eficacia del tratamiento indicado.
- Los pacientes con fractura por fragilidad de pelvis, cadera, vértebra o húmero y los que estén en tratamiento con más de 20 mg al día de prednisona o glucocorticoide equivalente también podrían tratarse directamente. La decisión de instaurar un tratamiento en los pacientes con fractura

por fragilidad en otras localizaciones (antebrazo distal, costillas y tibia, entre otras) y en los tratados con dosis inferiores de glucocorticoide se toma en virtud del riesgo de fractura según la estrategia de juicio clínico o FRAX®.

- En los pacientes con riesgo bajo de fractura puede decidirse no iniciar un tratamiento farmacológico sin necesidad de practicar una DMO.
- La DMO está indicada en los pacientes con un riesgo medio de fractura.

**Indicación de densitometría ósea.** Según la *estrategia de juicio clínico*, estaría indicada la realización de una densitometría en los pacientes que tengan 1 factor de riesgo mayor y 1 factor de riesgo menor o bien 2 factores de riesgo menor (riesgo medio de fractura).

Si se aplica la *estrategia FRAX*, estaría indicada la realización de una DMO si el riesgo de fractura mayor fuera  $\geq 3,5\%$  y  $< 10\%$ .

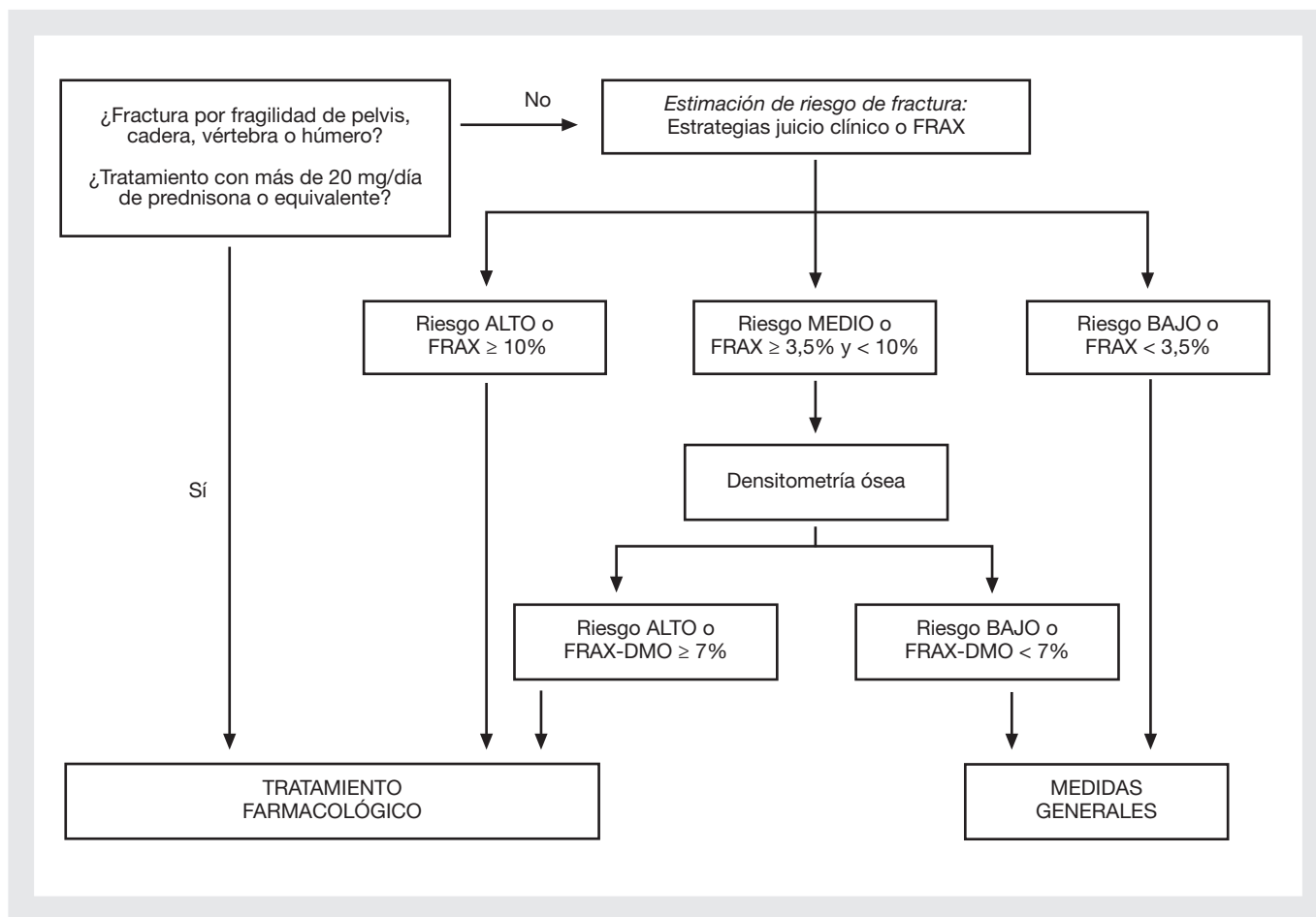
**Indicación de tratamiento.** Según la *estrategia de juicio clínico*, estaría indicado iniciar un tratamiento para prevenir fracturas osteoporóticas en los pacientes que tengan 2 factores de riesgo mayores (riesgo alto de fractura).

Si se aplica la *estrategia FRAX* estaría indicado un tratamiento directo, sin necesidad de practicar una DMO, en los pacientes con un riesgo de fractura mayor superior al 10%. Si este riesgo se calcula incluyendo la DMO, el tratamiento estaría indicado en los pacientes con un riesgo de fractura  $\geq 7\%$ .

#### Otras herramientas de cálculo del riesgo de fractura

Otros algoritmos de cálculo del riesgo de fractura están disponibles *online*, fundamentalmente la calculadora de riesgo de fractura de Garvan y el QFracture™. Estos algoritmos se caracterizan por incluir factores de riesgo de fractura que no contempla el FRAX®, como los antecedentes de caídas o el número de fracturas previas, pero, en cambio, no incluyen algunos de los factores de riesgo que sí se contemplan en esta herramienta. Estos algoritmos no se han realizado ni han sido validados en población española.

En España se dispone de la estrategia de toma de decisiones en prevención primaria de fracturas en mujeres, propuesta por el Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la Comunidad de Madrid. El riesgo de fractura se estima según 4 factores de riesgo: fractura osteoporótica después de los 50 años, antecedente en familiar de primer grado de fractura de cadera e IMC  $\leq$



**FIGURA 69-2** ■ Algoritmo de decisión basado en el riesgo de fractura. FRAX: riesgo de fractura mayor calculado sin incluir la densidad mineral ósea (DMO) en el algoritmo de cálculo. FRAX-DMO: riesgo de fractura mayor calculado incluyendo la DMO en el algoritmo de cálculo.

19 kg/m<sup>2</sup>, cada uno de ellos con un valor de 1 punto, y fractura vertebral morfométrica previa, con un valor de 2 puntos. Mediante una regla de predicción que tiene en cuenta la edad se establece el riesgo absoluto de fractura durante los siguientes 10 años.

Aplicando métodos y análisis estadísticos del estudio ECOSAP, acerca de la prevalencia de fracturas osteoporóticas realizado en centros de atención primaria en España, se ha elaborado la calculadora de riesgo ECOSAP, que permite predecir el riesgo individualizado de sufrir una fractura osteoporótica no vertebral en los siguientes 3 años en mujeres de raza caucásica de 65 o más años de edad, utilizando un ecógrafo óseo Sahara®. Además del resultado de la ecografía ósea (*quantitative ultrasound index*), los factores de riesgo de fractura incluidos en la calculadora son: edad, antecedente de fracturas en familiares de primer grado, antecedente personal de fractura osteoporótica a partir de los 35 años de edad, caídas en el último año e ingesta diaria de calcio en productos lácteos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

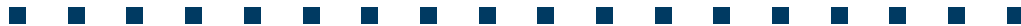
- Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M et al. FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2014; doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.014. [Epub ahead of print].
- FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>
- Gómez-Vaquero C, Roig-Vilaseca D, Bianchi M, Santo P, Narváez J, Nolla JM. Criterios de indicación de densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas españolas basados en la herramienta FRAX®. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 439-43.
- González Macías J. Enfermedades óseas. Generalidades. En: Rozman C, editor. *Medicina Interna*, 17.ª ed. Barcelona, Elsevier, 2012; 996-9.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57.





## OSTEOPOROSIS (II). TRATAMIENTO

N. GUAÑABENS GAY



## CONTENIDO

## MEDIDAS GENERALES

## FÁRMACOS

Principales características

Suplementos de calcio y vitamina D

Bisfosfonatos

Denosumab

Teriparatida

Ranelato de estroncio

Moduladores selectivos de los receptores de

estrógenos

Terapia hormonal

Eficacia en la reducción de fracturas por fragilidad

## INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

## SELECCIÓN DEL FÁRMACO

TERAPIA COMBINADA

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

FUTUROS TRATAMIENTOS

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

TRATAMIENTO DEL DOLOR SECUNDARIO

A FRACTURA VERTEBRAL

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

**MEDIDAS GENERALES**

Tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis es importante reducir los factores de riesgo, prevenir las caídas y recomendar una nutrición óptima. Así, se debe recomendar el abandono del tabaco y evitar un exceso de alcohol, practicar de forma regular ejercicio físico, preferentemente de carga, optimizar el índice de masa corporal y tener una exposición adecuada a la luz del sol. En la prevención de caídas es importante adecuar el entorno del paciente, identificar fármacos que pueden aumentar su riesgo y corregir déficits en la visión. Además es importante recomendar una nutrición que incluya los 3 nutrientes básicos para la salud ósea: calcio, vitamina D y proteínas. Por ello se debe recomendar una dieta rica en calcio, que se obtiene fundamentalmente a partir de los productos lácteos, con un aporte de 800-1.200 mg/día. Asimismo es importante recordar que las necesidades diarias de vitamina D se sitúan alrededor de 800 UI/día, salvo en situaciones de mayor demanda por alteraciones en su absorción o metabolismo. Su aporte por la dieta en nuestro medio es escaso, ya que los alimentos más ricos son los pescados grasos. Por ello, el aporte de vitamina D viene determinado por la exposi-

ción a la luz del sol y por la ingesta de alimentos enriquecidos con esta vitamina. Otro aspecto a considerar es que la ingesta adecuada de proteínas es importante para la salud ósea, particularmente cuando se asocia a un aporte óptimo de calcio. Este aspecto es aún más importante en los ancianos, que con frecuencia tienen una ingesta inadecuada de proteínas.

**FÁRMACOS****Principales características**

Los fármacos utilizados en la osteoporosis se clasifican según su efecto sobre el remodelado óseo en antirresortivos y osteoformadores. Así, los antirresortivos disminuyen inicialmente la resorción ósea, con una posterior reducción de la formación, debido al acoplamiento de ambos procesos. Como consecuencia, a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento se alcanza un estado de bajo recambio óseo, de mayor o menor magnitud y precocidad, según el fármaco utilizado. Con el fármaco osteoformador disponible en la actualidad se estimula inicialmente la formación ósea y posteriormente ambos procesos, formación y resorción ósea, con un balance positivo para el proceso

**TABLA 70-1**  
**Fármacos y formas de administración**

Fármaco	Administración		
	Vía	Dosis y frecuencia	Condiciones
<b>Antirresortivos</b>			
<b>Bisfosfonatos</b>			
			En ayunas, 30 o 60 min, tronco erguido, solo con agua
- Alendronato	v.o.	70 mg/semana	
- Ibandronato	v.o./i.v.	150 mg/mes	
- Risedronato	v.o.	35 mg/semana o 70 mg/ 2 días/mes	
- Zoledronato	i.v. (perfusión)	5 mg/año	Perfusión de al menos 15 min y correcta hidratación
<b>SERM</b>			
- Raloxifeno	v.o.	60 mg/día	
- Bazedoxifeno	v.o.	20 mg/día	
Estrógenos	v.o./transdérmica	Variable	
Denosumab	s.c.	60 mg/6 meses	
<b>Osteoformadores</b>			
Teriparatida	s.c.	20 µg/día	
<b>Mecanismo mixto</b>			
Ranelato de estroncio*	v.o.	2 g/día	2 h después de la cena

\*Solo en casos de alto riesgo de fractura que no puedan utilizar otra alternativa terapéutica y que no tengan un aumento de riesgo cardiovascular, según recomendaciones de la AEMPS.

i.v.: intravenoso; SERM: moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos; v.o.: vía oral.

de formación a lo largo del tratamiento. Se dispone además de otro fármaco, el ranelato de estroncio, al que se han atribuido ambos: leve efecto antirresortivo y osteoformador.

Entre los fármacos antirresortivos se incluyen los bisfosfonatos, el denosumab, los estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM). La teriparatida es el único fármaco osteoformador del que se dispone en la actualidad. En la tabla 70.1 se relacionan los fármacos y su posología.

### Suplementos de calcio y vitamina D

Los suplementos de calcio se recomiendan cuando el aporte de calcio por la dieta es insuficiente y no alcanza un mínimo de 800 mg/día. Cabe destacar que se recomienda que los suplementos se fraccionen y que el carbonato cálcico se administre con las comidas para optimizar su absorción. En los últimos años se ha descrito un posible aumento del riesgo cardiovascular asociado a la toma de suplementos farmacológicos de calcio; sin embargo, el posicionamiento de las sociedades científicas es que no hay suficiente evidencia para afirmar este efecto adverso. Además se debe considerar que todos los ensayos con los fármacos que se describen a continuación se han realizado con suplementos de calcio. De cualquier forma se recomienda el aporte de calcio por dieta, y solo en caso de no llegarse al aporte recomendado administrar suplementos de calcio. Un aspecto interesante a considerar es que, en España, la prescripción de calcio mediante suplementos farmacológicos, en la práctica clínica, es inapropiada en el 85% de los casos, ya que se administran independientemente de su aporte por la dieta. Otro aspecto a considerar es que aportes de calcio

> 2.000 mg al día, incluyendo el calcio de la dieta y los suplementos, pueden ser dañinos para la salud ósea.

El déficit de vitamina D es muy prevalente y se asocia a efectos adversos esqueléticos y extraesqueléticos, entre los que se incluye un aumento del riesgo de caídas. El objetivo es conseguir unos valores de 25-hidroxivitamina D en suero alrededor de 30 ng/ml, lo que requiere al menos un aporte de 800 UI/día de vitamina D. Quizá la adición de vitamina D a los suplementos de calcio no se asocie a un aumento del riesgo cardiovascular. En España se dispone de su derivado, 25-hidroxivitamina D, que permite una pauta intermitente y de cómoda administración.

### Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados y, habitualmente, la primera línea de tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica y del varón. De hecho tienen una larga historia desde su desarrollo inicial, que se remonta a más de 40 años, cuando en 1970 se inició la exploración de su potencial clínico. Según su composición química, los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico, con una estructura central común (P-C-P), en la que el carbono central motiva que los bisfosfonatos sean resistentes a la degradación biológica y la estructura P-C-P es responsable de su afinidad para ligarse a la hidroxiapatita. Además poseen 2 cadenas laterales, R1 y R2, que varían según los distintos bisfosfonatos y de cuya composición depende la potencia antirresortiva y su contribución a la afinidad para ligarse a la hidroxiapatita. Así, la presencia de un grupo hidroxilo en la cadena R1 incrementa dicha afinidad, mientras que la presencia de un

átomo de nitrógeno en R2 aumenta su potencia y determina su mecanismo de acción. En este sentido se considera que la estructura R2 es el mayor determinante de su potencia anti-resortiva, aunque también participa en su afinidad para la fase mineral. Los bisfosfonatos que contienen nitrógeno en su molécula son pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato. Además, los bisfosfonatos tienen unas características farmacológicas especiales: no se metabolizan a productos inactivos, su biodisponibilidad oral es extremadamente baja (< 1%) y tienen una marcada selectividad para su tejido diana, el tejido óseo. A nivel celular, su localización y adsorción en la superficie mineral los sitúa en íntimo contacto con los osteoclastos. Así, durante el proceso de resorción, los bisfosfonatos son selectivamente internalizados mediante endocitosis por los osteoclastos maduros. En este sentido, los bisfosfonatos que contienen nitrógeno en su molécula interfieren con reacciones metabólicas en el osteoclasto, inhibiendo la vía del mevalonato-colesterol y, en concreto, la farnesil pirofosfato sintasa, requerida para la morfología y función celular, que resulta en apoptosis o en osteoclastos anómalos e inactivos. Adicionalmente se ha sugerido que los bisfosfonatos pueden prevenir la formación de osteoclastos a partir de sus precursores y, además, prevenir la apoptosis de osteocitos. Sin embargo, la repercusión clínica de estos posibles efectos no está aclarada.

### Denosumab

Denosumab es un anticuerpo humano que inhibe el receptor activador del NF- $\kappa$ B ligando (RANKL), un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). RANKL se expresa en los osteoblastos y en los osteocitos, en las células estromales de la médula ósea y en los linfocitos T y B, y activa su receptor RANK expresado en los osteoclastos y sus precursores. Después de la estimulación de RANK, inducida por RANKL, se activan numerosos factores de transcripción y enzimas que promueven la diferenciación, proliferación, activación, maduración y supervivencia de los osteoclastos. Denosumab se liga a RANKL con una alta afinidad y especificidad, y el resultado final es una inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Su aclaramiento no está influenciado por la edad o la función renal.

### Teriparatida

La teriparatida es el fragmento aminoterminal de la hormona paratiroidea —PTH— (PTH 1-34), biológicamente idéntico al fragmento humano. La teriparatida administrada intermitentemente y a dosis bajas promueve la formación ósea. Aunque su mecanismo celular de acción aún no está aclarado es probable que estén implicadas la vía Wnt, Runx2, el RANKL, la osteoprotegerina y el factor de crecimiento insulínico (IGF-1). La estimulación de la formación ósea ocurre inicialmente en las superficies quiescentes del tejido óseo (modelado óseo) y posteriormente en las unidades de remodelado. Se considera que la mayor parte de sus efectos anabólicos se deben a este efecto sobre el remodelado. Sin embargo, la estimulación inicial del modelado óseo da lugar a la “ventana anabólica”,

durante la cual están optimizadas las acciones anabólicas de la PTH. Con el posterior estímulo del remodelado aumenta la formación y la resorción óseas. Con su administración mejora la microarquitectura ósea, con un aumento del grosor y conectividad de las trabéculas y un aumento del grosor cortical, aunque con un aumento inicial de su porosidad, que no persiste más allá de los 24 meses.

### Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio contiene 1 anión orgánico farmacológicamente inactivo (ranelato) y 2 cationes estables de estroncio. Es importante destacar que el estroncio compite con el calcio en su absorción intestinal y que en el tejido óseo el estroncio se localiza en la superficie de los cristales, con menos de 1 átomo de estroncio reemplazando 1 átomo de calcio. Su mecanismo de acción no está aclarado. Se ha propuesto que inhibe discretamente la resorción ósea y estimula también discretamente la formación ósea, a través de la activación del receptor sensible del calcio y del sistema OPG-RANKL. Probablemente, gran parte de los efectos del ranelato de estroncio sobre el tejido óseo son secundarios a una mejoría en sus propiedades materiales, ya que, como se ha comentado previamente, el estroncio se deposita en los cristales de apatita de la superficie del tejido óseo recién formado, sin alterar la mineralización ósea.

### Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Los SERM son fármacos con efectos agonistas o antagonistas en los tejidos diana de los estrógenos, al ligarse a los receptores estrogénicos. Estos fármacos actúan como antagonistas estrogénicos en la mama y el sistema nervioso central y como agonistas en el hueso. Sus efectos en el útero pueden ser antagonistas en presencia de estrógenos (bazedoxifeno) o neutros en ausencia de estrógenos (raloxifeno).

### Terapia hormonal

Los estrógenos, que reducen la resorción ósea y, en menor medida, la formación, fueron considerados durante años un tratamiento de primera línea en la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, el estudio WHI (Women's Health Initiative) mostró que los estrógenos (0,625 mg de estrógenos conjugados equinos y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona), a pesar de reducir el riesgo de fractura de cadera y de otras fracturas clínicas, se asociaban a un aumento del riesgo de cáncer de mama, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y de enfermedad tromboembólica. Por ello, en la actualidad no se recomiendan los estrógenos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, aunque protegen frente a la pérdida ósea y las fracturas en las mujeres que requieren tratamiento hormonal por un síndrome climatérico o por una menopausia precoz.

### Eficacia en la reducción de fracturas por fragilidad

Todos los fármacos, anti-resortivos y osteoformadores, aprobados para el tratamiento de la osteoporosis reducen de forma significativa el riesgo de fractura vertebral con mayor o menor

TABLA 70-2

## Eficacia antifracturaria y efectos adversos

Fármaco	Reducción riesgo fractura			Efectos adversos
	Vertebral	No vertebral	Cadera	
<b>Bisfosfonatos</b>				ONM <sup>b</sup> Fracturas atípicas de fémur <sup>b</sup> Esofagitis
- Alendronato	+	+	+	Esofagitis
- Ibandronato oral	+	+ <sup>a</sup>	nd	Esofagitis
- Risedronato	+	+	+	Esofagitis
- Zoledronato	+	+	+	Reacción de fase aguda, hipocalcemia <sup>b</sup> , toxicidad renal <sup>b</sup>
<b>SERM</b>				
- Raloxifeno	+	nd	nd	Tromboembolia, sofocaciones
- Bazedoxifeno	+	+ <sup>a</sup>	nd	Tromboembolia, sofocaciones
<b>Estrógenos (+gestágenos)</b>	+	+	+	Neoplasia de mama, aumento del riesgo cardiovascular, tromboembolia
<b>Denosumab</b>	+	+	+	Eccema y celulitis, ONM <sup>b</sup> , fracturas atípicas de fémur <sup>b</sup>
<b>Teriparatida</b>	+	+	nd	Hipercalcemia, cefalea, náuseas
<b>Ranelato de estroncio</b>	+	+	+ <sup>a</sup>	DRESS <sup>b</sup> , tromboembolia, aumento del riesgo cardiovascular

<sup>a</sup>Grupo de alto riesgo de fractura (análisis *post-hoc*).

<sup>b</sup>Muy infrecuente.

DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; nd: no demostrado; ONM: osteonecrosis de mandíbula.

magnitud, efecto que también depende de las características del grupo placebo. La reducción del riesgo de fractura no vertebral se ha demostrado para alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab, ranelato de estroncio y teriparatida, aunque dicha reducción es de menor magnitud que la reducción del riesgo de fractura vertebral para todos ellos. El raloxifeno, el ibandronato oral y el bazedoxifeno no han mostrado eficacia en la reducción del riesgo de fractura no vertebral, aunque los 2 últimos fármacos lo reducen en población de alto riesgo, en estudios *post-hoc*.

En la reducción de riesgo de fractura de cadera se han mostrado eficaces alendronato, risedronato, zoledronato y denosumab. Además, ranelato de estroncio ha mostrado este efecto en población de alto riesgo. En la tabla 70.2 se expresa la eficacia antifracturaria de los fármacos con indicación en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas.

## INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

No hay unas normas concretas de indicación de tratamiento en la osteoporosis. Sin embargo hay un acuerdo general en que la presencia de una fractura por fragilidad, de la que se ha confirmado su naturaleza osteoporótica, sobre todo si es vertebral o de cadera, es una indicación mayor para iniciar de forma rápida el tratamiento. Además, también se debe indicar cuando la densidad ósea es baja, en el rango de osteoporosis (*T-score* < -2,5), si se asocia a otros factores de riesgo mayores (edad avanzada, bajo índice de masa corporal, fractura de fémur en padres, consumo de tabaco, caídas recurrentes y tratamientos, enfermedades o cirugías que aumentan el riesgo de fractura, entre otros). A más factores de riesgo y a densidad ósea más

baja, mayor indicación de tratamiento. Recientemente se ha incorporado el algoritmo FRAX<sup>®</sup> en la toma de decisión terapéutica, particularmente en el ámbito de la asistencia primaria, y se ha introducido en guías de práctica clínica de manejo de la osteoporosis. Sin embargo, esta herramienta que calcula la probabilidad de fractura mayor osteoporótica o de fractura de cadera a 10 años, infraestima el riesgo de fractura mayor en la población española, por lo que es necesario su ajuste antes de que se pueda recomendar para indicación de tratamiento en la práctica clínica.

## SELECCIÓN DEL FÁRMACO

La indicación de un fármaco concreto dependerá de las características de la paciente y de los fármacos considerados. Así, se deberá valorar en cada paciente la magnitud de la reducción de la densidad ósea, la presencia de fracturas y su localización, los factores de riesgo para el desarrollo de fracturas, además de la supuesta capacidad de cumplimiento del tratamiento y del riesgo para desarrollar efectos adversos inducidos por cada fármaco. En relación con el fármaco seleccionado se deberá considerar su eficacia en la reducción de fracturas y las localizaciones en las que ha mostrado su eficacia, su perfil de seguridad, la conveniencia de su posología, ya que puede condicionar el cumplimiento, y su coste económico.

Típicamente, el tratamiento farmacológico de la osteoporosis se inicia con un bisfosfonato oral de administración semanal (alendronato o risedronato). La indicación de otros fármacos es más selectiva. Así, la teriparatida se indica en casos graves de osteoporosis (fracturas vertebrales y densidad mineral ósea [DMO] muy baja); los SERM, en mujeres posmeno-

páusicas jóvenes con escaso riesgo de fracturas no vertebrales; el zoledronato intravenoso (i.v.) se indica especialmente en pacientes con acceso a un hospital de día y con alto riesgo de fractura, y el denosumab comparte su indicación en pacientes con alto riesgo de fractura, en mayores de 75 años por su efecto en hueso cortical y, de forma específica, en presencia de una alteración de la función renal. El ranelato de estroncio se ha restringido recientemente, según indicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a casos de alto riesgo de fractura que no puedan utilizar otra alternativa terapéutica y que no tengan un aumento de riesgo cardiovascular, tras evidenciarse su asociación a un aumento de dicho riesgo. Asimismo, la AEMPS ha iniciado trámites para calificar el ranelato de estroncio como medicamento de diagnóstico hospitalario. Cabe destacar que las opciones más selectivas (denosumab, zoledronato y teriparatida) también se consideran cuando hay un fallo terapéutico, cuando el cumplimiento del tratamiento es inadecuado o cuando se plantea una vía de administración parenteral.

Recientemente se ha sugerido que la mejor forma de seleccionar un fármaco en la osteoporosis es el *goal-directed treatment*, que individualiza la selección inicial del fármaco, basado en la probabilidad de éxito terapéutico y no en función de tratamientos alternativos en el fallo terapéutico. Se trata de un concepto novedoso en el ámbito de la osteoporosis, pero familiar en el de la enfermedad inflamatoria articular.

## TERAPIA COMBINADA

En la actualidad hay numerosos tipos de terapia combinada evaluada en ensayos clínicos, que incluyen combinaciones de fármacos anabólicos y antirresortivos con distintas pautas: tratamiento antirresortivo, seguido por un fármaco anabólico, combinación de anabólico y antirresortivo o bien tratamiento antirresortivo tras un fármaco anabólico. Estas estrategias han incluido SERM, bisfosfonatos orales e i.v., denosumab y PTH (1-84)/teriparatida. Los resultados han sido distintos en función de la secuencia y del fármaco utilizado. En líneas generales, el tratamiento previo con bisfosfonatos atenúa discretamente la respuesta a teriparatida; la adición de bisfosfonatos orales a PTH (1-84) no potencia su eficacia, mientras que el tratamiento concomitante de teriparatida con zoledronato i.v. ha mostrado ser eficaz en el aumento de densidad ósea, al menos a corto plazo. Recientemente se han descrito los efectos de la asociación de teriparatida y denosumab, que muestran que la terapia combinada aumenta la DMO de forma más marcada que el tratamiento con cualquiera de los 2 fármacos de forma aislada. Por otro lado se ha demostrado que la adición temprana de un fármaco antirresortivo tras tratamiento con PTH (1-84) o con teriparatida mantiene sus efectos positivos sobre la masa ósea.

## DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La osteoporosis es una enfermedad crónica, por lo que precisa un tratamiento prolongado. Sin embargo, la duración de los

ensayos terapéuticos no ha superado los 10 años, con extensiones cuyos objetivos no han sido la evaluación de su eficacia en la reducción de fracturas, sino la evaluación de la seguridad y su efecto en parámetros intermedios. Así, por ejemplo, tenemos datos de estudios de extensión a 10 años con alendronato y a 8 años con denosumab, mientras que la experiencia clínica con la utilización de bisfosfonatos en la osteoporosis se remonta a 2 décadas y a 1 década con teriparatida. Por ello, las recomendaciones en cuanto a la duración idónea del tratamiento con cada fármaco específico tienen un carácter algo empírico. Sin embargo es importante destacar que conocemos aspectos relevantes y útiles en la práctica clínica. Así, sabemos que los bisfosfonatos, por su capacidad de ligarse a la hidroxiapatita, permiten realizar una discontinuación del tratamiento (vacaciones terapéuticas), que puede tener una mayor o menor duración en función del bisfosfonato concreto y del riesgo de fractura del paciente. Asimismo se ha sugerido que tras 5 años de tratamiento con bisfosfonatos orales o tras 3 años de tratamiento con zoledronato, es aconsejable valorar la idoneidad de continuar o discontinuar el tratamiento. Ello dependerá del riesgo de nuevas fracturas. Así, se recomienda la continuación del tratamiento si la paciente tiene fracturas vertebrales u osteoporosis en cuello de fémur, según criterios densitométricos ( $T\text{-score} < -2,5$ ), tras finalizar los 5 años de exposición al fármaco oral o tras 3 años en caso de zoledronato i.v. A partir de este período y en caso de discontinuación se recomienda reevaluar tras 1, 2 o 3 años, en función del bisfosfonato discontinuado. Si el fármaco utilizado es denosumab se sabe que su discontinuación se asocia a una pérdida de sus efectos sobre la DMO a corto plazo, por lo que debe ser sustituido por otro fármaco antirresortivo. De forma similar, tras la administración de teriparatida durante 2 años se precisa la introducción de un fármaco antirresortivo para mantener su eficacia a largo plazo.

## MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La monitorización del tratamiento incluye parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen. Así, es recomendable medir periódicamente la talla, interrogar sobre nuevas fracturas, posibles factores de riesgo de aparición reciente y la adherencia al fármaco recomendado. En la monitorización es útil medir la DMO asociada a la determinación de los marcadores óseos y, por descontado, evaluar el desarrollo de fracturas incidentes. En este sentido, los criterios de fallo y de respuesta terapéutica se basan en estos parámetros. Así, se suele recomendar la determinación de la DMO cada 2 años y quizá tras el primer año de tratamiento, con una medición de marcadores óseos más precoz (a los 3-6 meses, según el fármaco utilizado). De hecho, la principal utilidad clínica de los marcadores se sitúa en la monitorización del tratamiento. Para ello disponemos de marcadores de formación, como el propéptido aminoterminal del procolágeno I (PINP) o la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina, y de marcadores de resorción, como los telopéptidos amino y carboxiterminal del colágeno I (NTX y CTX, respectivamente). Entre ellos, el PINP, el CTX sérico

y el NTX urinario son los más destacados. En la monitorización del tratamiento con teriparatida, el PINP es indiscutiblemente el marcador más útil para predecir la respuesta terapéutica, mientras que en la monitorización de los anti-resortivos clásicos, los marcadores de resorción CTX y NTX, pero también los de formación, particularmente el PINP, son indicadores precoces de eficacia en la respuesta densitométrica. Para que sean útiles en la práctica clínica es indispensable conocer los tiempos y condiciones de la obtención de las muestras biológicas, que dependen del marcador seleccionado y del fármaco evaluado. La determinación de 25-hidroxivitamina D también se sitúa en el ámbito de la monitorización de la respuesta terapéutica, como se ha indicado en el tratamiento con bisfosfonatos orales.

## FUTUROS TRATAMIENTOS

La era del desarrollo de fármacos químicos en la osteoporosis ha finalizado y se están desarrollando fármacos enzimáticos y anticuerpos monoclonales. Así, los fármacos en lista de espera son el odanacatib (anticatepsina K) y el anticuerpo antiesclerostina (romosozumab y blosozumab).

El odanacatib tiene una alta especificidad y afinidad para la catepsina K, que es una enzima lisosomal de los osteoclastos maduros, por lo que su inhibición disminuye su función, pero preserva su viabilidad. Se trata de un fármaco antirresortivo, de acción reversible, que prácticamente no afecta la formación ósea, a diferencia de los demás antirresortivos utilizados hasta la actualidad. El anticuerpo antiesclerostina inhibe la esclerostina, antagonista de la vía Wnt y, por tanto, es un fármaco estimulador de la formación ósea. En estudios animales y en humanos, en distintas fases de desarrollo, aumenta de forma marcada la DMO, con un aumento inicial de los marcadores de formación ósea. En el momento actual, no se dispone de datos referidos a la eficacia antifracturaria de ambos fármacos.

## OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

En el varón con osteoporosis se deben identificar y corregir las causas asociadas, que se dan en casi la mitad o los dos tercios de los casos, y la hipercalcemia que presentan aproximadamente un 40-50% de los varones con osteoporosis idiopática. Además es necesario corregir un posible déficit de vitamina D y adecuar el aporte de calcio. Es importante destacar que los ensayos terapéuticos en el varón incluyen menos pacientes y son de menor duración que en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica, por lo que los datos sobre la reducción del riesgo de fractura son escasos. Aun considerando estos aspectos, los estudios con bisfosfonatos (alendronato, risedronato y zoledronato) y teriparatida han mostrado efectos similares sobre la DMO y los marcadores óseos en varones y mujeres posmenopáusicas. Denosumab es otra opción terapéutica en el varón con osteoporosis, aunque su indicación aprobada en España, no así en Estados Unidos, se limita a varones con neoplasia de próstata y bloqueo androgénico con alto riesgo de fractura. Por descontado, el tratamiento hormonal con

testosterona está indicado en el varón con hipogonadismo, determinado por signos o síntomas de déficit androgénico asociados a valores de testosterona < 200 ng/dl en más de una determinación. No debemos olvidar, sin embargo, que los fármacos indicados en la osteoporosis del varón también han mostrado eficacia en los varones con hipogonadismo. Por ello, los bisfosfonatos, la teriparatida y el denosumab representan otra opción terapéutica en este subgrupo de pacientes. El tratamiento combinado con testosterona y bisfosfonatos o teriparatida se plantea en pacientes hipogonadales que precisan testosterona, pero que además tienen un alto riesgo de fractura, ya que el efecto de la testosterona en su reducción es incierto.

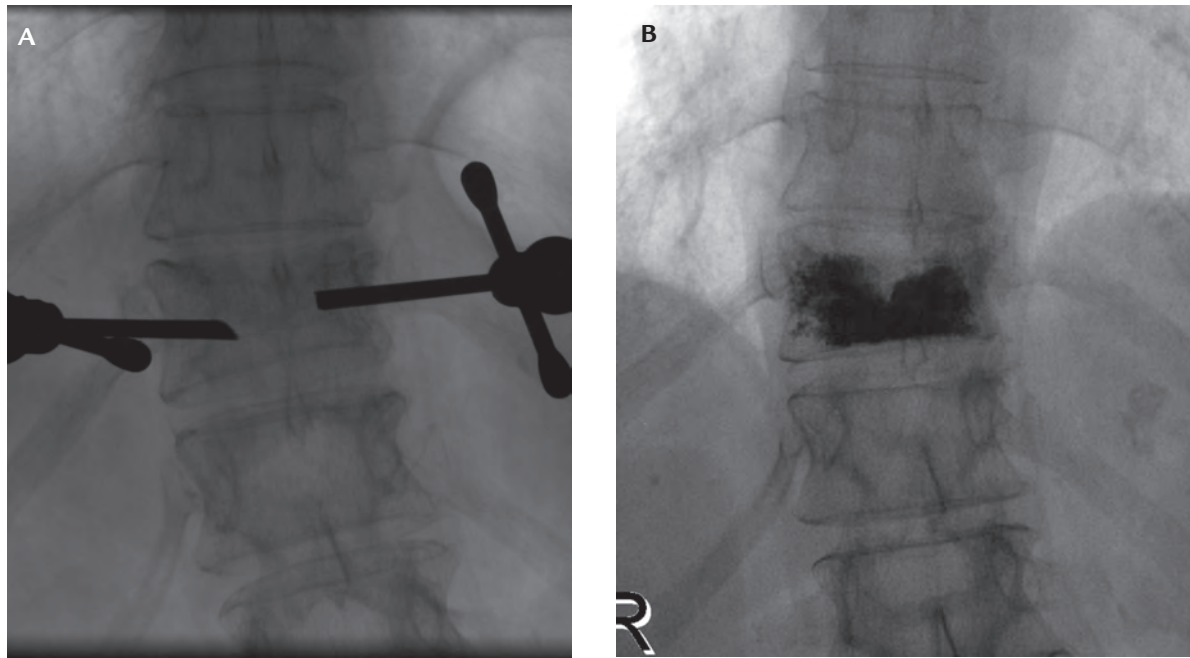
## OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

En la osteoporosis inducida por glucocorticoides hay unos aspectos básicos a recordar: el inicio del tratamiento ha de ser rápido, pues el aumento del riesgo de pérdida de DMO y fractura se da ya en los 3-6 primeros meses; este riesgo ocurre incluso cuando se administran dosis bajas, es parcialmente independiente de la DMO basal y, además, se suma al riesgo asociado a la enfermedad de base. Otro aspecto importante a recordar es que el principal efecto de los glucocorticoides sobre el tejido óseo es la reducción de la formación ósea.

El primer paso en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es adecuar el aporte de calcio, corregir una posible hipercalcemia asociada y mantener unos valores adecuados de vitamina D. De forma similar a lo que ocurre en la osteoporosis del varón, los ensayos terapéuticos incluyen menos pacientes y son de menor duración que en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica, por lo que los datos de eficacia, especialmente en la reducción del riesgo de fractura, son menos consistentes. Los ensayos con bisfosfonatos orales (alendronato y risedronato) han mostrado que disminuyen la pérdida de DMO asociada al tratamiento con glucocorticoides cuando se comparan con placebo. Los estudios comparativos de teriparatida frente a alendronato y de zoledronato frente a risedronato han evidenciado que la teriparatida y el zoledronato aumentan de forma más consistente la DMO que los bisfosfonatos orales y que la teriparatida es más eficaz que el risedronato en la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales. Es posible que en un futuro se incluyan dentro de las opciones terapéuticas el denosumab y un potente osteoformador como el anticuerpo antiesclerostina.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR SECUNDARIO A FRACTURA VERTEBRAL

La estrategia terapéutica se basa en reposo inicial y analgésicos, que habitualmente consisten en tramadol asociado a paracetamol, con una escalada a opiáceos, en caso de ineficacia, o incluso infiltración intratecal. El uso de un corsé duran-



**FIGURA 70-1** ■ A) Proyección anteroposterior (AP). Acceso laterotranspedicular bilateral con agujas de vertebroplastia de 13G a nivel del cuerpo vertebral T11. B) Proyección AP. Distribución homogénea del cemento a nivel del cuerpo vertebral de T11, sin fugas evidentes de cemento. Cortesía del Dr. J. Blasco. NRI. CDI. Hospital Clínic de Barcelona.

te las actividades cotidianas puede contribuir a esta estrategia. Si el dolor es intenso, a pesar del tratamiento farmacológico apropiado, se puede plantear una vertebroplastia o cifoplastia. La vertebroplastia, que consiste en la inyección de cemento de polimetilmetacrilato en la vértebra fracturada (fig. 70.1), se asocia a una reducción inicial del dolor y a una mejoría en la calidad de vida superior a la analgesia farmacológica. Así, en un estudio aleatorizado que comparaba ambos parámetros se observó una reducción del dolor secundario a fractura vertebral reciente con ambos abordajes, vertebroplastia y tratamiento farmacológico, pero la reducción del dolor fue más precoz con vertebroplastia (a los 2 meses) y la calidad de vida también mejoró más precozmente. Sin embargo, la vertebroplastia se asocia a un aumento del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, generalmente adyacentes a la vértebra cementada. Los principales factores de riesgo para desarrollar esta complicación son déficit de vitamina D, alto recambio óseo, edad avanzada (> 80 años) y tratamiento con glucocor-

ticoides, además de más de una vértebra cementada y fuga de cemento al espacio discal inferior. Por todo ello es importante seleccionar de forma juiciosa el paciente candidato a este procedimiento.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blasco J, Martínez-Ferrer A, Macho J, San Román L, Pomés J, Carrasco J et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: A 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1159-66.
- Capriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: A decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2419-28.
- Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewiecki EM. Goal-directed treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 433-8.
- McClung MR. Denosumab. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 8th ed. Iowa, Wiley-Blackwell, 2013; 420-7.
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276-87.
- Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* 2011; 49: 2-19.





# OSTEOMALACIA. OSTEODISTROFIA RENAL

P. PERIS BERNAL

## CONTENIDO

### OSTEOMALACIA

Causas de osteomalacia  
Manifestaciones clínicas y diagnóstico  
Tratamiento

### OSTEODISTROFIA RENAL

Flisiopatología  
Hallazgos histológicos

Diagnóstico

Tratamiento

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## OSTEOMALACIA

La osteomalacia es una enfermedad que se caracteriza por un defecto de la mineralización ósea. En la infancia, este trastorno se denomina raquitismo y en este caso se altera, además, el cartílago de crecimiento.

El proceso de mineralización requiere una concentración de calcio y fosfato suficiente y que la función celular y la estructura de la matriz ósea estén conservadas. Así, las 2 principales causas de osteomalacia se asocian a alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Además, también hay otros procesos poco frecuentes que pueden interferir la mineralización ósea, entre los que se incluyen alteraciones de la fosfatasa alcalina (FA), algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea (cuadro 71. 1).

### Causas de osteomalacia

#### *Alteraciones del metabolismo de la vitamina D*

La alteración del metabolismo de la vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia; esta vitamina tiene 2 orígenes: exógeno, por aporte en la dieta, y endógeno, por síntesis cutánea a partir de un precursor tras la exposición de la piel a la luz solar. Posteriormente, la vitamina D es hidroxilada en el hígado y es transformada en 25-hidroxivitamina D (25-OHD) o calcidiol y, seguidamente, sufre una nueva hidroxilación en el riñón, donde pasa a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-[OH]<sub>2</sub>D) o calcitriol, la forma activa de esta vitamina. El efecto de la

vitamina D sobre el tejido óseo se produce de forma directa sobre las células óseas activando su diferenciación y también de forma indirecta a través de los cambios en las concentraciones de calcio y fósforo. En este sentido, el calcitriol estimula la absorción intestinal de calcio y fosfato, por lo que el déficit de esta vitamina produce una disminución de la absorción intestinal de calcio, que si es persistente conduce a una hipocalcemia. La disminución del calcio, a su vez, estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) que, a través de su acción sobre el hueso y el riñón, mantiene la concentración de calcio en sangre. Para ello aumenta la resorción ósea en el esqueleto y disminuye su pérdida urinaria, lo que explica el frecuente desarrollo de osteoporosis en este proceso. Además induce un aumento de la excreción de fosfatos, que contribuye a la hipofosfatemia.

El déficit de vitamina D puede ser de origen exógeno, por falta de exposición solar o de aporte, o bien de origen endógeno, por alteraciones en su absorción o metabolismo. Dado que la principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea, la falta de aporte con la dieta tiene poca trascendencia si la exposición solar es adecuada. El confinamiento debido a la edad o a hábitos culturales, el clima, o la hiperpigmentación cutánea son factores que se han relacionado con una síntesis cutánea insuficiente y con el desarrollo de osteomalacia. Así, en estudios previos se ha observado una prevalencia de osteomalacia en inmigrantes asiáticos residentes en Reino Unido que alcanza hasta el 14% según las series. En este grupo de población, el sexo, más frecuente en mujeres, la dieta vegetariana estricta y

**CUADRO 71-1****Causas de osteomalacia****Osteomalacia debida a un trastorno del metabolismo de la vitamina D**

- Falta de exposición solar o de aporte exógeno de vitamina D
- Malabsorción de la vitamina D
  - Resección gástrica o intestinal, derivación yeyuno-ileal
  - Enfermedad celíaca
  - Enfermedad de Crohn
  - Tratamiento con colestiramina
  - Colestasis crónicas
- Déficit de 25-hidroxilación hepática
  - Hepatopatía crónica grave
- Aumento del catabolismo de la vitamina D
  - Tratamiento antiepiléptico y tuberculostático
- Déficit de 1-hidroxilación renal
  - Insuficiencia renal crónica
  - Déficit congénito de 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal (VDDR tipo I)
- Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D
  - Síndrome nefrótico
- Anomalías del receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D
  - Raquitismo congénito VDDR tipo II

**Osteomalacias hipofosfatémicas**

- Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos
  - Congénita: raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y recesivo, raquitismo hipofosfatémico con hiper calciuria, displasia fibrosa
  - No congénita: osteomalacia tumoral, disfunción del túbulo renal (síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal), tratamiento con hierro i.v., tratamiento antirretroviral
- Depleción de fosfato
  - Baja ingestión de fosfato asociada a la toma de antiácidos no absorbibles

**Otras causas de osteomalacia**

- Acidosis metabólica
  - Ureterosigmoidostomía, acidosis tubular renal
- Asociadas a tratamiento farmacológico
  - Compuestos fluorados, bisfosfonatos, aluminio
- Hipofosfatasa
- Fibrogénesis imperfecta
- Osteomalacia axial

i.v.: intravenoso; VDDR: raquitismo dependiente de la vitamina D.

el uso de indumentarias que cubren la mayor parte del cuerpo, son los principales factores relacionados con esta patología. Por otro lado, el déficit endógeno suele ser secundario a patologías digestivas. Si bien la osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo que se asocia con más frecuencia a estos procesos, el desarrollo de osteomalacia puede observarse en pacientes con antecedentes de gastrectomía total o resección tipo Billroth II, especialmente a partir de los 5 años de la intervención, y en cirugía digestiva para el tratamiento de la obesidad mórbida (cirugía bariátrica). Este procedimiento, cuando incluye técnicas malabsortivas, como el *bypass* gástrico en Y de Roux o la derivación biliopancreática, puede causar múltiples deficiencias nutricionales. En otras enfermedades intestinales que cursan con malabsorción, el grado de malabsorción de vitamina D y calcio es variable y depende, en general, de la magnitud de la afección intestinal. Así, en la enfermedad de Crohn no suele desarrollarse una osteomalacia en ausencia

de resección intestinal o tratamiento concomitante con colestiramina; sin embargo, el déficit de vitamina D es muy frecuente en la enfermedad celíaca y es una de las causas más frecuentes de osteomalacia asociada a malabsorción. Es importante recordar la elevada prevalencia de esta entidad en la población, cercana al 1%, y su creciente diagnóstico tardío; así, alrededor del 30% de los pacientes celíacos se diagnostican después de los 60 años, cuando el riesgo de presentar una osteomalacia es más alto. En otros procesos, como la insuficiencia pancreática y la hepatopatía crónica, el desarrollo de osteomalacia es infrecuente, así como en las colestasis crónicas, en las que se han descrito casos aislados asociados a colestasis grave y de larga evolución. La osteomalacia también puede desarrollarse por un aumento del catabolismo de la vitamina D debido a una inducción de las enzimas hepáticas. Los fármacos antiepilépticos y tuberculostáticos pueden provocar este trastorno, que es más frecuente en los pacientes internados que reciben fenobarbital. Por último, en el síndrome nefrótico se puede producir una pérdida de vitamina D ligada a las proteínas, mientras que en la enfermedad renal crónica (ERC) hay un déficit en la hidroxilación renal de vitamina D, que es uno de los factores que favorecen el desarrollo de la osteodistrofia renal (se describirá con más detalle en la segunda parte de este capítulo). Además hay 2 trastornos hereditarios de pseudodéficit de vitamina D, los denominados raquitismos dependientes de la vitamina D (VDDR) de tipos I y II. El VDDR tipo I se debe a un déficit de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal de carácter autosómico recesivo (mutación localizada en el cromosoma 12q13-14) y se asocia a una marcada disminución de los valores de 1,25-(OH) $_2$ D; mientras que el VDDR tipo II se debe a una resistencia a la acción de la 1,25-(OH) $_2$ D por una anomalía en su receptor, por lo que los valores de este metabolito son extremadamente altos. La anomalía en el receptor puede deberse a distintas causas: disminución del número de receptores, defecto de afinidad del receptor por el calcitriol, defecto de traslocación nuclear o una alteración de la capacidad de unión del receptor al ADN. Un hallazgo peculiar en este tipo de raquitismo es la presencia de alopecia.

**Osteomalacia hipofosfatémica**

En este tipo de osteomalacia, el factor determinante es la disminución del fosfato extracelular. El riñón es el órgano principal que regula la homeostasis del fosfato a través de su reabsorción en el túbulo proximal, por lo que este tipo de osteomalacia suele asociarse a alteraciones en la reabsorción del fosfato; las alteraciones pueden ser de origen hereditario o adquirido. En los últimos años, junto al efecto ya conocido de la 1,25-(OH) $_2$ D y la PTH en la regulación del metabolismo del fosfato, se ha identificado otro factor determinante, inicialmente denominado "fosfatona", el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 23. El FGF-23 es un factor humoral fosfatúrico, cuyo papel fundamental es mantener las concentraciones séricas de fosfato dentro de un estrecho rango. El FGF-23 se secreta en el hueso, fundamentalmente en los osteocitos, y en el riñón junto a un correceptor denominado Khlotho, modula la reabsorción tubular de fosfato y la

producción de calcitriol. Actualmente se le considera uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato, un hecho que viene confirmado por su aumento sérico en varios tipos de osteomalacia hipofosfatémica, tanto congénitas como adquiridas, y en la ERC.

**Causas congénitas de osteomalacia/raquitismo hipofosfatémico.** El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la causa más frecuente de osteomalacia hereditaria (el 80% de las hipofosfatemias congénitas); se asocia a un defecto congénito localizado en el gen *PHEX* (gen regulador del fosfato con homologías con las endopeptidasas [cromosoma X, Xp22.1]). En estos pacientes se observa una hiperfosfatúria con valores de PTH, 25-OHD y 1,25-(OH)<sub>2</sub>D normales. Sin embargo se considera que los valores de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D son inadecuadamente normales (ya que la hipofosfatemia debería estimular la producción de este metabolito). Este hecho, al igual que la disminución de la reabsorción tubular de fosfatos que se observa en esta entidad, se ha atribuido al aumento sérico de FGF-23 que presentan estos pacientes. Hay otros tipos de hipofosfatemia congénita, como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y el recesivo, y el raquitismo hipofosfatémico hereditario asociado a hipercalcemia. En el raquitismo autosómico dominante, los hallazgos bioquímicos son similares a los de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, pero la alteración genética es distinta, ya que esta patología se asocia a una mutación del gen del FGF-23 en el cromosoma 12p13; en el raquitismo autosómico recesivo, la mutación se localiza en el gen de la proteína 1 de la matriz de la dentina. La alteración genética del raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalcemia se localiza en uno de los cotransportadores sodio-fosfato del riñón (NaPiIIc [SLC34A3]). En esta entidad la respuesta de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D a la pérdida renal de fosfatos está conservada, lo que induce un aumento de sus valores séricos, que es la causa de la hipercalcemia. Asimismo, debido a que el FGF-23 parece actuar a través del cotransportador sodio-fosfato, su concentración sérica en este tipo de osteomalacia es normal.

La displasia fibrosa, ya sea de forma aislada o bien asociada al síndrome de McCune Albright, también puede asociarse a una hipofosfatemia, por un aumento de la secreción de FGF-23, y al desarrollo de osteomalacia. De hecho, alrededor del 50% de pacientes con displasia fibrosa presenta una alteración en la reabsorción tubular de fosfatos que se relaciona con la extensión de la enfermedad y con la expresión de FGF-23 en el tejido óseo.

**Causas adquiridas de osteomalacia hipofosfatémica.** Entre las formas adquiridas destaca la osteomalacia tumoral, que generalmente se asocia a tumores benignos de origen mesenquimal y de difícil localización, en ocasiones, debido a que estos tumores pueden expresar receptores para la somatostatina; la realización de una gammagrafía con octreótido permite identificar el tumor. Este tipo de osteomalacia también se ha descrito asociada a otro tipo de tumores como el carcinoma de mama, próstata o pulmón, entre otros. La mayoría de estos tumores expresan FGF-23 y, por tanto, se asocian a un aumento de su concentración sérica.

El desarrollo de osteomalacia es relativamente frecuente en trastornos tubulares como el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal. El síndrome de Fanconi, que a su vez se asocia a una acidosis tubular renal, se caracteriza por una disfunción del túbulo renal proximal. Puede ser idiopático o asociarse a enfermedades hereditarias y adquiridas, o ser inducido por fármacos, metales pesados o tóxicos. La acidosis tubular renal presenta, a su vez, múltiples causas; según sus características se subdivide en: acidosis tubular renal distal (tipo I), proximal (tipo II) o hiperpotasémica (tipo IV). La osteomalacia es especialmente frecuente en la de tipo II. Existe otra situación de acidosis metabólica hiperclorémica que ocurre tras la práctica de una derivación ureteral, la ureterosigmoidostomía, en la que se han descrito casos de osteomalacia a los pocos años de la intervención. La acidosis metabólica produce alteraciones adicionales del metabolismo fosfocálcico, ya que favorece la hipofosfatemia y disminuye la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, empeorando la mineralización ósea. Recientemente, el desarrollo de osteomalacia hipofosfatémica también se ha relacionado con diversos tratamientos, como el tratamiento antirretroviral (como el tenofovir), a través de una afectación tubular renal que incluye el desarrollo de un síndrome de Fanconi en estos pacientes, y la administración de hierro intravenoso, este último mediado por un aumento de FGF-23.

Excepcionalmente, la falta de aporte de fosfato con la dieta asociada a la ingestión de antiácidos quelantes del fósforo, como el hidróxido de aluminio, puede inducir una osteomalacia; esta entidad se caracteriza por una marcada disminución del fosfato urinario.

#### **Otras causas de osteomalacia**

Otras causas de osteomalacia no relacionadas con el metabolismo de la vitamina D ni del fosfato incluyen la hipofosfatasa, la osteomalacia axial, la fibrogénesis imperfecta y la ingestión de algunos fármacos. La hipofosfatasa se debe a un defecto congénito de la actividad de la isoenzima inespecífica (hueso/hígado/riñón) de la FA; se trata de una patología infrecuente, cuya expresión clínica es extremadamente variable, ya que puede producir severas anomalías esqueléticas y/o dentarias en la infancia, y en el adulto únicamente manifestarse por fracturas de estrés, o bien por una condrocalcinosis articular o episodios recidivantes de tendinitis cálcica. La osteomalacia axial se caracteriza por la presencia de una trama ósea irregular en el esqueleto axial y suele observarse en varones durante la quinta década de la vida; los parámetros del metabolismo fosfocálcico en este proceso son normales (en ocasiones hay un aumento de la FA). La fibrogénesis imperfecta es una enfermedad extremadamente infrecuente, de etiología no aclarada, en la que hay una maduración anómala de la matriz ósea que dificulta su mineralización, suele manifestarse en adultos a partir de los 50 años con dolor esquelético generalizado asociado al desarrollo de múltiples fracturas. Por último, fármacos como el etidronato y el flúor inhiben de forma directa la mineralización ósea y pueden provocar una osteomalacia, especialmente cuando se administran en dosis elevadas y durante un período

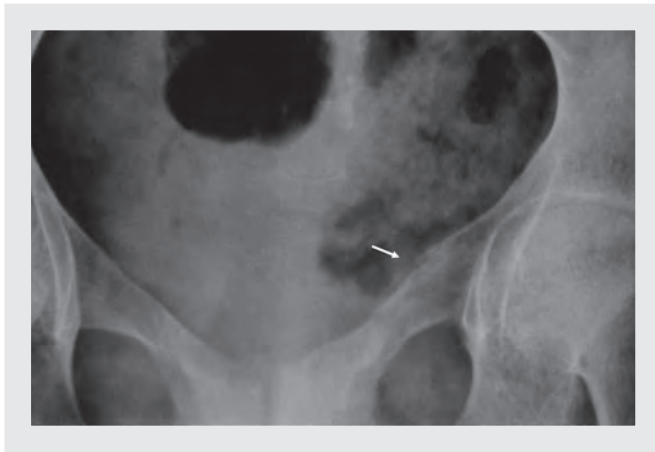


FIGURA 71-1 ■ Línea de Looser-Milkman en rama iliopubiana.

prolongado. Este es también el mecanismo de la osteomalacia por toxicidad del aluminio, que se desarrolla en enfermos con insuficiencia renal crónica o en pacientes que reciben nutrición parenteral.

También se ha sugerido que una deficiencia muy marcada de calcio en la ingesta podría, por sí misma, ocasionar un raquitismo.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clásicas de la osteomalacia incluyen el dolor óseo difuso, especialmente en pelvis, columna y parrilla costal, la debilidad y el dolor muscular (frecuente en cintura pelviana). En las formas graves pueden observarse deformidades en tórax (“en campana”) y esternón (“en quilla”). Excepcionalmente puede desarrollarse tetania cuando la hipocalcemia es intensa. Sin embargo, las manifestaciones actuales de la osteomalacia suelen ser más sutiles y, en muchas ocasiones, indistinguibles de una osteoporosis; se manifiesta por fracturas vertebrales, costales o de fémur y escasas alteraciones biológicas. De hecho, más del 90% de pacientes con osteomalacia por déficit de vitamina D presenta fracturas esqueléticas y alrede-

dor del 80% de estos pacientes tiene criterios densitométricos de osteoporosis, lo que contribuye a la confusión diagnóstica. Otros tipos de osteomalacia, como la ligada al cromosoma X, suelen presentar algunas alteraciones características como: talla baja, osificaciones ligamentosas, deformidades de huesos largos (*genu varum* o *genu valgum*) y alteraciones de la dentición. Las manifestaciones clínicas de esta entidad habitualmente son evidentes en la infancia, pero al igual que ocurre en la hipofosfatemia autosómica y en la asociada a hipercalcemia, también se observan formas de inicio tardío en adultos.

Las alteraciones radiológicas asociadas a la osteomalacia también incluyen un patrón radiológico borroso, con pérdida del detalle de la trama trabecular y protrusión acetabular. La anomalía más característica, aunque no específica, es la presencia de líneas de Looser-Milkman o seudofracturas (fig. 71.1), que son bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, generalmente bilaterales y simétricas que, en ocasiones, progresan a fracturas completas. Sus localizaciones más frecuentes son las costillas, las ramas pubianas, el borde externo de la escápula, el borde interno del fémur proximal y los metatarsianos. La gammagrafía ósea es más sensible que la radiografía en la localización de las seudofracturas, muestra zonas aisladas de hipercaptación que no deben confundirse con metástasis óseas. También puede observarse un aumento generalizado de la captación isotópica (imagen de *superscan*), especialmente en cráneo, mandíbula y articulaciones condrocostales, debido al hiperparatiroidismo secundario. En la osteomalacia hipofosfatémica congénita, la presencia de osteosclerosis y osificaciones ligamentosas es relativamente frecuente y puede confundirse con otros procesos, como la fluorosis, las espondiloartropatías o la hiperostosis anquilosante vertebral.

Los hallazgos de laboratorio dependen de la causa de la osteomalacia (tabla 71.1). Así, en la osteomalacia por déficit de vitamina D puede existir hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento de la FA. Sin embargo, estos parámetros también pueden ser normales. La excreción urinaria de calcio suele estar disminuida en la mayoría de pacientes (< 50 mg/24 h). Los valores séricos de 25-OHD son bajos, habitualmente <

TABLA 71-1

#### Alteraciones bioquímicas en los distintos tipos de osteomalacia

	Déficit de vitamina D	VDDR tipo I	VDDR tipo II	Hipofosfatemia ligada al cromosoma X	Hipofosfatemia tumoral	Hipofosfatemia asociada a hipercalcemia	Hipofosfatemia
Calcemia	↓ o N	↓	↓	N	N	N	N
Fosfatemia	↓ o N	↓	↓	↓	↓	↓	N o ↑
Fosfatasa alcalina	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑
25-OHD	↓↓	N	N	N	N	N	N
1,25-(OH) <sub>2</sub> D	↓ N o ↑	↓↓	↑↑	N o ↓	↓	↑	N
PTH	↑	↑	↑	N	N	N	N
Calciuria	↓↓	↓	↓	N	N	↑	N
Fosfaturia	N	N o ↑	N o ↑	↑↑	↑↑	↑↑	N
FGF-23	N	-	-	↑	↑↑	N	N

N: normal; PTH: hormona paratiroidea; VDDR: raquitismo dependiente de la vitamina D.

12 ng/ml, y la PTH está aumentada. Este aumento de la PTH estimula la producción renal de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, por lo que los valores de este metabolito pueden ser, indistintamente, bajos (cuando no existe sustrato), normales o incluso elevados. En la osteomalacia hipofosfatémica (ligada al cromosoma X, autosómica y tumoral), la calcemia es normal, el fosfato sérico es bajo y el urinario está aumentado; es aconsejable estimar este último mediante el normograma de Walton y Bijvoet. Los valores de 25-OHD y PTH suelen ser normales (aunque debe recordarse que el déficit de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población general) y los de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D más bajos de lo que cabría esperar en relación con la hipofosfatemia (especialmente en la hipofosfatemia tumoral). En la osteomalacia hipofosfatémica hereditaria con hiper calciuria destaca el aumento de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Es importante recordar que el aumento del valor de FA es una de las alteraciones de laboratorio más frecuentes en ambos tipos de osteomalacia (por déficit de vitamina D e hipofosfatémica). Otros marcadores del remodelado óseo, como la FA ósea y el propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (PINP), entre otros, han mostrado un discreto aumento de la sensibilidad en este proceso; sin embargo, su determinación no parece ofrecer ventajas adicionales a la determinación de la FA en la valoración de los pacientes con osteomalacia.

Como se ha indicado previamente, hay varios ensayos (todos de tipo ELISA) que permiten cuantificar el FGF-23 sérico: uno de ellos detecta la porción C-terminal del FGF-23 mientras que los otros detectan el péptido completo, uno de estos últimos (Kainos Intact Assay) es el que obtiene la mayor sensibilidad en la detección de valores anormales de FGF-23, que suele hallarse incrementado en varios tipos de osteomalacia hipofosfatémica. Debe recordarse que en la ERC los valores séricos del FGF-23 están aumentados, un hecho que se debe tener en cuenta cuando se analiza este parámetro en estos pacientes.

Otros tipos de osteomalacia, como la hipofosfatasa, se caracterizan por unos valores bajos de FA y un aumento de sus sustratos, como la fosfoetanolamina en orina y, especialmente, del piridoxal-5'-fosfato en plasma (vitamina B6). Sin embargo, el diagnóstico de certeza de esta entidad lo constituye la identificación de mutaciones en el gen de la isoenzima inespecífica (hueso/hígado/riñón) de la FA.

El criterio fundamental para establecer el diagnóstico de osteomalacia es el trastorno de la mineralización ósea, por lo que es necesario el examen anatomopatológico del hueso. La biopsia ósea se debe analizar sin decalcificar el espécimen realizando previamente un marcado con tetraciclina. Para el diagnóstico de osteomalacia se requiere un aumento del osteoide (> 15 µm de grosor y > 10% de volumen) junto a un tiempo de desfase de mineralización > 100 días. También se ha sugerido que la presencia de algunas alteraciones radiológicas y analíticas concretas sería altamente sugestiva de esta entidad, como la existencia de, al menos, 2 de las siguientes alteraciones: disminución del calcio y/o fosfato séricos, aumento de FA o hallazgos radiológicos sugestivos de osteomalacia. Sin embargo, la presencia de dichas alteraciones dependerá del

tipo de osteomalacia, por lo que la determinación adicional de los valores de PTH, 25-OHD y FGF-23 séricos, así como del calcio y el fósforo en orina, permite una mayor eficacia diagnóstica en la valoración inicial de las distintas causas de osteomalacia.

### Tratamiento

La administración de vitamina D por vía oral (800-4.000 U/día) asociada a una ingesta correcta de calcio (1.000-2.000 mg/día) suele ser suficiente en la osteomalacia carencial. Alternativamente pueden administrarse 200.000 o 600.000 U de vitamina D en una sola dosis. El tratamiento con calcidiol a dosis de 250 µg y luego 10-30 µg/día o de 0,5-1 µg/día de calcitriol posee una eficacia similar a la vitamina D en el tratamiento de este proceso; una dosis inicial con 3 mg de calcidiol seguida de 0,26 mg semanales también resulta eficaz. La administración de estos metabolitos de la vitamina D está especialmente indicada cuando hay una alteración en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina D, pudiendo requerir dosis más altas para su tratamiento y administración parenteral (200.000 UI de vitamina D intramuscular mensual). Son precisos controles periódicos de los parámetros fosfocálcicos, especialmente al inicio del tratamiento, con el fin de evitar una sobredosificación. La desaparición de las anomalías clínicas, radiológicas y humorales suele observarse durante los 6 primeros meses de tratamiento, aunque puede requerirse más tiempo para la normalización de las cifras de PTH y FA. En los pacientes que presentan una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), esta suele aumentar de forma marcada tras instaurar tratamiento con calcio y vitamina D, con incrementos que alcanzan el 50-60%, atribuido a la mineralización de la matriz ósea.

Es recomendable mantener unos valores de 25-OHD en plasma entre 30 y 40 ng/ml y evitar la hiper calciuria (> 250-300 mg/24 h). El tratamiento profiláctico con vitamina D debe valorarse especialmente en la población de edad avanzada, en los pacientes con enfermedades digestivas o hepáticas que favorecen el déficit de vitamina D y en los que siguen tratamiento anticonvulsionante.

En la osteomalacia hipofosfatémica se administran fosfatos por vía oral (1-3 g/día), divididos en 3-4 tomas diarias, y calcitriol (1-3 µg/día); este último no debe administrarse en la hipofosfatemia asociada a hiper calciuria por la alta incidencia de litiasis renal que se observa en este proceso. Al finalizar el crecimiento (tras el cierre de los cartílagos de crecimiento), los requerimientos de calcitriol y fósforo disminuyen y, en ocasiones, puede no ser necesario el tratamiento de estos pacientes. La osteomalacia tumoral remite con la extirpación del tumor. Recientemente se ha desarrollado un anticuerpo, anti-FGF-23, que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con raquitismo hipofosfatémico congénito, por lo que es probable que en un futuro próximo exista la posibilidad de utilizar este tipo de tratamiento en los casos de osteomalacia hipofosfatémica asociada a un aumento del FGF-23.

Cuando exista una acidosis asociada, hecho a tener en cuenta en la acidosis tubular renal y en la ureterosigmoido-

mía, esta debe corregirse con tratamiento alcalino. En la hipofosfatasa se ha publicado de forma aislada una mejoría en la consolidación de las fracturas tras tratamiento con teriparada o PTH y, recientemente, se ha descrito la utilización de tratamiento enzimático sustitutivo en casos graves. La osteomalacia por tóxicos requiere la retirada del tóxico. En el caso de existir depósito de aluminio se requiere, además, la administración de quelantes (desferrioxamina).

## OSTEODISTROFIA RENAL

El término osteodistrofia renal (ODR) engloba al conjunto de alteraciones óseas que aparecen como consecuencia de la ERC y del tratamiento sustitutivo de la función renal, bien sea la diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o el trasplante. En la ODR pueden tener lugar, en grado variable, la mayoría de patologías óseas de origen metabólico, que abarcan desde formas de “alto remodelado” óseo, como la osteítis fibrosa y las formas mixtas, hasta formas de “bajo remodelado”, como la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. Es importante resaltar que el término ODR se refiere a las alteraciones óseas en las que hay confirmación histológica. Recientemente se ha propuesto una nueva definición y un sistema de clasificación más integrado para referirse a las alteraciones del metabolismo mineral que presentan estos pacientes, el término “alteraciones oseominerales asociadas a la ERC” (en inglés CKD-MBD por *chronic kidney disease-mineral bone disorder*) y que se refiere indistintamente a las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y a las calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de la ERC, es decir, tanto a las anomalías séricas del calcio, fósforo, PTH o vitamina D, como a las alteraciones del remodelado, mineralización, volumen y/o fragilidad ósea, y/o al desarrollo de calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos que presentan estos pacientes.

### Fisiopatología

La ERC se define por una disminución de la función renal expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Existen varios estadios de ERC en función del FG. Así, una disminución moderada del FG (FG entre 30-59 ml/min) constituye un estadio 3 de ERC, mientras que un estadio 4 hace referencia a una disminución del FG entre 15-29 ml/min. El estadio 5 (FG  $< 15$  ml/min) se denomina también insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), un término que asimismo se utiliza para referirse a las situaciones subsidiarias de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal. Es interesante recordar que la ERC afecta a un porcentaje significativo de la población. Así, según el método diagnóstico utilizado se ha estimado una prevalencia de ERC (estadios 3, 4 y 5) en la población del 7,5- 17,8%, que en ancianos puede alcanzar cifras del 45%. Todo ello es importante, ya que las alteraciones oseominerales asociadas a la ERC van a depender del grado de alteración de la función renal. En este sentido, una disminución del FG inferior a 60 ml/min produce una disminución de la excreción renal de fosfato que resulta en un aumento de sus concentra-

ciones séricas. Asimismo, en la enfermedad renal se produce una disminución de la conversión de vitamina D en su forma activa, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, por un déficit en su hidroxilación renal, lo que ocasiona una disminución de sus valores séricos y, como consecuencia, de la absorción intestinal de calcio. La hiperfosfatemia, la hipocalcemia y la disminución de los valores de vitamina D que se observan en este proceso conducen a un aumento secundario de la secreción de PTH. El aumento del fosfato sérico, a su vez, activa la producción del factor fosfatúrico FGF-23 en los osteocitos, que contribuye de forma adicional a inhibir la síntesis de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D y a aumentar los valores de la PTH. En este sentido, más del 50% de los pacientes con FG  $< 60$  ml/min presentan un hiperparatiroidismo secundario (HPT 2.º). Asimismo, el propio déficit de 25-OHD (por falta de ingesta y/o de exposición solar) puede contribuir, al igual que ocurre en la población general, al aumento de la PTH. Por último debe recordarse que en las glándulas paratiroides hay al menos 2 receptores (el receptor de la vitamina D [VDR] y el receptor sensor del calcio [CaR]), que canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la secreción de PTH como el tamaño glandular, y ambos son de gran importancia para el tratamiento del HPT 2.º en este proceso. Así, por ejemplo, la hiperplasia de las glándulas paratiroides que presentan estos pacientes se asocia a una disminución de la densidad de VDR y de CaR en la glándula, lo que conduce a una resistencia de la acción inhibitoria de la vitamina D y del calcio sobre la síntesis de la PTH.

### Hallazgos histológicos

El estudio histológico del hueso es el único que proporciona información fiable y permite conocer en detalle el tipo de alteración ósea, por lo que constituye el “patrón oro” para el diagnóstico de esta entidad. Sin embargo, el carácter invasivo de este procedimiento limita su aplicación.

De forma práctica, las alteraciones histológicas de la ODR se clasifican en formas de “alto” y “bajo remodelado”, y pueden coexistir formas mixtas. Dentro de las formas de “alto remodelado” destaca la osteítis fibrosa, cuya causa es el HPT 2.º. La prevalencia de esta entidad varía entre un 24 y un 50%, según las series y la raza (más frecuente en raza negra), y en los últimos años se ha descrito una disminución de este tipo de patología ósea; un hecho que se ha atribuido a varios factores, entre los que destaca el empleo precoz de fármacos dirigidos al tratamiento del HPT 2.º (análogos de la vitamina D, captores del fósforo y calcimiméticos) y el envejecimiento de la población en tratamiento sustitutivo renal. Dentro de las formas de “bajo remodelado”, según el grado de mineralización ósea, destacan la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. La osteomalacia, como se ha indicado previamente, se asocia a un defecto en la mineralización ósea; su incidencia es variable y en los últimos años ha disminuido mucho, con una prevalencia del orden del 3% en estudios recientes. Los factores asociados con el desarrollo de osteomalacia en estos pacientes se debían, inicialmente, a los relacionados con el tratamiento depurador extrarrenal, como el aluminio proveniente del agua de diálisis y/o el tratamiento con captores del fósforo que

contenían aluminio. En la actualidad, el tratamiento adecuado del agua de diálisis y la utilización de captadores del fósforo que no contienen aluminio han permitido la práctica desaparición de esta entidad. Hoy en día, el desarrollo de osteomalacia en la ERC es infrecuente y suele asociarse a procesos que cursan con hipofosfatemia prolongada y/o acidosis. Por el contrario, la enfermedad ósea adinámica es una de las formas más frecuentes de ODR. Originalmente se describió asociada a la intoxicación aluminica. Actualmente se observa en el 40-60% de los pacientes, especialmente en aquellos con edad avanzada y diabéticos. Este tipo de ODR se caracteriza por un bajo remodelado óseo con escasa actividad celular, sin defectos de mineralización asociados y con una masa ósea baja. Se trata de un hueso relativamente resistente a la captación de calcio, por lo que suele existir un aumento del riesgo para presentar calcificaciones extraóseas. Se ha sugerido que el uso abusivo de análogos de la vitamina D podría haber favorecido su aparición.

Las formas mixtas cursan con signos de osteítis fibrosa pero con un aumento del grosor de osteoide que indica un defecto de la mineralización asociado. En estos casos debe excluirse la intoxicación aluminica. El tratamiento es el mismo que el de un HPT 2.º.

Si bien todos los tipos de ODR pueden cursar con unos valores de DMO variable (normal, aumentada o disminuida), la enfermedad ósea adinámica suele presentarse con una disminución de la DMO mientras que la osteítis fibrosa puede asociarse a un aumento de la DMO.

## Diagnóstico

### Parámetros bioquímicos

Los valores séricos de calcio y fósforo tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente; sin embargo es recomendable su determinación periódica (que puede variar desde 1 a cada 12 meses, según el estadio [3-5] de la ERC y los valores de dichos parámetros) para la valoración terapéutica de los pacientes. Se recomienda mantener unas concentraciones séricas de calcio entre 8,4-9,5 mg/dl y de fósforo entre 2,5-4,5 mg/dl en todos los estadios de la enfermedad. Asimismo es aconsejable mantener un producto calcio/fósforo < 55, especialmente en pacientes en diálisis.

Los valores séricos de PTH, junto a la determinación del calcio y el fósforo, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas del HPT 2.º, y se considera el mejor marcador del que se dispone para valorar la enfermedad ósea subyacente. Así, valores de PTH > 450-500 pg/ml son indicativos de enfermedad ósea de "alto remodelado", mientras que valores de PTH < 100-120 pg/ml se asocian con enfermedad ósea de "bajo remodelado", con un valor predictivo cercano al 90%. Es importante resaltar que más que tratar valores aislados de calcio, fósforo o PTH, se deben tener en cuenta las tendencias evolutivas. También es aconsejable la determinación de los valores séricos de 25-OHD en estos pacientes y tratar su deficiencia, intentando mantener valores > 30 ng/ml (un aspecto no aplicable para los pacientes que ya

siguen tratamiento con calcitriol u otros análogos de la vitamina D). La determinación de la FA puede ser útil, junto con la PTH, en la valoración del remodelado de estos pacientes, en los que, además, también se ha relacionado con el riesgo de calcificación vascular. La utilización de la isoenzima ósea de la FA y/o de otros marcadores del recambio óseo, como osteocalcina, PINP, CTx o fosfatasa ácida resistente al tartrato, entre otros, ha mostrado buenas correlaciones con los hallazgos histológicos en algunos estudios, pero debido a que no parecen mejorar el poder predictivo de la PTH, no se ha indicado su uso habitual en la práctica clínica. Tampoco está indicada la determinación sistemática de los valores séricos de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, salvo en el diagnóstico diferencial de los casos con hipercalcemia. Por último, si bien el FGF-23 parece ser un importante mediador del HPT 2.º en la ERC y sus concentraciones séricas se han asociado con la supervivencia de estos pacientes, actualmente no se recomienda su determinación en el ámbito clínico.

### Técnicas de imagen

El estudio radiológico resulta útil para detectar la presencia de calcificaciones vasculares, imágenes sugestivas de amiloidosis por depósitos de β-2-microglobulina, fracturas vertebrales y/o de imágenes sugestivas de HPT 2.º. Así, hallazgos como la resorción subperióstica en la cara radial de las falanges constituyen el signo más precoz de HPT, mientras que la acrosteólisis, el cráneo en "sal y pimienta" o las vértebras en "jersey de rugby" son manifestaciones tardías de esta entidad, como también lo son las manifestaciones de la osteomalacia, como la presencia de líneas de Looser-Milkman. Por ello, en estos pacientes es recomendable realizar un estudio radiológico basal que incluya: radiografía simple de abdomen, columna dorsolumbar y manos, ya que no solo permitirá valorar la presencia de fracturas vertebrales y signos sugestivos de HPT 2.º, sino también la existencia y severidad de calcificaciones vasculares.

La medición de la masa ósea mediante densitometría ósea proporciona información sobre los cambios de la DMO, pero no sobre el tipo de enfermedad ósea subyacente, un hecho que se debe tener en cuenta cuando se valoran estos pacientes. Si bien la relación entre la DMO y el riesgo de fractura en los pacientes con ERC es inconsistente, su medición en radio distal es predictiva del riesgo de fractura y se relaciona de forma inversa con los valores de PTH, por lo que en este proceso se recomienda incluir la medición de esta localización (evitando el brazo de la fístula arteriovenosa funcionante). La cuantificación de la DMO está especialmente indicada en los pacientes sometidos a trasplante.

La biopsia ósea transilíaca para estudio de hueso metabólico se ha recomendado en varias situaciones clínicas, como en pacientes que presentan una hipercalcemia y/o hiperfosfatemia inexplicables, en algunos casos con fracturas por fragilidad, en pacientes sintomáticos con parámetros clínicos incongruentes (p. ej., pacientes con hipercalcemia con valores séricos de PTH no concluyentes), o cuando exista sospecha de enfermedad inducida por aluminio preparatiroidectomía (especialmente



si ha habido exposición previa a aluminio y/o con parámetros de HPT 2.º poco evidentes). También se ha sugerido que sería recomendable su realización antes de iniciar tratamiento con bisfosfonatos, sobre todo si el valor de la PTH sérica es bajo. En todos los casos deberá valorarse, además, la existencia de depósitos de aluminio y/o hierro en el estudio histológico.

Otras técnicas de imagen como la ecografía carotídea, el análisis de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral, las técnicas de angiotomografía, la tomografía computarizada (TC) helicoidal o la TC por haz de electrones, constituyen, todas ellas, técnicas útiles para la valoración de las calcificaciones vasculares.

### Tratamiento

El tratamiento de este proceso es complejo y depende de varios factores como el estadio de la ERC y, especialmente, el tipo de alteración oseometabólica.

Así, inicialmente es recomendable una restricción proteica de la dieta, para disminuir la ingesta de fósforo, y mantener unos valores séricos de 25OHD, calcio y fósforo adecuados. Para ello, según los valores de fósforo y de calcio séricos, se utilizan captadores de fósforo, como el carbonato cálcico, el acetato cálcico, el carbonato de lantano o el carbonato de sevelamer (los 2 últimos están especialmente indicados cuando hay un aumento del calcio sérico, ya que ninguno de ellos contiene calcio). En ocasiones puede utilizarse el hidróxido de aluminio durante un corto período; en este caso deberá controlarse el aluminio sérico (valores > 60 µg/l son indicativos de una sobrecarga de aluminio). Cuando haya una hiperfosforemia refractaria, el incremento en el tiempo y frecuencia de las sesiones de diálisis puede ser eficaz.

El calcio sérico también debe mantenerse dentro del intervalo de referencia (evitando un producto calcio/fósforo > 55, especialmente en pacientes en hemodiálisis); para ello deberá controlarse el calcio de la dieta (se aconseja no exceder 2 g de calcio elemento al día, incluyendo la dieta y los captadores de fósforo). En los pacientes en hemodiálisis, el ajuste en la concentración de calcio en el líquido de diálisis puede contribuir a optimizar el balance de calcio en estos enfermos. En estadios avanzados de la ERC y en la IRCT, incluyendo los pacientes en hemodiálisis, es aconsejable mantener los valores de PTH entre 150 y 300 pg/ml (teniendo en cuenta el kit utilizado) y evitar valores < 100 o > 500 pg/ml; para mantener este rango de PTH deben estar bien controlados los valores de calcio, fósforo y, probablemente, de calcidiol sérico. Cuando haya un aumento progresivo de los valores de PTH (HPT 2.º) se valorará el uso de metabolitos activos de la vitamina D, calcimiméticos o incluso ambos. Entre los metabolitos activos y análogos de la vitamina D destacan el calcitriol, que puede administrarse a dosis de 0,25-0,5 µg/24 o 48 h, y el alfacalcidol, habitualmente utilizado a dosis de 0,25-0,5 µg/24 h, dependiendo de los valores de PTH y calcio sérico. También pueden indicarse activadores selectivos del receptor de la vitamina D, como el paricalcitol (1-2 µg 24/48 h, o también 2 µg/3 veces por semana), con menos efecto hipercalcemiante. Por otro lado, los calcimiméticos, como el cinacalcet (30 mg/día),

son agentes que se unen al CaR de la glándula paratiroidea y lo modifican para aumentar su sensibilidad a las concentraciones de calcio extracelular. Estos agentes disminuyen los valores de PTH y calcio sérico y, además, se ha sugerido un efecto preventivo en la calcificación vascular y, en algunos estudios, en la pérdida de masa ósea. Recientemente, un estudio aleatorizado multicéntrico, en pacientes con IRCT que seguían tratamiento con cinacalcet a largo plazo, ha demostrado únicamente una disminución significativa en el número de paratiroidectomías y un mejor control en los valores de calcio y PTH sérica en los pacientes que seguían este tratamiento.

La paratiroidectomía se indica cuando todas las medidas mencionadas previamente para controlar la PTH son ineficaces. Las indicaciones actuales de este tipo de tratamiento se resumen en: HPT 2.º con hipercalcemia resistente a las alternativas médicas; HPT 1.º en pacientes con ERC; pacientes con calcifilaxis y PTH > 500 pg/ml que no responden a tratamiento conservador, o en los que presentan otras complicaciones asociadas como dolor óseo severo, anemia refractaria y rupturas tendinosas. Previamente a la paratiroidectomía se recomienda realizar técnicas de imagen (gammagrafía-MIBI y ecografía cervical) para valorar la presencia de glándulas ectópicas y su localización.

El tratamiento con bisfosfonatos en la ERC debe valorarse con cautela en función del FG, especialmente cuando existe un FG < 30 ml/min; en este caso es aconsejable reducir la dosis recomendada a la mitad. Excepto en los pacientes sometidos a trasplante, en los que sí se ha indicado el uso de estos fármacos, existen pocos datos sobre el uso de bisfosfonatos en los pacientes con ERC, especialmente en la IRCT. Así, en pacientes con ERC leve-moderada con osteoporosis y/o alto riesgo de fractura se recomienda el mismo tratamiento que en la población general, mientras que en pacientes con ERC en estadio 4-5 con disminución de la DMO y fracturas se ha indicado que su uso solo estaría indicado en presencia de una osteoporosis asociada a alto recambio óseo sugiriendo incluso la realización de una biopsia ósea previa al tratamiento en estos pacientes (con el fin de descartar la existencia de una enfermedad de "bajo remodelado" óseo subyacente). Otros fármacos antirresortivos, como el raloxifeno, podrían estar indicados en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis asociada, ya que se ha descrito un efecto protector en el esqueleto de este agente en mujeres con HPT 1.º. Del mismo modo, estudios aislados que incluyen un reducido número de mujeres con ERC en estadios 4 y 5 han descrito una disminución de la pérdida ósea, únicamente en hueso trabecular, asociada a este tratamiento. Sin embargo debe recordarse que el raloxifeno, al igual que el tratamiento estrogénico, se asocia a un aumento del riesgo de tromboembolia y que las concentraciones séricas de este preparado están aumentadas, del orden de 1,4 veces, en pacientes con ERC cuando se compara con mujeres con función renal conservada, por lo que es preciso un mayor número de estudios que analicen la eficacia y seguridad de este tipo de tratamiento en este grupo de población. Otros agentes antirresortivos, como el denosumab, un anticuerpo monoclonal frente al RANKL (ligando de receptor activador para el factor

nuclear  $\kappa$ B), con marcado efecto antirresortivo, debería evitarse en pacientes con ERC grave, ya que se han descrito cuadros aislados de hipocalcemia grave en este tipo de pacientes tras su administración. El tratamiento con ranelato de estroncio tampoco está indicado en pacientes con ERC grave; este agente se elimina por vía urinaria y estudios experimentales en ratas con insuficiencia renal han evidenciado el desarrollo de osteomalacia tras su acúmulo en el hueso.

#### **Tratamiento en el trasplante renal**

Tras el trasplante renal, con frecuencia persiste el HPT 2.º (15-50% de los pacientes tras el primer año del trasplante); además, estos pacientes precisan tratamiento inmunosupresor y glucocorticoides (GC), con un efecto deletéreo adicional sobre el hueso. Así, tras el trasplante suele producirse una pérdida de DMO, del orden del 7-10%, especialmente durante el primer año, asociada a un aumento de fracturas, que tiende a estabilizarse posteriormente. Por ello, en estos pacientes se recomienda la práctica de una densitometría ósea y un estudio radiológico en el momento del trasplante, para valorar la presencia de fracturas vertebrales y la evolución de la DMO, y en los pacientes que presenten un aumento del riesgo de fractura (p. ej., mujer > 60 años, fracturas previas, tratamiento previo con GC, PTH sérica > 500 pg/ml, tratamiento con dosis altas de GC, presencia de osteoporosis densitométrica) deberá valorarse tratamiento con bisfosfonatos, recomendándose indistintamente el tratamiento con ibandronato, pamidronato, risedronato o alendronato. Asimismo, en estos pacientes es aconsejable administrar suplementos de calcio y vitamina D. El tratamiento con teriparatida o PTH 1-84 puede considerarse cuando exista la sospecha de una enfermedad ósea adinámica subyacente, especialmente en los pacientes con antecedente de paratiroidectomía previa, y su uso está contraindicado en presencia de un HPT 2.º o cuando exista una hipercalcemia y/o una hiperfosfatemia. En casos complejos puede ser preciso el estudio histológico del hueso.

#### **Tratamiento de la calcifilaxis**

La calcifilaxis, también denominada arteriopatía urémica calcificante, es un proceso infrecuente y grave, que se caracteriza por el desarrollo de una calcificación vascular progresiva con necrosis isquémica de los tejidos blandos y la piel. Se pre-

senta en pacientes en hemodiálisis y tras el trasplante renal, y es excepcional en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y en estadios previos a la diálisis. Se han descrito varios factores de riesgo para su desarrollo, como la presencia de una concentración sérica elevada de calcio y fósforo, el HPT 2.º, la hipoalbuminemia, la obesidad, la utilización de metabolitos activos de la vitamina D a dosis altas y el tratamiento anticoagulante, entre otros. El diagnóstico de este proceso es esencialmente clínico, el estudio radiológico con una placa de mamografía y la gammagrafía ósea son técnicas sensibles para su detección. Es aconsejable evitar la biopsia cutánea, ya que puede precipitar su ulceración e infección posterior. El tratamiento de este proceso consiste en normalizar la calcemia y la fosforemia (emplear captos de fósforo sin calcio, disminuir concentración de calcio de diálisis y evitar el uso de metabolitos activos de la vitamina D) y controlar el HPT 2.º (calcimiméticos y/o paratiroidectomía), bisfosfonatos (ibandronato [6 mg intravenosos —i.v.—] o pamidronato [90 mg i.v.], seguidos por bisfosfonatos por vía oral [ibandronato, risedronato o alendronato]). El tratamiento con tiosulfato i.v. (solución al 25%, 25 g/1,73 m<sup>2</sup>, a pasar en 1 h al final de las sesiones de hemodiálisis, hasta la resolución del cuadro), también ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de este proceso.

#### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Gifre L, Peris P, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Álvarez L, Guañabens N. Osteomalacia revisited. A report on 28 cases. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 639-45.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 Suppl 113; S1-130.
- Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 681-92.
- Reginato AJ, Arambulo Coquia J. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 1063-80.
- Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th ed. Wiley-Blackwell, ASBMR, 2013.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, De Francisco ALM, Martínez I et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología* 2011; 31 Supl 1: 3-32.



## ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

J. DEL PINO MONTES

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

ETIOLOGÍA

OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS

RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

FISIOPATOLOGÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

COMPLICACIONES

Artropatía secundaria por vecindad

Fracturas

Complicaciones neurológicas

Afectación bucodental

Complicaciones cardiovasculares

Alteraciones del metabolismo del fósforo y del calcio

Tumores óseos

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TRATAMIENTO

Indicaciones del tratamiento

Fármacos

Cirugía

Evaluación de la eficacia terapéutica

Indicaciones para repetir el tratamiento

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno esquelético, crónico y focal, de causa desconocida, que se manifiesta a partir de los 50 años. El remodelado óseo está extraordinariamente acelerado debido a un aumento en el número, tamaño y actividad de los osteoclastos. Esta situación se traduce en un hueso inmaduro y no laminar (“woven”) muy vascularizado, aumentado de volumen y con resistencia disminuida. Sus principales manifestaciones clínicas son la deformidad ósea, la fractura y el dolor óseo, aunque muchos pacientes permanecen asintomáticos. Las complicaciones más frecuentes son la artropatía por vecindad y las manifestaciones neurológicas por compresión. El diagnóstico se basa en la clínica, la elevación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo (principalmente fosfatasa alcalina total) y la radiología. No existe tratamiento curativo, pero los antirresortivos, especialmente los aminobisfosfonatos, son eficaces en el control de la actividad y de la progresión.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente tras la osteoporosis. Suele diagnosticarse por encima de los 60 años y es rara por debajo de los 40. Predomina ligeramente en los varones. Tiene una distribución geográfica irregular, muy prevalente (por encima del 4%) en Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y algunas zonas de Estados Unidos, y rara (menos del 1%) en Sudamérica, Asia o los países escandinavos. Diversos estudios sugieren que su prevalencia y su gravedad están disminuyendo en la mayor parte de las regiones analizadas, especialmente en zonas de alta prevalencia. En España, la prevalencia está en torno al 1,2% de la población mayor de 55 años. Existen focos de alta prevalencia, el más conocido es el foco de Lancashire (7%) en Reino Unido. En España es más frecuente en la zona central y los focos más conocidos están en la meseta: Madrid (Sierra de La Cabrera 6,4%) y Salamanca (Vitigudino 5,7%).

## ETIOLOGÍA

A este respecto hay algunas controversias. Se considera una enfermedad multifactorial, con la participación de factores ambientales y genéticos. Algunos datos epidemiológicos, como su distribución irregular o los cambios de la incidencia y de la gravedad, apoyan la participación de factores ambientales. Al observarse en los osteoclastos inclusiones intracelulares, similares a nucleocápsides de paramyxovirus, se propuso la hipótesis de una infección persistente viral. Recientemente se ha descrito un modelo experimental de EOP en ratones transgénicos con transcripción viral del virus del sarampión, lo que apoya en parte esta teoría.

Otros datos avalan la hipótesis de la EOP como enfermedad genética. Es más frecuente en países que han tenido una importante inmigración procedente del noroeste de Europa. Además se ha observado una fuerte tendencia a la agregación familiar (15-40%), con un riesgo relativo de padecer la enfermedad 7 veces superior entre los familiares. Se hereda con un patrón autosómico dominante, con alta penetrancia y mecanismo multifactorial que no puede justificarse por una sola mutación genética. El gen candidato más plausible es el gen del sequestosoma 1 (*SQSTM1* [5q35] [PDB3 OMIM \*601530]) que codifica la proteína p62. Se han identificado diversas mutaciones, en el 30-50% de los casos familiares y en el 10-15% de los esporádicos, localizadas en el dominio de unión a la ubiquitina. La proteína p62 juega un papel importante en la encrucijada de señales celulares relacionadas con la osteoclastogénesis, pues en ella confluyen las vías de señalización de los receptores de interleucina (IL) 1, TNF $\alpha$  y ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANKL). También se ha conseguido un modelo murino de EOP por manipulación genética del *SQSTM1*.

Ni los factores ambientales ni los genéticos por separado explican su etiopatogenia. Por este motivo, en la actualidad se acepta la hipótesis que considera la EOP como el resultado de la actuación sinérgica de factores ambientales y genéticos. En una edad temprana, los precursores osteoclasticos podrían ser sensibilizados por un factor ambiental aún no conocido (?paramyxovirus?). El condicionamiento genético explicaría la susceptibilidad individual para acabar desarrollando o no la enfermedad años después.

## OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

Además de la forma habitual de comienzo tardío se conocen algunos raros síndromes familiares asociados con lesiones óseas similares a las descritas en la EOP. A diferencia de la EOP, las alteraciones óseas son de comienzo precoz: la enfermedad de Paget familiar de comienzo temprano, la osteólisis expansiva familiar, la osteólisis expansiva esquelética, la miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria y la demencia frontotemporal asociada a EOP.

La llamada enfermedad de Paget juvenil es una entidad distinta conocida como hiperfosfatasa familiar causada por una mutación en el gen de la osteoprotegerina.

## FISIOPATOLOGÍA

En la EOP se observa un recambio óseo acelerado con aumento exagerado de la resorción ósea seguido de una rápida formación ósea "compensadora" de la misma intensidad. El resultado es un hueso inmaduro, desorganizado y no laminar ("woven"), con numerosas líneas de cementación en "mosaico" que alterna el tejido cortical con secciones irregulares de patrón trabecular. La mineralización es normal. Los huesos afectados están aumentados de tamaño y son menos compactos, más vascularizados y susceptibles a la fractura o la deformación. Con el paso del tiempo, la hiper celularidad disminuye y permanece un hueso escleroso, poco activo. En la evolución de cada lesión ósea se distinguen 3 etapas: la osteolítica, con predominio osteoclastico; la mixta, en la que coinciden lesiones líticas y escleróticas, y una tercera con predominio de la esclerosis. Pueden coexistir en un mismo paciente lesiones en distintas etapas evolutivas.

Las células sanguíneas y de la médula ósea tienen aumentada la capacidad para diferenciarse en osteoclastos, lo que se atribuye a una mayor sensibilidad a la vitamina D y el RANKL. Las citocinas IL-1, IL-6 y el receptor de IL-6 están sobreexpresados en los osteoclastos pagéticos, pero no se conoce bien cuál es su papel y si son causa o consecuencia de la hiperactivación de los osteoclastos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta el 60% de los pacientes pueden mantenerse asintomáticos. Las manifestaciones clínicas propias de la EOP son el dolor y la deformidad ósea, a las que se suman las provocadas por las complicaciones (cuadro 72.1). Varían según la extensión y el lugar donde asientan las lesiones. Las localizaciones más frecuentes son pelvis, columna, cráneo, fémur y tibia. En ocasiones se limita a un solo hueso (enfermedad monostótica), aunque con frecuencia suelen afectarse varios huesos (enfermedad poliostótica) no contiguos.

El dolor es una de las manifestaciones más frecuentes. El *dolor de origen óseo*, específico de la lesión pagética, se describe como un dolor sordo, profundo, poco localizable, de predominio nocturno y que aumenta con la carga. Suele coincidir con aumento de la actividad de la enfermedad. Se atribuye a la deformidad perióstica, al aumento de la vascularización y a las microfracturas. Es mucho más frecuente el dolor debido a complicaciones, especialmente por atrapamiento neurológico o deformidades articulares. Pero no hay que olvidar que el dolor osteomuscular de otro origen es muy frecuente a esa edad.

Las deformidades esqueléticas son más evidentes en los huesos largos, el cráneo y las clavículas. Los huesos largos se incurvan (incurvación anterior de la tibia y anterolateral del fémur) por el aumento del volumen y maleabilidad óseos. El

**CUADRO 72-1****Manifestaciones clínicas en la enfermedad ósea de Paget****Manifestaciones propias**

- Dolor óseo (< 5% de los casos)
- Deformidad ósea
- Aumento de calor local

**Complicaciones**

## 1. Locales

## A. Artropatía secundaria

- Por vecindad
- Artrosis por alteraciones del alineamiento

## B. Complicaciones neurológicas

- Por compresión
  - Pares craneales (principalmente sordera)
  - Compresión de las raíces nerviosas
  - Hidrocefalia
  - Compresión medular
- Por fenómeno de robo vascular

## C. Fracturas

- Incompletas
- Completa

## D. Tumores óseos (osteosarcoma &lt; 0,5%)

## 2. Sistémicas

## A. Alteraciones cardíacas

- Insuficiencia cardíaca de alto gasto
- Calcificación aórtica
- Bloqueos de conducción

## B. Trastornos metabólicos

- Hipercalcemia

crecimiento del tamaño y las deformidades craneales y faciales pueden transformar la fisonomía del paciente y provocar maloclusión.

El aumento de la vascularización ósea puede acompañarse de un incremento del calor local, más apreciable en los huesos más superficiales como la tibia.

## COMPLICACIONES

En la evolución de la EOP pueden aparecer diversas complicaciones.

### Artropatía secundaria por vecindad

Es causa de dolores mecánicos. Las lesiones que asientan en la proximidad de una articulación, modifican el hueso subcondral y alteran la congruencia articular. La coxopatía (fig. 72.1) y la artropatía de rodilla son las más frecuentes.

### Fracturas

Especialmente fracturas femorales y tibiales. Predominan las fracturas transversales y perpendiculares al eje longitudinal del hueso y suelen repararse sin problemas.

### Complicaciones neurológicas

Se deben a compresión directa de estructuras neurológicas o a insuficiencia vascular, secundaria al crecimiento óseo y a fenómenos de robo vascular por la hipervascularización ósea,



**FIGURA 72-1** ■ Enfermedad ósea de Paget. Extensa afectación de pelvis, sacro, vértebras lumbares y ambos fémures.

respectivamente. La sordera, de predominio neurosensorial, es muy frecuente cuando se afecta la base del cráneo (hueso temporal). Más raramente pueden encontrarse alteraciones visuales, neuralgia del trigémino o parálisis facial por la compresión de otros pares craneales. Una complicación excepcional es la paraplejía e hidrocefalia, consecuencia de una platibasia adquirida con invaginación de la apófisis odontoides en el agujero occipital. El sistema nervioso intrarraquídeo puede afectarse por compresión, medular o radicular, y por isquemia.

### Afectación bucodental

La localización mandibular es causa de maloclusión e hipercementosis. La extracción dentaria suele ser muy difícil.

### Complicaciones cardiovasculares

Es rara la insuficiencia cardíaca congestiva de elevado gasto, atribuida a un efecto *shunt* por la hipervascularización de grandes zonas del esqueleto. Sin embargo, la cuarta parte de los pacientes tiene estenosis aórtica por calcificación valvular. También son frecuentes los bloqueos completos o incompletos del sistema de conducción.

### Alteraciones del metabolismo del fósforo y del calcio

La gran actividad metabólica ósea puede condicionar hipercalcemia e hipercalciuria en pacientes inmovilizados. La prevalencia de hiperparatiroidismo en la EOP es mayor que en la población general y debe sospecharse en pacientes ambulatorios con hipercalcemia.

### Tumores óseos

Los tumores óseos, especialmente el osteosarcoma, son una complicación rara que aparece en menos del 0,5% de los

**CUADRO 72-2****Características radiológicas de la enfermedad ósea de Paget****Evolución de la lesión radiológica**

1. Fase precoz: principalmente lítica
  - Imagen V invertida en huesos largos
  - “Osteoporosis circunscripta” en cráneo (frontal y/o occipital)
2. Fase mixta: lesiones líticas y esclerosas
  - Engrosamiento cortical (formación subperióstica)
  - Pérdida de la diferenciación entre la cortical y la medular
  - Acentuación (engrosamiento o rarefacción) de las trabéculas
  - Osteólisis diáfisis y esclerosis metafisis
  - Aumento del tamaño del hueso
3. Fase tardía
  - Engrosamiento de huesos largos
  - Aumento del tamaño de los huesos (formación subperióstica)
  - Fracturas de estrés transversales en huesos largos
  - Esclerosis
    - Aumento de densidad uniforme (p. ej., vértebra de marfil)
    - Áreas mixtas de esclerosis y radiotransparencia

**Imágenes características**

- Engrosamiento del díploe e imágenes algodonosas en cráneo
- Vértebras en marco
- Engrosamiento trabéculas vertebrales
- Vértebras hiperdensas (vértebra de marfil)
- Engrosamiento de la línea iliopectínea (iliopubiana) en pelvis
- Engrosamiento de la rama isquiopubiana en pelvis
- Protrusión acetabular
- Incurvaciones y fracturas en forma de fisuras corticales en huesos largos

pacientes. Se ha descrito su asociación a la pérdida heterocigota del cromosoma 18. Tienen un mal pronóstico por la frecuente extensión local y desarrollo de metástasis pulmonares. Es una causa de aumento del dolor óseo, circunstancia que debe alertar al clínico.

**EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

La radiología simple suele ser la base del diagnóstico, ya que sus características son fácilmente reconocibles (cuadro 72.2). Las imágenes varían según la fase evolutiva y el tipo de hueso. Inicialmente son lesiones líticas, posteriormente se transforman en mixtas y más tarde en esclerosas. Es raro encontrar pacientes en la primera fase y lo habitual es hacerlo en fases más avanzadas. La lesión no suele afectar el hueso en toda su extensión y el límite entre las zonas sana y enferma aparece como una imagen lítica (“osteoporosis circunscripta” en el cráneo, “en forma de V” en la diáfisis de los huesos largos). El engrosamiento trabecular, la pérdida de la diferenciación corticomédular y el aumento del volumen óseo son característicos. La tomografía computarizada y la resonancia magnética no suelen aportar más datos que la radiología simple, aunque pueden ser útiles en algunos pacientes con complicaciones como estenosis del canal medular o degeneración sarcomatosa.

La elevación de los marcadores de recambio óseo (MRO) refleja las modificaciones del metabolismo óseo. La fosfatasa

alcalina total (FAT), entre los MRO inespecíficos, y la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO), el fragmento aminoterminal del propéptido del colágeno I y el telopéptido aminoterminal, más específicos óseos, se encuentran elevados en las fases de actividad metabólica.

La gammagrafía ósea con bisfosfonato marcado con tecnecio-99 ofrece imágenes de aumento de captación (3-5 veces la del hueso normal) en zonas de incremento de la vascularización y actividad osteoblástica. Aunque poco específica tiene una gran sensibilidad para detectar lesiones, incluso las muy precoces aún no visibles en la radiografía.

La biopsia ósea no suele ser necesaria para el diagnóstico, aunque puede ser útil para el diagnóstico diferencial con tumores. Los hallazgos más característicos son la presencia de trabéculas anómalas, las líneas de cementación irregulares con la típica imagen “en mosaico” y el incremento del número y tamaño de osteoclastos multinucleados.

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Aunque no existen criterios diagnósticos consensuados, las guías de práctica clínica aconsejan algunas estrategias para el diagnóstico. El diagnóstico se sospecha por la clínica o el laboratorio y se confirma, en la mayor parte de los casos, por radiología. Cuando hay dudas sobre la presencia de lesiones tumorales se debe indicar un estudio anatomopatológico. El diagnóstico se completa evaluando la extensión, para lo que la gammagrafía es el método más rentable. No es aconsejable la práctica de “series óseas” radiológicas (fig. 72.2).

Para el diagnóstico diferencial es conveniente la determinación de las funciones hepática y renal, calcemia, proteinograma y 25-OH-vitamina D.

La valoración de la actividad de la EOP se hace midiendo los MRO. En la mayor parte de los pacientes es suficiente la FAT. Cuando esta aumenta resulta útil medir la gamma-glutamyl transpeptidasa, ya que la elevación de ambas indicaría más un problema hepatobiliar que óseo. En esta situación o en mujeres gestantes es preferible determinar la FAO.

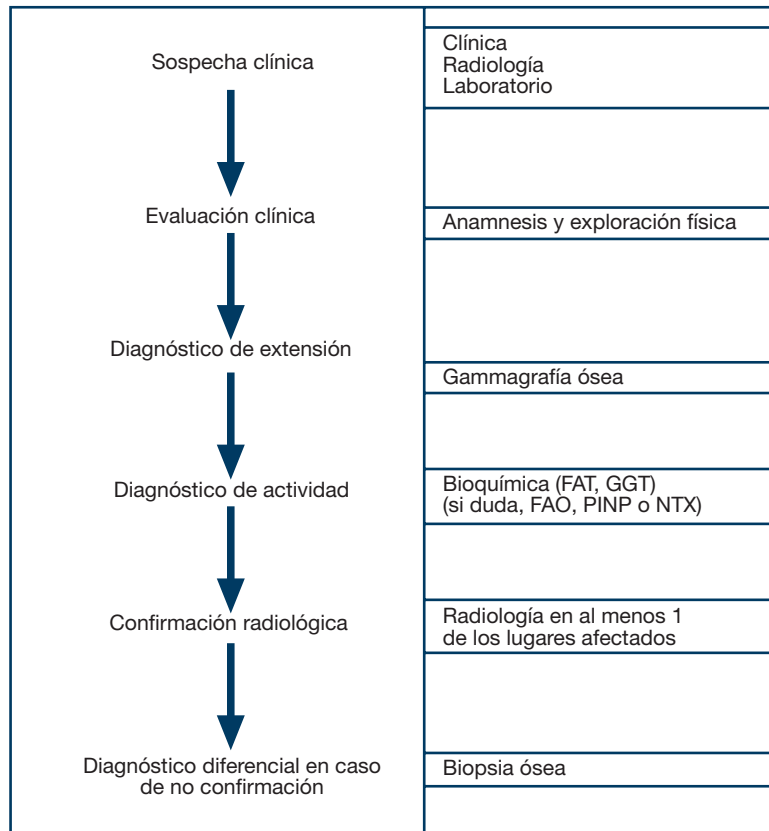
La biopsia de las lesiones puede ayudar al diagnóstico diferencial con procesos oncohematológicos (linfomas, mieloma, metástasis óseas condensantes y mielofibrosis) o distrofias y displasias óseas (osteopetrosis, picnodisostosis, osteopoiquiosis, osteopatía estriada, osteítis condensante del ilíaco y osteodistrofia renal).

**TRATAMIENTO**

Los objetivos terapéuticos son limitar la progresión y las complicaciones, así como controlar las manifestaciones clínicas.

**Indicaciones del tratamiento**

Las guías de práctica clínica coinciden en señalar como indicación absoluta el tratamiento de los pacientes sintomáticos, con dolor óseo primario y con enfermedad metabólicamente



**FIGURA 72-2** ■ Algoritmo de evaluación inicial del paciente con sospecha de Paget. FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; FAT: fosfatasa alcalina total; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; NTX: telopeptido N terminal; PINP: propéptido N terminal del procolágeno I.

activa y los que presenten insuficiencia cardíaca, fisuras corticales, *fracturas* completas o hipercalcemia. Cuando haya dolor deberá descartarse otro posible origen como compresión neurológica, artrosis secundaria, pseudofracturas o dolor osteomuscular de otro origen.

Otra indicación absoluta es el tratamiento de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía del hueso pagético para prevenir el sangrado local.

Los bisfosfonatos revierten las lesiones líticas y mejoran la histología ósea. Por este motivo, algunos autores consideran indicado el tratamiento en pacientes con lesiones osteolíticas (fase precoz) para prevenir el desarrollo de la enfermedad. También podría limitarse el desarrollo de deformidades óseas graves en pacientes con enfermedad activa localizada en huesos largos que soportan peso y en huesos faciales. Aunque no hay estudios que lo confirmen, en pacientes con enfermedad activa podría prevenirse la aparición o la progresión de algunas complicaciones como la artropatía por lesiones en la vecindad articular, la sordera (en las lesiones que asientan en la base del cráneo) o la compresión neurológica (especialmente la intrarraquídea).

No hay estudios que demuestren la utilidad del tratamiento de la enfermedad activa asintomática cuando no se prevén complicaciones. No obstante se asume que en los pacientes más jóvenes, menores de 60 años, la progresión de la enfermedad puede desarrollar complicaciones a largo plazo y el tratamiento podría evitar su aparición. En este sentido, algunas guías proponen tratar en los casos activos, cuando la FAT alcance el doble del nivel superior de la normalidad.

### Fármacos

El tratamiento sintomático con analgésicos se utiliza en los pacientes con escasa o moderada actividad. Los analgésicos simples, los antiinflamatorios no esteroideos, los opiáceos y bajas dosis de antidepresivos tricíclicos controlan el dolor. Además, la rehabilitación y las ayudas para la marcha, tipo bastones, mejoran la calidad de vida del paciente.

El tratamiento específico está dirigido a suprimir la actividad osteoclástica en las lesiones pagéticas. La calcitonina ha dejado de estar indicada porque sus escasos beneficios no compensan los riesgos de su utilización. Los bisfosfonatos tienen una acción antirresortiva intensa y mucho más pro-



longada. Su acumulación en el hueso contribuye, sin duda, a que los bisfosfonatos más potentes mantengan la reducción de los MRO durante años. Cuando se administran por vía oral tienen una absorción intestinal disminuida, por lo que deben administrarse tras ayuno prolongado.

En algunos pacientes se observa hipocalcemia y el déficit de vitamina D puede conducir a trastornos de la mineralización, por lo que debe asociarse calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (800 UI/día).

Algunos fármacos utilizados con frecuencia hace algunos años, como el etidronato, el clodronato y el pamidronato, se emplean menos en la actualidad al disponer de otros bisfosfonatos más cómodos y eficaces. El alendronato (40 mg/día por vía oral) durante 3-6 meses ha mostrado su eficacia, si bien no tiene indicación en nuestro país para el tratamiento de la EOP.

Más utilizados son el tiludronato (400 mg/día oral) durante 3 meses y el risedronato (30 mg/día oral) durante 2 meses. Este último reduce un 60-70% los valores de MRO en gran parte de los pacientes y, en una alta proporción de ellos, su efecto se mantiene 2 o más años después de finalizar el tratamiento.

El ácido zoledrónico es el bisfosfonato más potente. Administrado por vía intravenosa a la dosis de 5 mg, en una única perfusión, consigue una importante y prolongada reducción de los MRO (más de 6 años en algunos casos). En cerca del 90% de los pacientes se normaliza el valor de la FAT. Entre los efectos adversos más frecuentes están la febrícula y el síndrome seudogripal, efectos comunes de los bisfosfonatos administrados por vía parenteral; suelen ser de intensidad leve y se controlan con paracetamol.

En nuestra experiencia, tiludronato y risedronato son eficaces, con buena respuesta a largo plazo y relativamente bien tolerados por vía oral. Sin embargo, el fármaco de primera elección, siempre que se disponga de medios para administrar el tratamiento intravenoso, debería ser el ácido zoledrónico por su eficiencia, comodidad y seguridad.

Otros bisfosfonatos que se han utilizado en el tratamiento de la EOP son el ibandronato, el neridronato y el olpadronato, pero no tienen indicación para su empleo en la EOP y los 2 últimos no están comercializados en España. Se han comunicado buenos resultados en algunas experiencias aisladas con otro antirresortivo potente, el denosumab, pero no está autorizado para esta indicación.

### Cirugía

En caso de fractura, deformidad o artropatía pagética puede estar indicada la cirugía. Debido a la hipervascularización es probable que el sangrado sea importante durante la manipula-

ción del hueso. Para limitar este fenómeno se recomienda tratamiento previo con antirresortivos, para evitar la hemorragia ósea durante la cirugía.

En relación con las fracturas limitadas a la cortical, algunos autores recomiendan la consolidación con un clavo, para así evitar la fractura completa.

### Evaluación de la eficacia terapéutica

En los casos sintomáticos, el parámetro a considerar como indicador de la eficacia terapéutica es el alivio de las manifestaciones. Aunque se han comunicado mejorías de las lesiones radiológicas y disminución de la captación gammagráfica tras el tratamiento, se acepta por todos los autores la conveniencia de seguir la respuesta terapéutica a través de los MRO. La FAT es suficiente en la mayor parte de los casos. Aunque lo ideal es su normalización, en los últimos ensayos clínicos se considera una buena respuesta terapéutica la disminución de al menos el 50-75% de los valores previos al tratamiento.

### Indicaciones para repetir el tratamiento

No se recomienda antes de los 6 meses del tratamiento previo. La principal indicación es la reaparición de los síntomas. También es aconsejable cuando aparezca una nueva lesión radiológica lítica. Algunas guías proponen tratar nuevamente cuando se observe una reactivación metabólica, considerándose como tal un aumento de la FAT por encima del 25% del valor superior de la normalidad en pacientes que consiguieron la normalización o del 25% del valor alcanzado después del tratamiento, en los que esta no se consiguió.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Albagha ME, Ríos Visconti M, Alonso N, Wani S, Goodman K, Fraser WD et al. Common susceptibility alleles and SQSTM1 mutations predict disease extent and severity in a multinational study of patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2338-46.
- Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update. *J Clin Pathol* 2013; 66: 924-7.
- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoia M, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: A systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone* 2013; 55: 347-52.
- Cortis K, Micallef K, Mizzi A. Imaging Paget's disease of bone from head to toe. *Clin Radiol* 2011; 66: 662-72.
- Del Pino-Montes J, García de Yébenes MJ, Torrijos Eslava A, Morales Piga A, Carbonell Abelló J, Farrerons Minguela J et al. Características de la enfermedad ósea de Paget en España. Datos del Registro Nacional de Paget. *Reumatol Clin* 2009; 5: 109-14.
- Reid IR, Lyles K, Su G, Brown J, Walsh J, Del Pino-Montes J et al. Zoledronic acid produces sustained remissions in Paget's disease - Data to 6 Years. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2261-70.

# OSTEONECROSIS. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

L. ARBOLEYA RODRÍGUEZ

## CONTENIDO

### OSTEONECROSIS

Introducción  
Epidemiología  
Patogenia  
Manifestaciones clínicas y diagnóstico  
Tratamiento  
Osteocondrosis

### DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

Introducción  
Fisiopatología  
Manifestaciones clínicas y diagnóstico  
Tratamiento  
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## OSTEONECROSIS

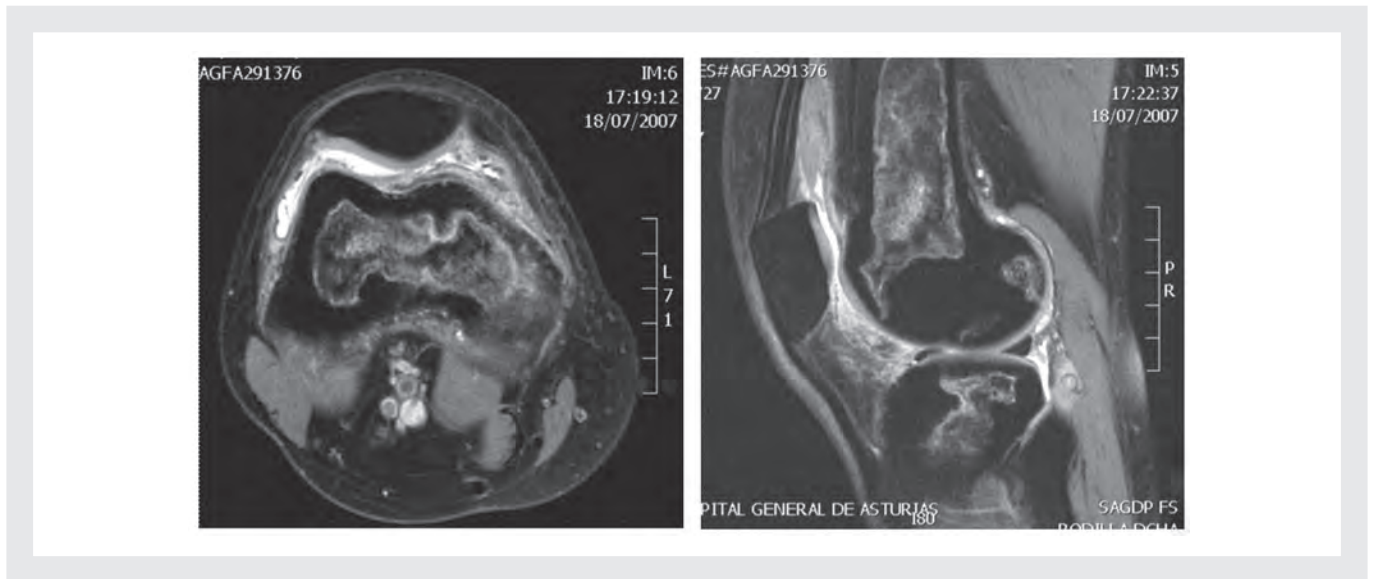
### Introducción

El término osteonecrosis (ON), en un sentido amplio, se refiere al proceso de muerte de los componentes celulares del tejido óseo que ocurre como consecuencia de diversas entidades causales. Descrita por primera vez a finales del siglo XVIII por Russell en un paciente con osteomielitis, tanto el concepto como su denominación han venido sufriendo una serie de variaciones terminológicas que aún perduran en nuestros días y que han generado abundante controversia. En el momento actual, con el nombre de ON se hace referencia exclusivamente a las lesiones epifisarias que incluyen daño cortical como resultado de una reducción en el aporte de oxígeno y/o nutrientes al tejido óseo y que provocan la muerte osteocitaria, que va acompañada de un mayor o menor grado de activación osteoclástica (lesiones líticas) y osteoblástica (lesiones blásticas). Aunque son términos equivalentes en su significado, por consenso, no se incluyen en esta categoría otros procesos como la necrosis séptica y los infartos óseos que se caracterizan por una necrosis localizada en las regiones diafisometafisarias con afectación medular aislada (fig. 73.1). Algunos términos que pueden considerarse sinónimos y que se utilizan habitualmente incluyen *osteonecrosis avascular*, *necrosis aséptica epifisaria* o *necrosis avascular subcondral*. Mención aparte ocupa el término osteonecrosis disecante que, en un sentido estricto, es la

separación de un fragmento necrótico como consecuencia de una necrosis subcondral. Por último se deben tener en cuenta las osteocondrosis, procesos de etiología variable que se han descrito en la mayor parte de las epifisis y apófisis del esqueleto. En general son más habituales en varones y se manifiestan entre los 3 y los 15 años; las excepciones a esta regla son infrecuentes aunque relevantes. Entre ellas podemos citar a la enfermedad de Kienböck, que se manifiesta en adultos y que suele tener un antecedente traumático, y la vértebra plana de Calvé, provocada casi siempre por un granuloma eosinófilo.

### Epidemiología

La ON es un proceso frecuente, con una incidencia aproximada de 10.000 a 20.000 nuevos casos cada año en Estados Unidos. Un elevado porcentaje de pacientes con fractura intracapsular de la cabeza femoral va a sufrir ON, lo que condiciona el abordaje terapéutico, y se estima que un 10% de las artroplastias de cadera se realizan como consecuencia de la ON. Es más frecuente en varones (8:1), de edad media, con un pico de incidencia que se sitúa entre la tercera y la quinta décadas de la vida. En las ON que ocurren sin antecedente traumático, el tratamiento con glucocorticoides ocupa el primer lugar entre los factores etiológicos, con un 35% de frecuencia relativa, seguido del consumo excesivo de alcohol, en el 22%, mientras que un 37% se considera idiopática. El 6% restante puede ser atribuido a algunos de los numerosos procesos causales que se han asociado a la ON y que se resumen en el cuadro 73.1.



**FIGURA 73-1** ■ Infartos óseos múltiples en fémur y tibia en paciente con lupus eritematoso sistémico corticodependiente. Se observan las características lesiones medulares de contornos abigarrados, hiperintensos en esta secuencia (T2).

### CUADRO 73-1

#### Etiología de la osteonecrosis no traumática del adulto

##### Causas más frecuentes

- Corticosteroides
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Hiperlipemia
- Diabetes mellitus
- Infección por el VIH
- Trasplantes (con o sin tratamiento esteroideo)

##### Otras causas

- ON disbásica
- Shock eléctrico
- Saturnismo
- Embolia grasa
- Pancreatitis
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Fabry
- Enfermedades hematológicas
- Síndrome respiratorio agudo severo
- Exposición a radiaciones

ON: osteonecrosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### Patogenia

La ON es la consecuencia de diferentes procesos patológicos, que provocan el desenlace final de manera consecutiva. El primer evento, que ocurre en la mayoría de los casos, es la interrupción de la circulación en una zona del hueso subcondral, que va a provocar una isquemia tisular. Esta circunstancia es fácilmente comprobable en la ON que ocurre tras la fractura intracapsular de la cabeza femoral. En la ON relacionada con los trabajos en los cajones submarinos, la interrupción del flujo se atribuye a la formación de burbujas de nitrógeno,

producto de una descompresión demasiado brusca, mientras que en la anemia de células falciformes sería el acúmulo de hematíes deformes el que provocaría la alteración en la circulación sinusoidal. En otros procesos, como la ON asociada a los glucocorticoides (GC) o al alcoholismo, la patogenia no ha sido completamente aclarada, aunque se acepta que su origen principal es la isquemia, que puede ser producida por embolias grasas o bien por compresión externa provocada por microfracturas intracapsulares de un hueso frágil, en las que se produciría un incremento de la presión perivascular.

En una segunda fase, tras la lesión isquémica, se observa apoptosis celular, principalmente osteocitaria, seguida de un remodelado focal alterado, con activación de osteoclastos y osteoblastos, aunque de manera desordenada, lo que va a provocar las características lesiones mixtas, líticas y condensantes que se observan en las pruebas de imagen. Finalmente se produce una grave alteración de la resistencia ósea que conduce al colapso de la estructura afectada. La consecuencia final del proceso es la pérdida de la integridad estructural de la superficie articular, que conduce a una artrosis secundaria y a una considerable morbilidad clínica que va a depender de la localización anatómica de la ON.

En la ON por glucocorticoides se ha postulado un modelo patogénico diferente, al observarse que, además del mecanismo clásico de formación de microtrombos y reducción del flujo sanguíneo, que provoca la muerte de osteocitos, también interviene la célula endotelial, la cual sufriría reducción en su número y función en la región afectada. Recientemente, también se ha implicado a las células progenitoras endoteliales, que perderían su capacidad regeneradora de células maduras y de producción de óxido nítrico, en respuesta al uso prolongado de GC. Estos hallazgos abren vías terapéuticas de notable interés futuro.

## Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La ON puede afectar a cualquier localización anatómica, por lo que sus consecuencias clínicas van a ser muy variables, aunque inespecíficas. La forma más grave de ON es la de cabeza femoral, un devastador proceso que afecta a adultos en edades medias (entre los 30 y los 50 años), y que, en la mayoría de los casos, provoca disfunción y dolor progresivos y finalmente una artropatía irreversible. El comienzo de los síntomas depende de la gravedad de la lesión y de su origen, ya que en las ON postraumáticas y en las asociadas a la enfermedad de Gaucher, disbarismo y hemoglobinopatías el dolor y la disfunción son agudos e intensos mientras que en otros procesos el cuadro es de presentación insidiosa y progresión lenta. En la figura 73.2 se expone una forma evolutiva lenta en una ON idiopática y en la figura 73.3 una ON bilateral de evolución rápida.

En un porcentaje que oscila entre el 30 y el 50% de las ON se va a afectar también la cadera contralateral, lo que implica la necesidad de búsqueda activa incluso si no se han producido síntomas. La ON de cabeza humeral es la segunda más frecuente y la clínica es similar a la anterior, lo que también ocurre en las lesiones situadas en el resto de las localizaciones.

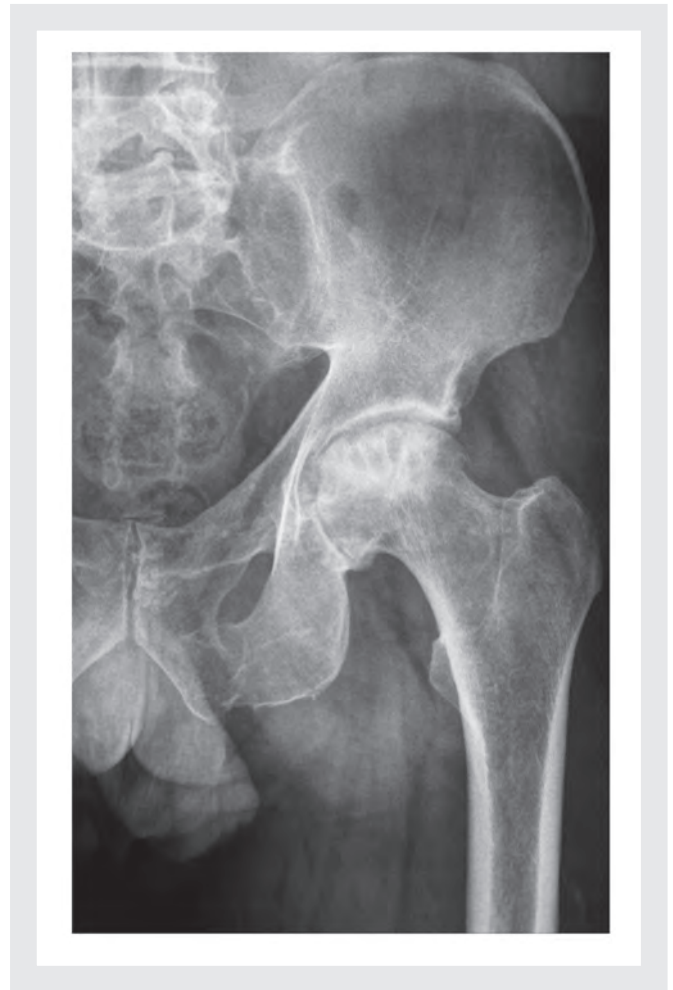
Tras la sospecha clínica inicial, el diagnóstico se basa en las pruebas de imagen, ya que los análisis son inespecíficos, aunque necesarios para descartar procesos asociados. La radiología simple puede resultar normal en los estadios iniciales, lo que implica la necesidad de solicitar una resonancia magnética (RM) si hay sospecha fundada. El signo radiográfico más precoz, en la ON de cadera, es el de la medialuna, en el que se observa un anillo radiolúcido paralelo al contorno de la cabeza femoral. En fases más avanzadas se produce un aumento de densidad inhomogéneo, que adopta una forma triangular en las epífisis de huesos largos y que puede afectar a todo el volumen en los huesos cortos. Esta imagen está provocada por la compresión trabecular provocada por microfracturas de hueso necrótico y a la calcificación de la médula detritica, con la consiguiente activación osteoblástica en un desordenado intento de reparación. En última instancia se produce el colapso de la superficie articular y el desarrollo de una artropatía secundaria.

## Tratamiento

### Osteonecrosis de cadera

El objetivo del tratamiento de la ON de cadera es prevenir el colapso de la superficie articular, para lo que es imprescindible el diagnóstico precoz. Una vez se ha producido una artropatía secundaria, el único tratamiento eficaz es la artroplastia total estándar (fig. 73.4). En los estadios previos al colapso subcondral, sobre todo en sujetos jóvenes, se puede considerar la realización de técnicas que intenten salvar la estructura de la cabeza femoral o bien retrasar la implantación de la prótesis.

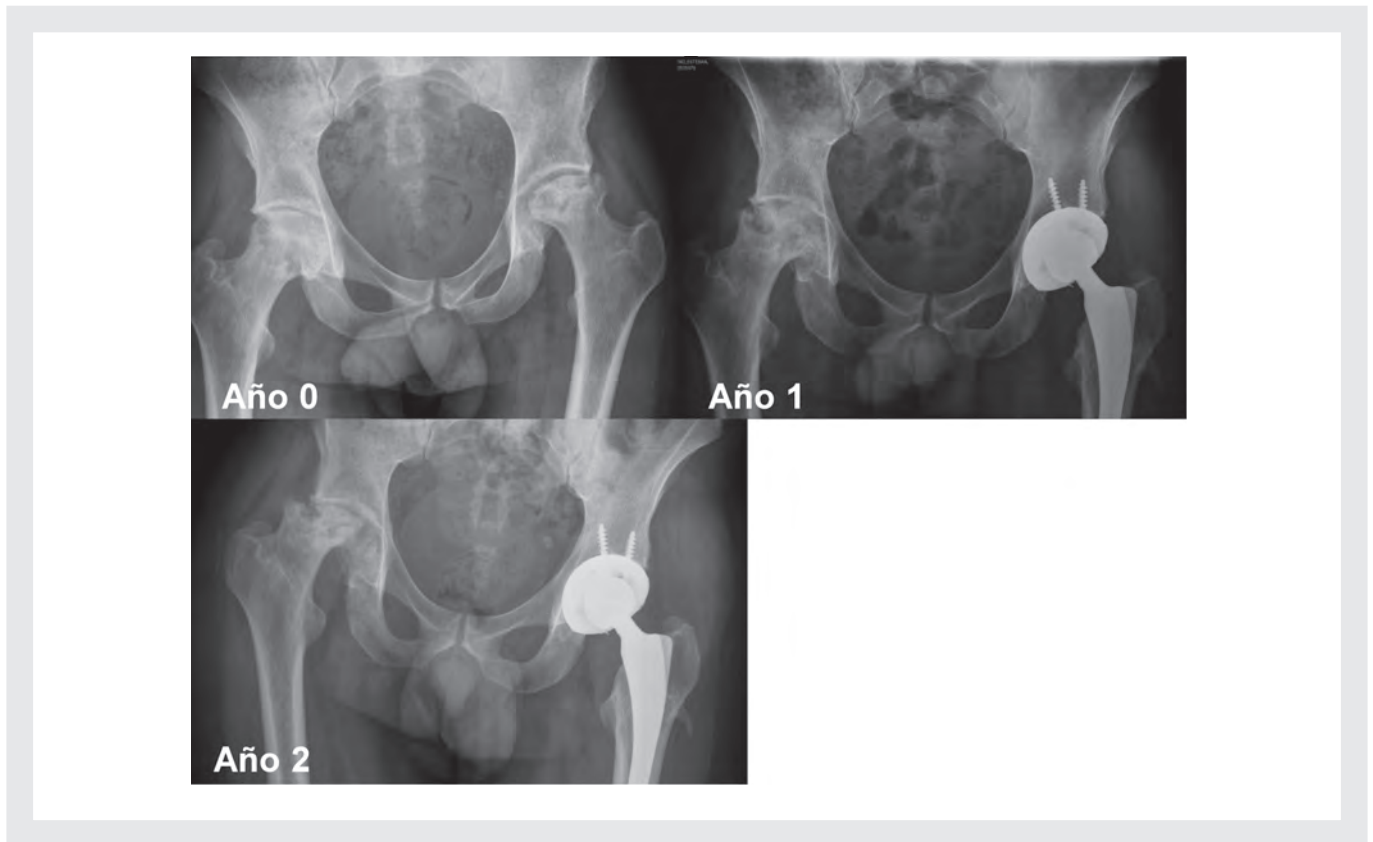
Antes de tomar una decisión terapéutica es útil clasificar la ON, para lo cual disponemos de diferentes sistemas, desde el pionero de Ficat y Arlet hasta los más recientes, en los que se incluyen los hallazgos proporcionados por la RM (tabla 73.1). En los estadios iniciales (I y II de Ficat y equivalentes en los



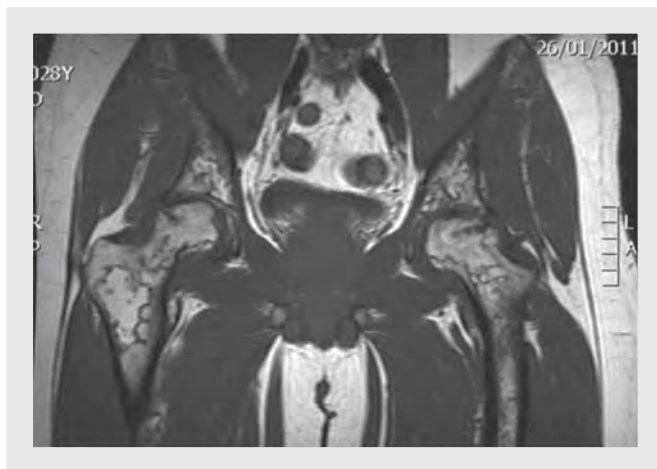
**FIGURA 73-2** ■ Imagen característica de osteonecrosis en un paciente sin factores de riesgo relevantes. Se observa la lesión triangular, con esclerosis marcada, aunque ya se ha perdido ligeramente el contorno esférico de la cabeza femoral.

demás sistemas) está indicada la descarga articular mediante el uso de muletas para caminar. La progresión hacia el colapso articular se puede reducir en un porcentaje variable de pacientes, que oscila entre el 20% de las ON asociadas a la anemia de células falciformes y más del 50% de los casos observados en pacientes con lupus eritematoso sistémico. No obstante, las series publicadas presentan resultados muy variables, que van a depender, además del origen de la lesión, de otros factores, entre ellos el tamaño del área afectada.

El tratamiento farmacológico ofrece resultados, en general, pobres, pese a numerosos ensayos con diferentes aproximaciones. Los bisfosfonatos, por su acción antirresortiva, se han utilizado con resultados dispares. Recientemente, en un ensayo clínico controlado con placebo, realizado en una muestra de 65 pacientes con ON en estadios II y III (clasificación de la universidad de Pensilvania), no se observaron diferencias significativas en la progresión radiográfica, en las medidas de calidad de vida y en la necesidad de artroplastia, entre



**FIGURA 73-3** ■ Osteonecrosis de caderas en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Evolución a lo largo de 2 años que evidencia la gran agresividad del proceso.



**FIGURA 73-4** ■ Osteonecrosis de ambas cabezas femorales en paciente con leucemia aguda linfoblástica al que se le administró quimioterapia. Se trata de un estadio avanzado, con colapso subcondral e indicación de prótesis total.

ambos grupos tras un seguimiento medio de 2 años. Desde el punto de vista conceptual, también podrían resultar útiles fármacos como los anticoagulantes, los vasodilatadores o los hipolipemiantes. Se han realizado algunos estudios, aunque en muestras muy pequeñas o con calidad metodológica escasa, lo que impide disponer de evidencia científica suficiente para

recomendar tales intervenciones terapéuticas. No obstante es importante utilizar estos fármacos cuando estén indicados por la enfermedad de base, incluyendo un posible efecto preventivo sobre la ON entre sus posibles efectos beneficiosos.

La terapia con ondas de choque extracorpóreas ha recibido atención tras el incremento en la densidad mineral pélvica observado en pacientes tratados con este sistema por litiasis renal. Sin embargo, los estudios publicados son insuficientes para permitirnos hacer una recomendación concreta sobre esta técnica en espera de resultados definitivos. Lo mismo ocurre con otras modalidades, como la terapia electromagnética pulsada o la terapia con oxígeno hiperbárico, modalidades con las que se han obtenido resultados positivos de forma aislada, que carecen de potencia suficiente para efectuar una recomendación positiva.

El tratamiento quirúrgico es la opción más empleada en la mayoría de los casos. Hay diferentes técnicas, cuyo objetivo es preservar la estructura femoral evitando o retrasando la artroplastia. Desde hace más de 40 años se han practicado diversos procedimientos de descompresión de la zona afectada, con la intención de reducir la presión local y mejorar el flujo sanguíneo al área necrótica. Sin embargo existe abundante controversia acerca de sus indicaciones y resultados. En estadios avanzados, en los que se ha producido el colapso subcondral, estas técnicas no están indicadas. En estadios más precoces,

**TABLA 73-1**  
**Diferentes sistemas de clasificación de la osteonecrosis de cadera**

Ficat-Arlet		Universidad de Pensilvania		ARCO		AOJ	
Estadio	Hallazgos	Estadio	Hallazgos	Estadio	Hallazgos	Estadio	Hallazgos
I	Radiología normal	0	Cadera normal	0	Cadera normal	1	Línea de separación
Ila	Lesiones mixtas difusas	I	Radiología negativa; RM positiva	1	Radiología negativa; RM positiva	2	Aplanamiento de cabeza femoral incipiente
Ilb	Fractura subcondral (signo de la medialuna)	II	Lesiones mixtas difusas	2	Osteoporosis focal, lesiones quísticas, esclerosis	3	Lesiones quísticas
III	Secuestro. Colapso subcondral	III	Escalón subcondral	3	Fractura subcondral (signo de la medialuna)		
IV	Artrosis secundaria	IV	Aplanamiento de la cabeza femoral	4	Afectación acetabular		
		V	Afectación acetabular o pinzamiento articular				
		VI	Artrosis avanzada				

AOJ: Asociación Ortopédica Japonesa; ARCO: Association Research Circulation Osseous; RM: resonancia magnética.

sin embargo, se consiguen resultados positivos, en cuanto a progresión y necesidad de artroplastia. No obstante, no disponemos de estudios adecuados que analicen un grupo control, una situación común a la mayoría de los procedimientos quirúrgicos derivada de su propia naturaleza.

La utilización de injertos óseos, tanto vascularizados como no vascularizados, es una opción terapéutica que estaría indicada en estadios precoces y cuando han fallado las técnicas descompresivas. No obstante, su indicación debe ser analizada cuidadosamente, ya que en pacientes con superficies necróticas mayores del 50% de la cabeza femoral, el porcentaje de fracaso es muy elevado en ambas técnicas, mientras que los injertos vascularizados están contraindicados en pacientes con arteriopatía periférica, fumadores o alcohólicos, en los que la viabilidad de la anastomosis vascular puede verse seriamente comprometida.

La instilación de diversos productos con objetivo reparador es una opción con futuro. Se ha estudiado la eficacia de las proteínas morfogenéticas del hueso, por su acción en la reparación de fracturas periféricas y defectos de fusión espinales. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios aislados no han sido los esperados. La instilación en el lugar de la lesión de médula ósea o de células estromales medulares ha sido investigada y comparada con técnicas descompresivas, sin que los resultados, hasta el momento, hayan sido destacables. No obstante estamos en una fase inicial en la que estas técnicas aún se utilizan de manera experimental y serán los estudios futuros los que indiquen la efectividad de distintos productos.

La artroplastia total de cadera es el procedimiento de elección en la ON avanzada (colapsos de la cabeza femoral superiores a 2 mm o con artrosis asociada) y también cuando otras modalidades terapéuticas han fracasado. Debido a la edad más temprana de los pacientes, la supervivencia de la prótesis es un factor decisivo a tener en cuenta, ya que las series publicadas

muestran una tasa de aflojamiento aséptico que oscila entre el 8 y el 37%.

#### **Osteonecrosis en otras localizaciones**

En la ON espontánea de la rodilla, el tratamiento inicial es conservador, con descarga y uso de medicación sintomática. Las lesiones de tamaño reducido suelen resolverse en un plazo de 4 a 8 meses. En ON de mayor tamaño es aconsejable realizar una artroscopia, en la que se valorará la presencia de lesiones meniscales o ligamentarias asociadas y se procederá a la inspección visual de la ON por si procediera la descompresión o la aplicación de injertos osteocondrales. Estas técnicas también estarían indicadas en pacientes con lesiones pequeñas que progresan a pesar del tratamiento conservador. En pacientes con artrosis asociada, en los que la clínica progresa, estaría indicada la artroplastia total.

En el resto de las localizaciones, el tratamiento es inicialmente conservador, con la prescripción de descarga o inmovilización de la zona afectada y fármacos para control del dolor. Si la disfunción progresa se planteará el tratamiento quirúrgico, variable en función de la localización de la ON.

#### **Osteocondrosis**

Con el término *osteochondrosis* se designa un grupo de procesos que comparten algunas características, como su predilección por los huesos inmaduros (en fase de osificación encondral, lo que explica su denominación) y un cuadro radiográfico típico que incluye fragmentación, colapso, esclerosis y, con frecuencia, reparación anómala del contorno óseo afectado. Pueden observarse en cualquier hueso, tanto a nivel epifisario como en apófisis. A lo largo del siglo xx se fue describiendo una larga serie de osteocondrosis que se incluyeron en la bibliografía con epónimos (tabla 73.2).

La forma más conocida es la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, que afecta a niños entre los 4 y los 8 años, etapa en la que

TABLA 73-2

## Las osteocondrosis

Región	Sitio afectado	Epónimo	Edad (años)
Esqueleto axial	Clavícula	Friedrich	Variable
	Epífisis vertebral	Scheuermann	12-15
	Cuerpo vertebral	Calvé	6-12
	Cresta ilíaca	Buchman	17-18
	Espina ilíaca	De Cuveland Henck	14
	Tuberosidad isquiática	Valtancoli	14-19
	Sífnisis púbica	Pierson	10-25
	Sincondrosis isquiopúbica	Van Neck	8-16
Miembros superiores	Cabeza humeral	Hass	Adolescente
	Capitellum humeral	Panner	5-10
	Cóndilo humeral	Froelich	nd
	Radio proximal	Schaefer	nd
	Cúbito distal	Burns	nd
	Escafoides	Preiser	nd
	Semilunar	Kienböck	20-40
	Cabeza metacarpiana	Mauclaire	nd
Miembros inferiores	Base de la falange	Thiemann	11-19
	Cabeza femoral	Perthes	4-8
	Trocánter mayor	Mandl	5-10
	Trocánter menor	Monde-Felix	nd
	Espinas intercondíleas	Caffey	nd
	Cóndilos femorales	Koenig	nd
	Centro patelar primario	Köhler	5-7
	Centro patelar secundario	Sinding-Larsen	10-16
	Apófisis tibial anterior	Osgood-Schlatter	11-15
	Epífisis tibial proximal (tibia vara)	Blount	1-3 (forma infantil)
	Epífisis tibial distal	Lewin	8-15 (adolescente)
	Tibia distal	Siffert	nd
	Inserción del peroneo lateral largo	Kreinser	nd
	Astrágalo	Díaz	nd
	Apófisis del calcáneo	Sever	7-16
	Escafoides	Köhler	3-7
	Cuña medial	Buschke	nd
Base del 5.º metatarsiano	Iselin	10-14	
Cabeza del 2.º metatarsiano	Freiberg	13-18	

nd: no determinado debido a la ausencia de series publicadas.

esta osteocondrosis debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del síndrome de cadera, sobre todo en varones (relación niños/niñas, 5:1). Más frecuente que la anterior, aunque de menor relevancia clínica, es la enfermedad de Freiberg, en la que la cabeza del 2.º metatarsiano sufre el colapso y provoca metatarsalgia (también puede observarse en el 3.º, 4.º e incluso en el 1.º metatarsiano). La enfermedad de Kienböck, tradicionalmente incluida en este grupo de entidades, suele debutar en el adulto y su etiopatogenia no ha sido aclarada. En general hay antecedentes de sobreutilización de la muñeca afectada, aunque puede ocurrir de forma espontánea. En las fases avanzadas se observa un aumento de la densidad y posterior fragmentación y deformidad marcada del semilunar, con mayor o menor grado de artrosis radiocarpiana y mediocarpiana.

En otras localizaciones, el cuadro clínico y las pruebas de imagen son similares, comenzando con un dolor mecánico, al que se asocia deformidad cuando la estructura afectada es superficial, como en la enfermedad de Osgood-Schlatter o la tibia vara infantil (enfermedad de Blount). El análisis porme-

norizado de las osteocondrosis supera la extensión del capítulo. No obstante recomendamos al lector interesado en la medicina del aparato locomotor que tenga presente que estos procesos pueden ser causa de dolor en cualquier localización osteomuscular, sobre todo en niños y adolescentes. Su diagnóstico diferencial es amplio y su tratamiento muy variable, pues algunos procesos van a estabilizarse espontáneamente y no van a necesitar ningún abordaje terapéutico específico, mientras que otros, como la enfermedad de Perthes, pueden tener consecuencias graves para la marcha y van a necesitar la derivación del paciente a unidades con experiencia en este complejo proceso.

## DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

### Introducción

La distrofia simpática refleja (DSR) es un síndrome que se caracteriza por dolor crónico, con frecuencia rebelde al tra-

tamiento convencional, acompañado, aunque no siempre, de edema y cambios cutáneos que sugieren una alteración del sistema nervioso vegetativo. En general, las pruebas complementarias no muestran alteraciones, excepto hallazgos inespecíficos como osteopenia regional y alteraciones gammagráficas, lo que complica su diagnóstico en muchas ocasiones. Otro hecho que favorece la confusión es la diferente terminología que se utiliza. En el campo de la algología se utiliza el término *síndrome doloroso regional complejo de tipo I*, para denominar al cuadro clásicamente conocido como DSR o algodistrofia. El llamado *síndrome doloroso regional complejo de tipo II* corresponde al proceso anteriormente denominado causalgia.

La primera descripción bien documentada del síndrome se realizó en 1864, cuando Mitchell et al describieron un cuadro de dolor que se acompañaba de exquisita sensibilidad al tacto y cambios cutáneos, en una serie de soldados heridos de bala durante la Guerra Civil Estadounidense. Estos autores atribuyeron el proceso a la lesión del nervio periférico y unos años más tarde acuñaron el término *causalgia*. En 1900, Sudeck describió una serie de casos que se caracterizaban por dolor y atrofia ósea tras un traumatismo, cuyas características eran similares a la causalgia y postuló una etiología inflamatoria. En 1916, el cirujano francés Leriche realizó simpatectomías quirúrgicas a estos pacientes, con las que obtuvo buenos resultados, a la vez que implicaba al sistema nervioso vegetativo en el origen del cuadro. En el momento actual, la fisiopatología de la DSR no ha sido aclarada, aunque hay acuerdo en que se trata de un síndrome más que de una enfermedad concreta, con expresividad clínica variable y que se puede producir en ausencia de lesión neurológica evidente y también de forma espontánea. A pesar de la pobreza de los conocimientos sobre la patogenia del síndrome hay más de 60 denominaciones diferentes, que se han ido acuñando en función de los eventos precipitantes, sus manifestaciones clínicas o la especialidad médica e incluso la escuela a la que pertenece el autor. La denominación más común es la de DSR, término introducido por Evans en 1946, con la intención de unificar entidades como la causalgia, la atrofia ósea de Sudeck y la algodistrofia, con las características clínicas descritas. En 1994, la IASP (International Association for the Study of Pain) aconsejó la eliminación de estos términos y su sustitución por el de “síndromes de dolor regional complejo (SDRC) tipos 1 y 2”, sobre la base de la ausencia de un papel patogénico demostrado del sistema nervioso simpático en muchos casos. Los criterios diagnósticos que definen ambos procesos se muestran en el cuadro 73.2.

La diseminación de los nuevos términos no se generalizó de la forma esperada por la IASP y la denominación DSR continúa estando activa, a pesar de sus limitaciones. Como ocurre en otros campos de la lexicografía médica, la controversia es común, sobre todo teniendo en cuenta que el término SDRC también genera rechazo debido a su carácter demasiado genérico e inespecífico, a la existencia de casos que traspasan los límites “regionales” o que cursan con ausencia de dolor. Además, la división en tipos 1 y 2 en función de la ausencia o presencia de lesión nerviosa, respectivamente, tampoco se sostiene, puesto que hay casos que se encuadrarían en el tipo

### CUADRO 73-2

#### Criterios diagnósticos de la International Association for the Study of Pain (IASP) del síndrome de dolor regional complejo (SDRC)

##### SDRC tipo 1

- Presencia de un evento desencadenante o una causa de inmovilización (este criterio no se requiere para el diagnóstico)
- Dolor persistente, alodinia o hiperalgesia, con intensidad desproporcionada a cualquier evento desencadenante conocido
- Evidencia de edema, cambios en la circulación cutánea o en la actividad sudomotora en la región afectada durante algún período evolutivo
- Exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción

##### SDRC tipo 2

- Es un síndrome que se desarrolla después de una lesión nerviosa. Se manifiesta por dolor espontáneo o alodinia/hiperalgesia y no está necesariamente limitado al territorio del nervio lesionado
- Existe o ha existido evidencia de edema, anomalía en el flujo sanguíneo cutáneo o en la actividad sudomotora en la región del dolor desde el evento desencadenante
- Exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción

1, pero que presentan lesiones neurológicas sutiles no detectadas por las técnicas neurofisiológicas convencionales. Es de suponer que los avances en las técnicas de imagen y en la biología molecular nos permitan ampliar nuestros conocimientos y, de paso, conseguir una denominación adecuada que sea utilizada universalmente.

### Fisiopatología

La teoría clásica, mediante la cual una sobrecarga de aferencias sensitivas provocadas por una lesión periférica desencadenaba una respuesta inversa del sistema nervioso central causante de una sobreactivación simpática, se basaba en 2 razones principales: la existencia de cambios locales característicos de una activación simpática, en respuesta a una lesión aguda, y la respuesta positiva a las terapéuticas simpaticolíticas. Evans, autor de esta teoría y del término DSR, estaba claramente influenciado por los estudios del neurocientífico zaragozano, injustamente olvidado en nuestro país, Rafael Lorente de No, cuyos trabajos estaban en plena vigencia en aquellos tiempos. Es realmente este autor quien postuló que “el bombardeo prolongado de impulsos de dolor desencadenaba una actividad circulante a través de las neuronas espinales” y un “círculo vicioso” de activación simpática que ocasionaba vasodilatación y edema periféricos.

En las décadas posteriores se observó que la respuesta a las simpatectomías era nula o de corta duración, en la mayoría de los casos, a la vez que diferentes estudios controlados con placebo no pudieron demostrar que estas terapias, tanto en su vertiente médica (fármacos, bloqueos anestésicos) como quirúrgica, resultaran más efectivas que el placebo. El papel del sistema nervioso simpático en la patogenia del síndrome es también discutible, pues en los estadios iniciales, cuando la



**CUADRO 73-3****Criterios diagnósticos de Budapest de distrofia simpática refleja**

- Dolor persistente y desproporcionado al evento inicial
- Al menos 1 síntoma en 3 de las categorías siguientes:
  - Sensitiva: hiperestesia, alodinia
  - Vasomotora: asimetría de la temperatura local, cambios en la coloración de la piel en la región afectada
  - Sudoración y edema: sudoración localizada, asimetría en la sudoración, edema de la región afectada
  - Motricidad y trofia: déficit de movimiento (debilidad, temblor, distonía)
- Al menos 1 signo en el examen clínico en 2 o más de las categorías siguientes:
  - Sensitiva: hiperalgesia al pinchazo de la aguja, alodinia al tacto ligero o a la presión o con el movimiento de la articulación
  - Vasomotora: asimetría en la temperatura, cambio de coloración cutánea, asimetría de coloración
  - Sudoración y edema: constatación de edema, modificación o asimetría en la sudoración
  - Motricidad y trofia: constatación de un déficit de movimiento o una disfunción motora (debilidad, temblor, distonía), alteraciones tróficas en piel, uñas o vello
- Ausencia de otro diagnóstico que pueda explicar mejor los signos y los síntomas

región afectada está inflamada (con edema y calor) existe más bien una baja actividad simpática. El intento de dividir a la DSR en 2 subgrupos, según su dependencia o no del simpático, no prosperó, y se ha observado que, en el primer supuesto, se produce una hipersensibilidad a las catecolaminas más que una hiperactividad simpática estructural, mientras que los hallazgos experimentales solamente han podido confirmar disfunción simpática a nivel distal, como respuesta inespecífica al daño subyacente.

Son múltiples las teorías que, de manera adicional al mecanismo mediado por el simpático, han tratado de explicar las manifestaciones clínicas de la DSR, aunque su análisis detallado excede el alcance de este capítulo. Ejerciendo una labor de síntesis manifiesta podemos clasificar los mecanismos fisiopatológicos implicados en las siguientes categorías:

- Lesión por isquemia-reperusión. El tejido lesionado induce una respuesta inflamatoria que provoca un cuadro similar al síndrome compartimental y daño microvascular por isquemia-reperusión. Estos hechos conducirían a la isquemia tisular, a la inflamación crónica y a la cronificación del dolor por sensibilización periférica y central.
- Inflamación neurogénica. En las fases iniciales de la DSR, la mayoría de los pacientes presentan los signos hipocráticos de inflamación local. Sin embargo, en las biopsias de piel, músculo o tejido sinovial se observa un escaso infiltrado inflamatorio clásico y el líquido sinovial es mecánico. Estos hechos sugieren que se trataría de una inflamación neurogénica, en la cual, como consecuencia de diferentes factores, entre ellos el traumatismo, se produciría una respuesta inflamatoria local mediada por

neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina.

- Enfermedad autoinmune. Se han detectado autoanticuerpos que reconocen un antígeno de superficie de las neuronas autonómicas en el suero de los pacientes con DSR. Además se ha desarrollado un modelo animal de DSR autoinmune y existe alguna serie que muestra mejoría del dolor tras el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Es obvio que esta teoría es atractiva, pero no está claro si los autoanticuerpos son simples epifenómenos y la respuesta terapéutica no ha sido evaluada con rigor frente al placebo.

También se ha estudiado el papel de los factores psicológicos, de las variaciones en la neuroimagen funcional del dolor y de la predisposición genética, aunque sin resultados concluyentes hasta el momento. Es, por tanto, un hecho que la fisiopatología de la DSR es un campo de enorme interés científico, aunque sin resolver hasta el momento.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En general existe un factor desencadenante, muy claro cuando la DSR es posterior a una fractura o tras un ictus o un infarto agudo de miocardio, pero más difícil de asociar en otras ocasiones. El dolor tiene características neuropáticas (sensación de quemazón y disestesia, hiperalgesia y alodinia) que, con relativa frecuencia, desconciertan al clínico al no existir correlación entre lo referido y lo observado. En fases iniciales podemos observar edema y alteraciones vegetativas locales, como hiper o hiposudoración, frialdad y alteraciones de la coloración y de la pilosidad cutáneas. Además de los criterios de la IASP (cuadro 73.2) hay otros criterios que complementan a los anteriores. En el cuadro 73.3 se exponen los llamados criterios de Budapest, que son útiles para la práctica clínica.

Los análisis suelen ser normales y las pruebas de imagen inespecíficas, aunque acompañadas de los síntomas anteriores pueden conducir al diagnóstico en la mayoría de los casos. La radiografía simple es normal en fases iniciales, pero en las fases tardías muestra osteopenia que, en ocasiones, adopta un patrón moteado característico (fig. 73.5). La gammagrafía ósea muestra un aumento trifásico de la captación difuso y periarticular en la extremidad afectada, que es muy evidente en fases tardías. Otras pruebas como la tomografía computarizada, la RM o la tomografía por emisión de positrones pueden ser útiles en casos dudosos, sobre todo para descartar otros procesos, dada la inespecificidad de sus hallazgos. No obstante hay una tendencia excesiva a emitir el diagnóstico de DSR ante un cuadro de dolor regional que no se puede explicar por otra razón. Es por ello absolutamente necesario que, antes del diagnóstico definitivo, realicemos una valoración clínica completa y rigurosa que permita descartar la presencia de alteraciones cuyo abordaje es obviamente diferente (cuadro 73.4).

### Tratamiento

En el momento actual no existe tratamiento curativo para la DSR, lo que implica el planteamiento de objetivos más modes-



**FIGURA 73-5** ■ Distrofia simpática refleja de tobillo y pie izquierdos. Se observa el patrón característico de osteoporosis moteada difusa.

tos, como el control del dolor y las alteraciones vasomotoras, así como prevenir la aparición de retracciones capsulares, sinoviales y tenoaponeuróticas. Se han ensayado múltiples modalidades terapéuticas, aunque según una reciente revisión sistemática de la Colaboración Cochrane no hay evidencia científica de alta calidad a favor o en contra de la efectividad de ninguna de las intervenciones disponibles. Existe evidencia de calidad moderada que indica que los bloqueos intravenosos regionales con guanetidina no son efectivos y provocan efectos adversos con frecuencia significativa. En cuanto a la calcitonina y los bisfosfonatos existe evidencia de baja calidad acerca de su efectividad a corto plazo en el control del dolor. En el mismo grupo se sitúan los bloqueos simpáticos con anestésicos locales, mientras que la evidencia disponible es aún de más baja calidad en cuanto al tratamiento con GC, clonidina, DMSO (dimetilsulfóxido) tópico, toxina botulínica y ketanserina. En el último grupo, la Cochrane sitúa las intervenciones que no funcionan, aunque la evidencia disponible sigue siendo de muy baja calidad: gabapentina, lidocaína, atropina, estimulación magnética transcraneal, drenaje linfático manual, terapia electromagnética pulsada y acupuntura, entre otros.

Ante este panorama desolador, el resultado positivo del abordaje de la DSR va a depender, en muchas ocasiones, de la evolución natural del cuadro. No obstante, en espera de estudios que puedan orientar en la elección de la terapéutica adecuada en cada caso se considera indicado iniciar lo antes posible el tratamiento rehabilitador, con un abordaje multimodal y la prescripción de fármacos para el control del dolor. El arsenal terapéutico analgésico es muy amplio

#### CUADRO 73-4

##### Diagnóstico diferencial de la distrofia simpática refleja

###### Neuropatías

- Daño periférico (traumatismos, atrapamiento, compresión)
- Lesiones del sistema nervioso central
- Polineuropatías
- Neuralgias
- Eritromelalgia

###### Lesiones óseas

- Fracturas de estrés
- Fracturas inestables
- Lesión de ligamentos

###### Vasculopatías

- Fenómeno de Raynaud
- Insuficiencia arterial periférica
- Vasculitis
- Tromboflebitis
- Síndrome de la salida torácica

###### Artropatías de origen diverso

###### Infecciones

###### Síndrome compartimental

###### Miscelánea

- Tóxicos
- Trastornos somatomorfos
- Trastornos facticios
- Simulación

pero sus indicaciones son empíricas. En general, los fármacos de los escalones I y II de la Organización Mundial de la Salud muestran una eficacia parcial, mientras que la uti-

lización de GC (20-30 mg/día de prednisona) durante 1-2 semanas puede ser efectiva en algunos casos con componente inflamatorio local marcado. Además se puede ensayar la prescripción de fármacos que han demostrado eficacia en el dolor neuropático. La utilización de pamidronato intravenoso o alendronato oral a las dosis empleadas en la enfermedad de Paget podría ser una alternativa en casos con osteopenia regional marcada, aunque no existe acuerdo sobre la eficacia y la duración adecuada del tratamiento. El baclofeno intratecal estaría indicado en pacientes con distonías en flexión del miembro superior y, por último, en pacientes con dolor severo y persistente, a pesar del tratamiento estándar, estaría indicada la valoración de técnicas de estimulación medular.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 242-65.
- Fessel J. There are many potential medical therapies for atraumatic osteonecrosis. *Rheumatology* 2013; 52: 235-41.
- Gómez-Puerta JA, Peris P, Reverter JC, Espinosa G, Martínez-Ferrer A, Monegal A et al. High prevalence of prothrombotic abnormalities in multifocal osteonecrosis: description of a series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 295-304.
- O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009416.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 595-611.
- Wertli M, Bachmann LM, Weiner SS, Brunner F. Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: a systematic review. *J Rehabil Med* 2013; 45: 225-31.

Sección 15

# Neoplasias y enfermedades reumáticas

EDITOR - JOSÉ ANDRÉS ROMÁN IVORRA

## S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

74 TUMORES ÓSEOS

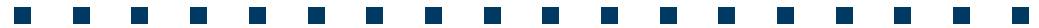
75 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

76 TUMORES ARTICULARES



## TUMORES ÓSEOS

A. ALONSO RUIZ



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES ÓSEOS

Manifestaciones clínicas

Diagnóstico por imagen

Laboratorio

Histología

Sistema de gradación de los tumores óseos malignos

## TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS BENIGNOS

Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido óseo

Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido cartilaginoso

Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido fibroso y tumor de células gigantes

Otros tumores óseos primarios benignos

## TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS MALIGNOS

Tumores óseos primarios malignos formadores de tejido óseo

Tumores óseos primarios malignos formadores de tejido cartilaginoso

Tumores óseos primarios malignos de origen hematopoyético

Otros tumores óseos primarios malignos

## METÁSTASIS

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

El estudio de un paciente con un posible tumor óseo es un problema frecuente en reumatología. La valoración de estos pacientes es compleja y difícil debido al gran número de tumores óseos descritos y la dificultad de su diagnóstico. Con frecuencia es necesaria la colaboración con varias especialidades: radiólogos, cirujanos ortopédicos, patólogos y oncólogos. Una vez diagnosticado es infrecuente que el tratamiento esté a cargo del reumatólogo, por lo que en este capítulo hablaremos fundamentalmente del diagnóstico de un paciente con un tumor óseo.

Los tumores óseos pueden ser primarios o secundarios (metástasis). La mayor parte de los tumores óseos primarios son benignos. Los tumores óseos primarios malignos son poco frecuentes, pero su diagnóstico no es fácil debido al gran número de entidades y la necesidad de establecer un diagnóstico histológico preciso. Los tumores óseos primarios se clasifican según sus características histológicas (tabla 74.1). Las metástasis óseas son mucho más frecuentes que los tumores óseos primarios malignos y siempre es necesario tener una biopsia que nos confirme la malignidad y si es posible conocer el tumor primario.

## DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES ÓSEOS

Los tumores óseos pueden tener diversas manifestaciones clínicas, si bien el diagnóstico se basa fundamentalmente en las pruebas de imagen y en la biopsia.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los tumores óseos son muy variables y dependen del grado de crecimiento, localización y tamaño. Los pacientes con tumores benignos pueden permanecer asintomáticos. El dolor óseo es el motivo de consulta más frecuente. En los tumores malignos, el dolor generalmente ha comenzado en las últimas semanas, es persistente, con incremento progresivo de la intensidad. Con frecuencia, el dolor empeora por la noche. A veces se puede palpar una masa ósea dolorosa. En ocasiones, la forma de presentación es una fractura patológica o afectación del estado general con fiebre, pérdida de peso o anorexia.

## Diagnóstico por imagen

El estudio inicial es la radiología convencional, si bien los datos obtenidos mediante la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) son fundamentales en la mayor

**TABLA 74-1**  
**Clasificación histológica de los tumores óseos primarios**

Tipo histológico	Benignos	Malignos
Tumores formadores de tejido óseo	Osteoma osteoide Osteoblastoma Enostosis (islote óseo)	Osteosarcoma – Intramedulares – Yuxtacorticales (parostal y periostal) – Extraóseos
Tumores formadores de tejido cartilaginoso	Encondroma Osteocondroma Condroblastoma Fibroma condromixoide	Condrosarcoma – Central – Periferio – Periostal
Tumores formadores de tejido fibroso	Fibroma osificante Fibroma no osificante Displasia fibrosa Fibroma desmoplásico	Fibrosarcoma
Tumor de células gigantes	Tumor de células gigantes benigno y localmente agresivo	Tumor de células gigantes maligno
Tumores por diferenciación vascular	Hemangioma Linfangioma Tumor glomus Hemangiopericitoma (en ocasiones maligno)	Angiosarcoma
Tumores de origen en tejido adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Tumores histiocíticos	Histiocitoma fibroso	Histiocitoma fibroso maligno
Tumores por diferenciación de tejido muscular	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Tumores de origen neural	Neurofibroma Neurilemoma	Sarcoma neurogénico (schwanoma maligno)
Tumores de origen hematopoyético		Plasmocitoma Linfomas de Hodgkin y no hodgkiniano
Otros tumores	Cordoma Quiste óseo Quiste óseo aneurismático Quiste epidermoide Ameloblastoma (ocasionalmente maligno)	Sarcoma de Ewing Rabdomiosarcoma Sarcoma indiferenciado Adamantinoma

parte de los casos. La gammagrafía ósea (GO) y la tomografía por emisión de positrones (PET) son fundamentales para el estudio de extensión de un tumor óseo primario y para los pacientes con enfermedad metastásica.

### **Radiología simple**

Se deben valorar varias características de la lesión, en qué huesos y en qué zona de cada hueso se localiza. Las lesiones líticas pueden tener el borde del tumor bien definido (patrón geográfico), parcialmente definido (patrón moteado) y mal definido (patrón permisivo). Las lesiones con un patrón geográfico demuestran un crecimiento lento y habitualmente corresponden a un tumor benigno. Los tumores malignos tienen habitualmente un patrón moteado o permisivo. El patrón moteado se caracteriza por lesiones líticas únicas o múltiples, sin borde esclerótico y corresponde a un grado intermedio de crecimiento. En el patrón permisivo se aprecian áreas de destrucción ósea muy mal definidas, que a veces se acompañan de rotura de la cortical, lo que se corresponde con un proceso de rápido crecimiento. La presencia de despegamiento periostico y la existencia de una masa en partes blandas suele ser un signo de malignidad. Las lesiones también pueden ser oste-

oblásticas, en ocasiones corresponden a un tumor primario benigno y otras veces a uno maligno (osteosarcoma, Hodgkin, metástasis de mama o de próstata).

Los tumores pueden ser epifisarios, metafisarios o diafisarios. Pueden ser de localización predominantemente medular, cortical o yuxtacortical.

### **Resonancia magnética y tomografía computarizada**

La RM es la mejor técnica para evaluar las características morfológicas de la lesión debido a su capacidad para definir la lesión adecuadamente. La TC es más útil para valorar la extensión de la lesión y la enfermedad metastásica.

### **Estudio de extensión**

El estudio de extensión de las lesiones óseas se puede hacer mediante GO o mediante PET. La GO con tecnecio 99 permite valorar la extensión de las lesiones óseas, si se trata de una lesión única o múltiple. Sin embargo la GO puede tener falsos positivos, fundamentalmente debido a lesiones traumáticas previas. Actualmente se considera que la PET tiene ventajas importantes en la evaluación de posibles metástasis: se correlaciona con el grado de metabolismo celular, permite localizar

**TABLA 74-2**  
**Sistema de gradación de los tumores óseos**

Tumor primario (T)				
TX		El tumor primario no puede ser medido		
T0		No evidencia de tumor primario		
T1		Tumor ≤ 8 cm		
T2		Tumor > 8 cm		
T3		Tumores discontinuos		
Extensión a nódulos linfáticos (N)				
NX		Los nódulos linfáticos no pueden ser valorados		
N0		No metástasis en nódulos linfáticos		
N1		Metástasis en nódulos linfáticos		
Metástasis distales (M)				
M0		No metástasis distales		
M1		Metástasis distales		
M1a		Metástasis en pulmón		
M1b		Metástasis en otras localizaciones		
Grado histológico (G)				
GX		El grado histológico no puede ser medido		
G1		Bien diferenciado-bajo grado		
G2		Moderadamente diferenciado-bajo grado		
T2		Pobrementemente diferenciado-alto grado		
T3		Indiferenciado-alto grado		
Gradación de pronóstico				
Grado IA	T1	N0	M0	G1, 2 bajo grado, GX
Grado IB	T2	N0	M0	G1, 2 bajo grado, GX
	T3	N0	M0	G1, 2 bajo grado, GX
Grado IIA	T1	N0	M0	G3, 4 alto grado
Grado IIB	T2	N0	M0	G3, 4 alto grado
Grado III	T3	N0	M0	G3, 4 alto grado
Grado IVA	Cualquier T	N0	M1a	Cualquier G
Grado IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	Cualquier G
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier G

lesiones metastásicas fuera del tejido óseo y es más específica en las metástasis de pulmón y mama.

### Laboratorio

Los datos de laboratorio tienen escasa utilidad en el diagnóstico de los pacientes con tumores óseos. La elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) se puede apreciar en los pacientes con mieloma, linfoma, sarcoma de Ewing y, en ocasiones, en la enfermedad metastásica. La fosfatasa alcalina está elevada en los osteosarcomas (especialmente en los secundarios a la enfermedad de Paget) y en las metástasis osteoblásticas. En las metástasis de carcinoma de próstata se pueden detectar valores elevados de antígeno específico prostático. Se puede detectar una gammapatía monoclonal en los pacientes con mieloma múltiple.

### Histología

El diagnóstico definitivo se realiza mediante una biopsia ósea y su estudio histológico. Se debe realizar una biopsia si existe duda sobre el carácter benigno o maligno de la lesión, pero también si es necesario confirmar el diagnóstico antes de tomar una decisión terapéutica. Ante una posible metástasis,

la biopsia ósea permite no solo confirmar el diagnóstico, sino también conocer el tumor primario en algunos casos. La biopsia ósea puede realizarse a través de cirugía abierta, si bien en gran parte de los casos se puede realizar mediante una punción con aguja guiada mediante técnicas de imagen. La biopsia mediante punción con aguja generalmente puede hacerse con anestesia local. En el 90% de las metástasis y en torno al 80% de los tumores primarios se obtiene una muestra que permite el diagnóstico. La biopsia de lesiones escleróticas puede ser más difícil que la de las lesiones líticas. Las complicaciones de la técnica, como sangrado o infección, son infrecuentes. Puede existir más riesgo de complicaciones cuando la biopsia se realiza en la columna o cerca de grandes vasos o pulmón.

### Sistema de gradación de los tumores óseos malignos

Se han elaborado distintos sistemas de gradación que pretenden clasificar a un paciente con un tumor óseo maligno en un determinado estadio, con implicaciones pronósticas y de tratamiento. La clasificación del Comité Americano para el Cáncer (tabla 74.2) tiene en cuenta el tamaño del tumor pri-



mario (T), la extensión a nódulos linfáticos (N), las metástasis distales (M) y el grado histológico (G). Como la extensión a nódulos linfáticos es infrecuente en los tumores óseos se debe clasificar al paciente como N0 mientras que no se demuestre claramente afectación de los ganglios linfáticos.

## TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS BENIGNOS (tabla 74.1)

### Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido óseo

Dentro de los tumores benignos formadores de hueso, el osteoma osteoide se caracteriza por el dolor y una lesión radiolúcida (nidus) rodeada de un área radiodensa periférica que se suele localizar en metafisis de fémur, tibia y húmero. Es más frecuente en varones jóvenes y, a pesar de ser un tumor benigno, suele requerir cirugía. El osteoblastoma, menos frecuente, tiene unas características clínicas y radiológicas similares, si bien suele afectar al esqueleto axial.

### Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido cartilaginoso

El encondroma es asintomático y se diagnostica por la presencia de calcificaciones intralesionales. Se localiza habitualmente en manos. En ocasiones puede ocasionar fracturas patológicas. Existen síndromes que se caracterizan por múltiples condromas (enfermedad de Ollier y síndrome de Maffucci). El osteocondroma o exostosis ósea es el tumor óseo primario más frecuente, se localiza en la región metafisaria y es con frecuencia asintomático. Sin embargo, en ocasiones se aprecia una tumoración ósea que puede ocasionar compresión de estructuras adyacentes y precisar resección quirúrgica. Se han descrito casos de degeneración maligna. El condroblastoma se presenta como una lesión radiolúcida epifisaria y suele cursar con dolor. El fibroma condromixóide se presenta como una lesión radiolúcida en región metafisaria en adultos jóvenes, puede crecer y ser precisa su resección quirúrgica.

### Tumores óseos primarios benignos formadores de tejido fibroso y tumor de células gigantes

Entre los tumores benignos formadores de tejido fibroso destaca el fibroma no osificante (defecto fibroso cortical). Es frecuente y generalmente no produce síntomas. Puede complicarse con una fractura. Se ha descrito asociado a osteomalacia hipofosfatémica y a síndrome de Jaffe-Campanacci.

El tumor de células gigantes (osteoclastoma) es un tumor benigno pero localmente agresivo, que se caracteriza por grandes lesiones osteolíticas epifisarias. La presentación es el dolor con tumefacción. Hay una gran variabilidad en el grado de agresividad local. En muy raros casos se puede producir un proceso de malignización local (sarcoma sobre un tumor de células gigantes). También es posible el desarrollo de metástasis, con frecuencia en pulmón y generalmente de baja agresividad.

### Otros tumores óseos primarios benignos

El hemangioma es un tumor frecuente que generalmente se presenta en columna y más raramente en cráneo o huesos largos. Es típica la lesión en cuerpo vertebral como una imagen con refuerzo de la trabeculación. Habitualmente no da sintomatología y no suele requerir tratamiento. Otros tumores benignos (linfangioma, tumor glomus, hemangiopericitoma) de origen vascular son muy infrecuentes.

Tumores derivados de tejido adiposo (lipoma), muscular (leiomioma), neural (neurofibroma y neurilemoma) y otros (tabla 74.1) son muy infrecuentes y poco relevantes para los objetivos de este capítulo.

## TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS MALIGNOS

### Tumores óseos primarios malignos formadores de tejido óseo

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adultos jóvenes. El tratamiento con radioterapia o quimioterapia puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de un osteosarcoma. Determinadas enfermedades con base genética (síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Werner) predisponen al desarrollo de un osteosarcoma. En pacientes con más de 40 años es frecuente que se asocie a enfermedad de Paget. Se localiza en la metafisis y se presenta con una masa dolorosa que crece rápidamente. Dependiendo de sus características histológicas, los osteosarcomas se pueden clasificar en osteoblásticos, condroblásticos y fibroblásticos. Hay otros subtipos de osteosarcoma (telangiectásico, de células pequeñas, multifocal, histiocitoma maligno fibroso). Las formas de osteosarcoma no intramedulares (parosteal y periosteal) pueden tener mejor pronóstico. Los osteosarcomas extraóseos suelen ser secundarios a radiación previa. El tratamiento es quirúrgico. En pacientes con enfermedad localizada, la quimioterapia permite una supervivencia superior al 70% a los 5 años. En los pacientes con metástasis, el pronóstico es peor, si bien la supervivencia puede alcanzar el 50% en caso de metástasis pulmonares.

### Tumores óseos primarios malignos formadores de tejido cartilaginoso

El condrosarcoma está constituido por un grupo heterogéneo de tumores malignos. Generalmente se presenta en pacientes en la cuarta o quinta década de la vida y predomina en metafisis de fémur y en pelvis. La mayor parte de los condrosarcomas (90%) son tumores de bajo grado, con un crecimiento lento y poca capacidad metastásica. Se clasifican en: *a*) condrosarcoma central (75% de los casos) —que asienta en un 40% de los casos en un encondroma—; *b*) condrosarcoma periférico (10% de los casos) —que asienta en casi el 100% de los casos en un osteocondroma—; *c*) condrosarcoma periosteal (1%). Hay otras formas mucho más raras de condrosarcoma (mesenquimal, dediferenciado, de células claras, mixóide). En el osteosarcoma no

metastásico el tratamiento es quirúrgico. El osteosarcoma es radiorresistente y habitualmente el tratamiento con quimioterapia es ineficaz.

### Tumores óseos primarios malignos de origen hematopoyético

Los tumores malignos de origen hematopoyético constituyen un extenso y complejo grupo de enfermedades que son clasificadas por aspectos genéticos, histológicos y clínicos. El primer grupo está constituido por las neoplasias mieloides (leucemias mieloides agudas y crónicas y síndromes mielodisplásicos). El segundo grupo son las neoplasias linfoides (linfomas, leucemias linfocíticas y mieloma). El tercer grupo está constituido por las neoplasias histiocitodendríticas.

En los pacientes con leucemia se pueden observar lesiones óseas permiativas, que se manifiestan con dolor de localización mal definida. Es más frecuente la afectación ósea en los niños. Las alteraciones de laboratorio y la histología permiten el diagnóstico. Los pacientes con leucemia mieloide aguda pueden tener poliartritis o artralgias en el 5% de los casos y el 1% puede desarrollar un sarcoma mieloide con afectación ósea. En la leucemia de células T aguda, el 70% presenta hipercalemia y el 30% lesiones óseas líticas.

El mieloma múltiple es uno de los tumores óseos malignos más frecuentes, se presenta en pacientes con más frecuencia a partir de la quinta década de la vida y se caracteriza por múltiples lesiones óseas líticas con patrón permiativo (cráneo, columna vertebral y huesos largos), dolor, fracturas patológicas, afectación del estado general, anemia y la presencia de una gammapatía monoclonal (Ig 60%, IgA 20%, IgD 5%). Una forma infrecuente de mieloma son los pacientes con una banda monoclonal IgM (macroglobulinemia de Waldstrom). El tratamiento del mieloma es con quimioterapia, si bien en algunos casos precisa tratamiento local de alguna lesión ósea con radioterapia.

Los linfomas se pueden clasificar en linfoma de Hodgkin y no hodgkinianos. Más del 25% de los linfomas pueden tener enfermedad ósea. El tipo más frecuente es el linfoma no hodgkiniano, que agrupa un gran número de procesos y que se puede clasificar en linfomas de células B y de células T. La afectación ósea se caracteriza por lesiones osteolíticas permiativas y predomina en el esqueleto axial. El linfoma de Hodgkin constituye el 10% de los linfomas y se puede presentar como una enfermedad sistémica con fiebre, pérdida de peso e intensa sudoración. Las lesiones óseas predominan en columna, pelvis y región proximal de huesos largos. El linfoma óseo primario es infrecuente y se caracteriza por una lesión única de localización predominantemente axial y tiene respuesta a la quimioterapia.

### Otros tumores óseos primarios malignos

El sarcoma de Ewing forma parte de un grupo de tumores conocidos como "familia de tumores del sarcoma de Ewing", que incluye también el tumor maligno de células pequeñas de la región torácica (tumor de Askin), el sarcoma de

Ewing extraóseo y el sarcoma de Ewing atípico. Este grupo de tumores se caracteriza por una translocación que afecta al cromosoma 22. Se presenta entre la primera y la tercera décadas de la vida con dolor, tumefacción y afectación del estado general con fiebre y pérdida de peso, así como anemia y leucocitosis. En la radiología se observa una lesión ósea lítica con masa en partes blandas en localización diafisaria o metafisaria, de predominio en fémur, pelvis y esqueleto axial. La mayor parte de los pacientes desarrolla enfermedad metastásica. Con cirugía más quimioterapia se puede obtener una supervivencia a largo plazo superior al 70% en pacientes sin enfermedad metastásica. La quimioterapia se debe administrar antes y después del tratamiento quirúrgico, puesto que si bien solo se objetivan metástasis en el momento del diagnóstico en el 25% de los casos, hay evidencia de que se trata de una enfermedad con metástasis subclínicas en la mayor parte de los casos. En ocasiones se puede añadir radioterapia.

El fibrosarcoma es un tumor maligno muy infrecuente, de gran agresividad, localización metafisaria o epifisaria y presentación entre la tercera y sexta décadas de la vida. El liposarcoma, el leiomiomasarcoma, el angiosarcoma o el rabdomiosarcoma son tumores malignos muy raros.

## METÁSTASIS

Las metástasis son los tumores óseos malignos más frecuentes. Las metástasis óseas más frecuentes son secundarias a los carcinomas de mama, próstata, pulmón y tiroides. En la población femenina, lo más frecuente son las metástasis de mama y de útero. En la población masculina las de próstata, pulmón y vejiga. Las metástasis óseas en niños y jóvenes se deben, en la mayor parte de los casos, al sarcoma de Ewing, al neuroblastoma y al osteosarcoma. La diseminación hematógona es la vía más frecuente de extensión de los tumores malignos para dar metástasis óseas, si bien, en ocasiones, puede haber extensión linfática y raramente directa. Puede haber metástasis osteolíticas, que se caracterizan por destrucción del hueso, y osteoblásticas, en las que predomina la formación de nuevo hueso. Sin embargo, con frecuencia las metástasis son mixtas (líticas y blásticas). La mayor parte de las metástasis son osteolíticas. En el carcinoma de próstata se observan siempre metástasis osteoblásticas, así como en otros tumores más raros (carcinoma de pulmón de células pequeñas, linfoma de Hodgkin). Se suelen observar características mixtas en el carcinoma de mama y en los tumores gastrointestinales. En las metástasis óseas se observa, con frecuencia, reacción perióstica, rotura de la cortical y masa en partes blandas. Las metástasis óseas se localizan preferentemente en esqueleto axial (columna, pelvis, costillas y región proximal de fémur y húmero). Son muy raras en partes acras (manos o pies).

Las metástasis óseas pueden ser asintomáticas, si bien la manifestación clínica más frecuente es el dolor. A veces se puede observar una masa en partes blandas, fracturas patológicas y otras manifestaciones dependiendo de la localización.

En ocasiones se observa hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina y elevación de la VSG.

Ante la sospecha de metástasis ósea por la clínica o la radiología simple se debe confirmar mediante RM o TC y realizar un estudio de extensión mediante GO o PET. Se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsia, si bien el estudio histológico no siempre permite localizar el tumor primario. El tratamiento depende, en gran parte, del tumor primario, aunque la presencia de metástasis indica siempre que se trata de un tumor diseminado y de peor pronóstico. Las múltiples pautas de quimioterapia están dentro del campo de la oncología. La investigación de los mecanismos de resorción ósea en el proceso metastásico ha permitido demostrar que los bisfosfonatos intravenosos y el denosumab pueden ser tratamientos eficaces en el control de la evolución, manifestaciones clínicas y complicaciones de las metástasis óseas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, 7th. New York, Spring, 2010; 281.
- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA; Members of the Musculoskeletal Tumor Society. The hazards of the biopsy, revisited. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 656-63.
- Peterson JJ. F-18 FDG-PET for detection of osseous metastatic disease and staging, restaging, and monitoring response to therapy of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007; 11: 246-60.
- Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. En: Resnick D, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002: 3763-4128.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

J.A. ROMÁN IVORRA



## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## POLIARTRITIS CARCINOMA

## OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Patología y patogenia

Manifestaciones clínicas

## MIOSITIS

## VASCULITIS

## ERITROMELALGIA

## FASCITIS NODULAR PARANEOPLÁSICA

## POLICONDRITIS RECIDIVANTE

## REUMATISMO POSTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Se definen como síndromes paraneoplásicos a las alteraciones hormonales, bioquímicas o clínicas asociadas con una neoplasia maligna, pero no relacionadas directamente ni con la invasión de un cáncer ni de sus metástasis.

En el caso de los síndromes osteomusculares, parecen asociarse a las neoplasias malignas de diversas formas y en muchos casos es difícil definir claramente la relación causa-efecto, ya que:

1. Algunas enfermedades reumáticas se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia maligna.
  - Linfoma en el síndrome de Sjögren primario, artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico.
  - Epitelioma en lupus eritematoso sistémico.
  - Carcinoma alveolar de pulmón y adenocarcinoma de esófago en esclerosis sistémica.
  - Sarcoma osteogénico en la enfermedad ósea de Paget.
2. Enfermedades reumáticas que se observan con mayor frecuencia en presencia de neoplasia maligna: dermatomiositis.
3. Muchos medicamentos usados en reumatología se pueden asociar directa o indirectamente a un riesgo aumentado de desarrollo de neoplasia maligna.
  - Ciclofosfamida. Linfoma no hodgkiniano, leucemia, cáncer de vejiga, cáncer de piel.

- Azatioprina, metotrexato y ciclosporina A. Linfomas.
- Anti-TNF. Linfomas.

4. Algunos medicamentos usados frente a los tumores malignos pueden dar lugar a manifestaciones reumáticas: bleomicina, 5-fluoruracilo, tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas.
5. Existen cuadros claramente diferenciados que se comportan como verdadera enfermedad paraneoplásica: osteoartropatía hipertrófica, poliartritis carcinoma, etc.

Los síntomas paraneoplásicos, a menudo, comportan tan solo una relación indirecta con la masa tumoral y están presentes en el momento del diagnóstico de cáncer en un 10% de los pacientes. Sin embargo, un 50% de todos los pacientes con cáncer desarrollará un síndrome paraneoplásico a lo largo del curso de la enfermedad.

Un tercio de los síndromes paraneoplásicos será de naturaleza endocrina y el resto hematológica, reumática y/o neuromuscular.

Entre los síndromes reumáticos paraneoplásicos más frecuentes destacan la osteoartropatía hipertrófica, la poliartritis carcinoma, las miositis idiopáticas y las vasculitis (cuadro 75.1). Estos trastornos pueden coincidir o seguir al diagnóstico de tumor primario, pero pueden preceder al inicio del cáncer hasta en 2 años.

El curso clínico de un síndrome osteomuscular paraneoplásico es generalmente paralelo al del tumor primario, por lo

**CUADRO 75-1****Clasificación de los síndromes paraneoplásicos reumatológicos****Articular**

- Osteoartropatía hipertrófica
- Poliartritis carcinoma
- Artritis amiloidea
- Gota secundaria

**Muscular**

- Dermatomiositis y polimiositis
- Síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert

**Cutáneo**

- Fascitis nodular paraneoplásica
- Paniculitis con artritis
- Fascitis eosinofílica

**Vascular**

- Vasculitis paraneoplásica
- Eritromelalgia

**Miscelánea**

- Policondritis recidivante
- Reticulohistiocitosis multicéntrica

que el tratamiento radical de la neoplasia primaria llevará, aunque no siempre, a la regresión del síndrome paraneoplásico. La recurrencia del tumor puede llevar a la reaparición de los síntomas paraneoplásicos.

Los síndromes paraneoplásicos pueden confundirse con enfermedad metastásica llevando a tratamientos inadecuados, y al revés, con lo que se producen retrasos terapéuticos.

Los síndromes reumáticos paraneoplásicos deberán ser diferenciados de:

- Invasión directa de las articulaciones por el tumor: artritis carcinomatosa metastásica, artritis leucémica, artritis linfomatosa y artritis mielomatosa.
- Tumores que se desarrollan en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica: linfoma secundario a síndrome de Sjögren.
- Tumores como una complicación de un tratamiento para enfermedades reumáticas: síndromes mielodisplásicos tras ciclofosfamida.

**POLIARTRITIS CARCINOMA**

Es una poliartritis seronegativa que anuncia la presencia de un tumor maligno. Su presentación es variable, pero se caracteriza por algunos rasgos que sugieren la posibilidad de un tumor subyacente y que la diferencian de la AR. Estos incluyen: inicio tardío de la enfermedad, inicio explosivo de una oligo o poliartritis asimétrica, de predominio en articulaciones de los miembros inferiores, respetan las muñecas y las articulaciones de las manos, ausencia de erosiones, de deformidades, de factor reumatoide, de nódulos o de historia familiar de AR. En muy raras ocasiones es simétrica, pareciéndose a una AR.

La relación temporal entre el comienzo de la poliartritis carcinoma y el diagnóstico del tumor suele ser inferior a 1 año.

La artritis ocurre típicamente en mujeres con cáncer de mama y en varones con cáncer de pulmón. El derrame articular suele ser ligeramente inflamatorio y la velocidad de sedimentación globular suele estar elevada. La anatomía patológica y los estudios radiológicos no muestran alteraciones características.

Los mecanismos de producción de la poliartritis carcinoma incluyen: sinovitis mediada por inmunocomplejos, reacción cruzada entre determinantes antigénicos de la sinovial y tejido neoplásico y una anomalía en la inmunidad mediada por células que lleva a la expresión simultánea de la neoplasia y de la enfermedad reumática. La mayor evidencia de que la poliartritis carcinoma es un verdadero trastorno paraneoplásico es la frecuente resolución de la artritis tras la resección de la neoplasia y su reaparición con la recurrencia del cáncer. La poliartritis carcinoma puede responder a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y a infiltraciones intraarticulares con corticoides.

**OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA**

La osteoartropatía hipertrófica (OAH), también conocida como “acropaquias”, es un síndrome que se caracteriza por una proliferación excesiva de piel y hueso en las partes más acras de las extremidades. Su carácter más típico es la deformidad en “bulbo de la punta de los dedos”, conocida como “dedos en palillo de tambor o hipocratismo digital”. En estadios más avanzados se observa proliferación perióstica de los huesos tubulares y derrames sinoviales.

Si bien las causas son múltiples (cuadro 75.2), las más frecuentes son enfermedades localizadas en el tórax. Existen formas primarias más frecuentes en los varones y con una clara predisposición familiar.

**Patología y patogenia**

Las acropaquias se desarrollan por el edema y un depósito excesivo de colágeno, la activación de las células endoteliales y la hiperplasia vascular. En los huesos tubulares hay hiperplasia vascular con proliferación de capas de periostio. La patogenia de la OAH debe aunar un solo mecanismo con diferentes enfermedades y, para ello, el mejor modelo para explicarlo serían las enfermedades cardíacas cianóticas, ya que todos los pacientes con estos problemas desarrollarán acropaquias y más de un tercio desarrollará una OAH completa. Estos pacientes tienen macrotrombocitos circulantes. Los megacariocitos se rompen en el lecho vascular pulmonar y en estos pacientes con *shunts* derecha-izquierda, grandes fragmentos de plaquetas acceden directamente a la circulación sistémica y alcanzan los lugares más distales de la circulación; allí interactúan con las células endoteliales y liberan factores de crecimiento e inducen la formación de acropaquias. Se han detectado aumentos de valores de factor de von Willebrand.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) puede estar implicado en la patogenia de la OAH, ya que este factor de crecimiento es un potente estímulo angiogénico y un agente de diferenciación osteoblástica, producido por plaquetas e inducido por la hipoxia. Varios cánceres producen VEGF.

**CUADRO 75-2****Clasificación etiológica de la osteoartropatía hipertrófica**

1. **Primaria**
2. **Secundaria**
  - Pulmonar
    - Fibrosis quística
    - Fibrosis pulmonar
    - Infecciones crónicas
    - Cáncer primario o metastásico
    - Fístulas arteriovenosas
    - Mesotelioma
  - Cardíaco
    - Enfermedades congénitas cianóticas
    - Endocarditis infecciosa
  - Hepático
    - Cirrosis
    - Carcinoma
  - Intestinal
    - Enfermedad de Crohn
    - Colitis ulcerosa
    - Infecciones crónicas
    - Abuso de laxantes
    - Poliposis
    - Tumores malignos
  - Mediastínico
    - Carcinoma de esófago
    - Timoma
    - Acalasia
  - Miscelánea
    - Enfermedad de Graves
    - Talasemia
    - Síndrome POEMS
    - Otros tumores

POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, *skin*.

Personas con OAH primaria y las formas asociadas a cáncer de pulmón tienen valores elevados de VEGF en sangre. Estudios inmunohistoquímicos muestran aumento de depósito de VEGF en el seno de las acropaquias. Enfermedades como la endocarditis infecciosa, la enfermedad de Graves o el mesotelioma llevan a acropaquias porque tienen una prominente implicación de las células endoteliales.

### Manifestaciones clínicas

Muchas personas están asintomáticas y no se dan cuenta de la deformidad de sus dedos. Otros, sobre todo los que tienen tumores pulmonares, sufren dolor óseo incapacitante, el cual se localiza en el interior de las piernas. El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos en la exploración física y radiológica. Son típicas las “uñas en vidrio de reloj” y una palpación dura del lecho ungueal (fig. 75.1). Si la suma de los 10 índices digitales (perímetro digital a nivel del lecho ungueal/perímetro a nivel de interfalángica distal) es superior a 10 diremos que existen acropaquias. El engrosamiento óseo puede ser visto en los huesos subcutáneos a nivel del tobillo y de la muñeca. Estas áreas pueden ser dolorosas a la palpación. El líquido sinovial de las articulaciones vecinas a los huesos



**FIGURA 75-1** ■ Acropaquias-hipocratismo digital. Imagen propiedad del Dr. José A. Román Ivorra.

afectados no suele tener un recuento celular superior a 1.000 leucocitos, lo que traduce la naturaleza no inflamatoria y, por tanto, secundaria a la periostosis adyacente.

En la enfermedad de Graves predomina la periostosis de los huesos tubulares de las manos y de los pies + acropaquias + exoftalmos + mixedema pretibial.

Las formas primarias de OAH presentan un engrosamiento cutáneo generalizado denominado “paquiderma”; además presentan hiperhidrosis, seborrea o acné.

El diagnóstico se basa en la presencia de acropaquias y periostosis de huesos tubulares. Una vez diagnosticada una OAH se deberá realizar una búsqueda de las enfermedades que la pueden provocar.

El tratamiento será el de la enfermedad que la provoca, pero en casos de OAH muy dolorosa se han comunicado buenos resultados con AINE y con pamidronato (los bisfosfonatos son potentes inhibidores del VEGF).

### MIOSITIS

Es clásica la descripción de un aumento de riesgo de cáncer en pacientes que presentan tanto polimiositis como dermatomiositis, fundamentalmente en aquellos con dermatomiositis.

En una serie de 618 pacientes con dermatomiositis se identificó cáncer en 198, de estos el 59% desarrolló el cáncer después del diagnóstico de dermatomiositis. Los cánceres más frecuentes fueron: ovario, pulmón, páncreas, estómago, colorrectal y linfoma no hodgkiniano. En esta serie también hubo casos de cáncer asociados a polimiositis y a dermatomiositis amiopática.

En las miositis, el riesgo de desarrollar cáncer es, sobre todo, durante los 3 primeros años tras el diagnóstico de miositis, pero este riesgo no desaparece, continúa.

Solicitar de forma rutinaria valores en sangre del marcador CA-125 puede ser útil en mujeres con dermatomiositis. La presencia de miositis asociada a conectivopatías, o con fibrosis pulmonar, o con autoanticuerpos específicos disminuye la probabilidad de desarrollar cáncer.

Una búsqueda de cáncer en pacientes de alto riesgo puede aumentar la detección precoz y reducir la mortalidad. Una cuidadosa historia, junto con un examen físico y una analítica rutinaria serían exploraciones imprescindibles. La realización de una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, de una colonoscopia y de unas mamografías, es algo que se debe valorar en este contexto de alto riesgo de cáncer.

## VASCULITIS

La vasculitis asociada con neoplasias malignas es infrecuente, se ha descrito en solo el 8% de pacientes con cáncer. Esta asociación es más alta a trastornos linfomieloproliferativos que a tumores sólidos y suele preceder a la neoplasia maligna.

El proceso vasculítico suele afectar a vasos de pequeño calibre y cutáneos, rara vez afecta a órganos.

Suele responder poco al tratamiento convencional de la vasculitis y a la quimioterapia antineoplásica.

## ERITROMELALGIA

Se trata de pacientes con dolor intenso y eritema de palmas y plantas. Los síntomas suelen exacerbarse al colocar las extremidades en declive, caminar o exponerlas a temperaturas elevadas y pueden mejorar parcialmente levantando o enfriando la extremidad.

Este trastorno puede ser idiopático (60%) o secundario a policitemia vera o trombocitemia esencial.

Responde muy bien a dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

## FASCITIS NODULAR PARANEOPLÁSICA

Se trata de una poliartritis simétrica, fundamentalmente de las metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, pero también de los codos, muñecas, rodillas, tobillos y pies. Se acompaña de fibrosis de la fascia palmar con un curso rápidamente progresivo, que conduce a contracturas en flexión de los dedos.

Se ha descrito en carcinoma de ovario, mama, estómago y páncreas.

Los glucocorticoides y la quimioterapia no parecen producir ninguna mejoría.

## POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante (episodios de inflamación y destrucción del cartílago) se debería considerar una manifestación paraneoplásica de los síndromes mielodisplásicos. Habitualmente suelen ser varones de edades entre 60 y 70 años.

## REUMATISMO POSTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Es un síndrome de etiología desconocida, que se caracteriza por una artropatía no inflamatoria, autolimitada y migratoria. Suele consistir en mialgias, rigidez, artralgias migratorias de manos, pies, rodillas y tobillos, y ocurre en pacientes con carcinoma de mama, ovario o linfoma no hodgkiniano entre 1-3 meses después del tratamiento con ciclofosfamida, 5-fluoruracilo, metotrexato o tamoxifeno.

Actualmente se ha descrito un síndrome asociado al uso de inhibidores de la aromataza en el cáncer de mama (anastrozol, letrozol y exemestano), que consiste en osteoporosis con fracturas, artralgias y artritis en hasta el 61% de las mujeres tratadas, y hasta un 20% de la población tiene que dejar el tratamiento debido a dichos síntomas. El cuadro consiste en rigidez matutina y dolor de manos, rodillas, caderas región lumbar y hombros. La rigidez de los dedos de las manos con dedos en gatillo y síndrome del túnel del carpo se comunica frecuentemente. La etiología parece estar relacionada con la deprivación estrogénica.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Chakravarty EF, Genovese MC. Síndromes musculoesqueléticos en las neoplasias malignas. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editores. *Kelley Tratado de Reumatología*. Madrid, Elsevier, 2006; 1769-86.
- Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Research* 2011; 13: 205-15.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
- Martínez-Lanvin M. Less common arthropathies. Hypertrophic Osteoarthropathy. En: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. New York, Springer, 2008; 504-8.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic Syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 43-55.

## TUMORES ARTICULARES

M. CASTAÑO SÁNCHEZ

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## NEOPLASIAS ARTICULARES BENIGNAS

Lipomas sinoviales

Hemangiomas sinoviales

Fibroma de la vaina tendinosa

Condromatosis sinovial

Condroma de las vainas tendinosas y estructuras

periarticulares

Sinovitis vellonodular

## NEOPLASIAS ARTICULARES MALIGNAS

Tumores articulares malignos primarios

Tumores articulares malignos secundarios

## LESIONES NO NEOPLÁSICAS

Quistes sinoviales

Gangliones

Cuerpos libres articulares

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

Las articulaciones se ven afectadas en pocas ocasiones por neoplasias, ya sean benignas o malignas. Sin embargo, sí es frecuente la aparición de lesiones pseudotumorales como quistes sinoviales, gangliones y cuerpos libres intraarticulares.

Los tumores articulares se pueden clasificar en neoplasias primarias y neoplasias secundarias, que invaden la articulación desde estructuras adyacentes como el hueso o las partes blandas periarticulares, o desde lugares más lejanos por vía hematógena (cuadro 76.1).

Las neoplasias articulares primarias se suelen originar en la membrana sinovial y la mayoría de ellas tienen un carácter benigno.

## NEOPLASIAS ARTICULARES BENIGNAS

## Lipomas sinoviales

Se han descrito en las articulaciones de la rodilla y tobillo y en las vainas sinoviales de los tendones de las manos, tobillos y pies. Son poco frecuentes y pueden ser pediculados o sésiles. El lipoma está compuesto por lóbulos de adipocitos maduros agrupados en una cápsula fibrosa fina. Los lipomas

## CUADRO 76-1

## Tumores articulares

## Benignos

1. Lipoma
  - Lipoma arborescente
2. Hemangioma
3. Fibroma de la vaina tendinosa
4. Condromatosis sinovial
5. Condroma de las vainas tendinosas
6. Sinovitis vellonodular
  - Sinovitis vellonodular pigmentada
  - Sinovitis vellonodular pigmentada maligna
  - Sinovitis nodular localizada
  - Tenosinovitis nodular localizada

## Malignos

1. Primarios
  - Condrosarcoma sinovial
  - Sarcoma sinovial
    - Monofásico de células fusiformes
    - Monofásico de células epitelioides
    - Bifásico
2. Secundarios
  - Sarcomas óseos
  - Carcinoma metastásico
  - Enfermedad linfoproliferativa maligna



pediculados pueden dar dolor si sufren isquemia por torsión. De todos los lipomas articulares, el más frecuente es el lipoma arborescente.

### **Lipoma arborescente**

Es conocido también como proliferación lipomatosa vellosa de la membrana sinovial y se caracteriza por una proliferación difusa de la grasa subsinovial, que impronta en la sinovial superficial dando lugar a vellosidades o papilas. Se desconoce con seguridad si esta proliferación es neoplásica o secundaria a un proceso reactivo o hiperplásico. Suele afectar unilateralmente al compartimento suprarrotuliano de la rodilla, si bien a veces se ha observado en tobillo, cadera o muñeca y raras veces es bilateral. Aparece en varones de mediana edad y el cuadro clínico consiste en dolor, inflamación e impotencia funcional, a veces de muy larga evolución, por lo que el diagnóstico puede retrasarse incluso años.

Las radiografías simples pueden mostrar el típico relleno articular y cambios artrósicos. En la artrografía aparecen defectos de llenado lobulados. La ecografía muestra una hipertrofia de la sinovial en forma de vellosidades sinoviales y en la resonancia magnética (RM) se ve una masa lobulada de densidad grasa.

Desde el punto de vista histológico se observan capas de adipocitos maduros e infiltrado inflamatorio, junto con vasos y septos fibrosos, todo ello recubierto de varias capas de células sinoviales.

Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la sinovitis vellonodular pigmentada, la condromatosis sinovial y la enfermedad de Hoffa.

El tratamiento consiste en la realización de una sinovectomía quirúrgica, ya sea mediante artroscopia o por cirugía abierta.

### **Hemangiomas sinoviales**

Son lesiones vasculares benignas muy raras, de estructura semejante a los vasos sanguíneos normales. Pueden ser localizados o difusos, según su crecimiento y su localización, intraarticulares, yuxtaarticulares o mixtos.

Aparecen en la infancia o juventud y dan lugar a dolor y tumefacción articular unilateral intermitente, limitación de la movilidad, e incluso bloqueo articular y hemartrosis tras traumatismos leves. La articulación suele disminuir de tamaño cuando se eleva lo suficiente para drenar la sangre de la lesión. Afecta sobre todo a la rodilla, si bien se han visto casos en codo, tobillo, articulaciones tarsometatarsianas y en las vainas tendinosas de tobillo y muñeca. Una rara complicación de los hemangiomas sinoviales es la artritis destructiva secundaria y el síndrome de Kasabach-Merritt.

A la exploración física, la articulación está empastada y a veces se ven hemangiomas cutáneos en la vecindad. La artrocentesis nos da un líquido hemático. La RM muestra una masa hipointensa en la secuencia potenciada en T1 e hiperintensa en T2.

Microscópicamente, el hemangioma tiene aspecto cavernoso con vasos dilatados. La sinovial está edematosa y de color rojo o marrón y contiene vasos tortuosos.

El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica, que suele ser curativa en los casos localizados, no así en los difusos.

### **Fibroma de la vaina tendinosa**

Tumoración benigna muy poco frecuente que es muy similar, desde el punto de vista clínico, al tumor de células gigantes, pero morfológicamente distinta. Aparece en las vainas de los tendones flexores de manos y dedos (sobre todo en el pulgar). Más rara aún es la aparición en rodilla, tobillo o codo. Se da más en varones de edad media, que presentan una masa de crecimiento lento, generalmente indolora, y que, a veces, se desencadena tras un traumatismo. Tanto la ecografía como la RM muestran una masa sólida de partes blandas.

Macroscópicamente, el tumor es ovalado, encapsulado y adherido al tendón o a su vaina. Al microscopio, el fibroma es multilobular y está formado por fibroblastos fusiformes y estrellados y abundantes fascículos de colágeno. El tratamiento indicado es la extirpación quirúrgica y puede recidivar hasta en un 20% de casos.

### **Condromatosis sinovial**

Entidad poco frecuente que se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos de cartílago hialino en el tejido conjuntivo subsinovial. Si estos nódulos se osifican se denomina encondromatosis sinovial. Es un cuadro benigno que no metastatiza.

La edad de aparición es variable (40-60 años) y es el doble de frecuente en varones que en mujeres. Las mujeres tienden a padecer esta enfermedad en la articulación temporomandibular. Más del 50% de los casos aparecen en la rodilla, si bien puede afectar también a cadera, codo, hombro, tobillo y raramente a manos, pies o articulación temporomandibular. Si los nódulos aparecen en la sinovial de las bolsas serosas, tendones o ligamentos, se denomina condromatosis sinovial extraarticular. Los síntomas consisten en dolor, inflamación, rigidez, crepitación, chasquidos y, en ocasiones, bloqueo.

Los hallazgos radiográficos dependen de la existencia de calcificación de los nódulos cartilaginosos y de si condicionan erosiones en los huesos adyacentes (10%). Hasta en un 30% de casos puede no verse calcificaciones en las radiografías. En la RM los nódulos son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la osteocondritis disecante, la artrosis con cuerpos libres intraarticulares, las artropatías hemopáticas, la condrocalcinosis y los tumores sinoviales.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la condromatosis sinovial se caracteriza por el engrosamiento de la sinovial, que contiene multitud de nódulos cartilaginosos, duros, firmes y opalescentes, que improntan en la superficie dando un aspecto adoquinado. Estos nódulos tienen un tamaño < 5 cm y frecuentemente se sueltan de la sinovial dando lugar a cuerpos libres, que pueden contarse por centenas. La sinovial adyacente al cartílago puede mostrar cambios reactivos como edema, hiperemia o vellosidades.

El cartílago se desarrolla en el tejido conjuntivo subsinovial y las células mesenquimales dan lugar a condrocitos que pro-

ducen matriz hialina. En algunos casos, el cartílago puede ser hiper celular y los condrocitos pueden ser binucleados, grandes e hiper cromáticos como en el condrosarcoma. Sin embargo se ha demostrado que, a pesar de las atipias, se comportan de forma benigna.

El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica de la membrana sinovial afectada y de todos los cuerpos libres. El pronóstico es bueno, si bien puede haber recidivas si la sinovectomía es incompleta, sobre todo en casos de afectación difusa. La condromatosis sinovial raramente se maligniza, pero se ha observado que hasta en un 5% de casos puede transformarse en un condrosarcoma.

### Condroma de las vainas tendinosas y estructuras periarticulares

Es un neoplasia benigna, que no metastatiza, que se origina en la vaina de los tendones flexores de las extremidades distales y es 3 veces más frecuente en manos que en pies, tanto de mujeres como de varones, en la segunda-tercera décadas de la vida. Se caracteriza por la aparición de una masa dura e indolora, de crecimiento lento. Radiográficamente aparece como una masa de partes blandas, bien delimitada, que puede contener calcificaciones puntiformes o anulares. Microscópicamente son tumores de cartílago hialino, ovalados, solitarios, de color blancoazulado, bien delimitados y de 1-2 cm. El cartílago puede ser celular y los condrocitos pueden tener atipias, que suelen confundirse con el condrosarcoma. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica y es muy raro que recidiven.

Es poco frecuente que los condromas de partes blandas se localicen en estructuras periarticulares, pero cuando lo hacen se localizan en la región infrarrotuliana anterior de la rodilla, donde pueden alcanzar un tamaño grande y dificultar el movimiento.

### Sinovitis vellonodular

La sinovitis vellonodular engloba un grupo de tumores benignos que afectan al revestimiento sinovial de las articulaciones, las vainas tendinosas y las bolsas sinoviales. A este grupo pertenecen la sinovitis vellonodular pigmentada, la sinovitis localizada o nodular, la tenosinovitis nodular localizada y la bursitis nodular localizada. Las variantes difusas suelen ser más agresivas y pueden invadir el hueso, la cápsula, los tendones y las partes blandas adyacentes, pero no metastatizan.

Desde el punto de vista histológico, todas estas entidades tienen en común la abundante proliferación de las células del revestimiento sinovial, que pueden extenderse a la superficie sinovial e invadir el tejido conjuntivo, con la consiguiente expansión del compartimiento subsinovial dando lugar a vellosidades y extensiones digitiformes, que a veces pueden confluir y formar nódulos. Todo este proceso puede estar localizado o afectar de forma difusa a toda la sinovial.

### Sinovitis vellonodular pigmentada

Afecta de forma difusa al revestimiento sinovial de una articulación o de una vaina tendinosa. También se la conoce como xantoma sinovial, histiocitoma fibroso benigno, fibroendote-

lioma o endoteliooma sinovial o tumor de células gigantes xantomatoso. Cuando este cuadro solo afecta de forma localizada a la sinovial, en forma de nódulo solitario, se la denomina sinovitis nodular localizada.

Aparece sobre todo en adultos jóvenes, con distribución similar en ambos sexos. La localización más frecuente es la rodilla (80%), seguida de la cadera, tobillo, pie, codo y vainas tendinosas de los dedos de la mano y, en menor medida, de los pies. Muy raramente pueden afectarse palmas y plantas, articulación temporomandibular, elementos posteriores de la columna vertebral y bursas (poplítea, ileopectínea o anserina). Prácticamente, en todos los casos, esta enfermedad es monoarticular. Puede afectarse el hueso subyacente, sobre todo en la cadera.

La sintomatología consiste en dolor, rigidez e inflamación intermitente, que cursa en brotes, con una progresión lenta a lo largo de años. El líquido sinovial suele ser hemático y de características mecánicas o levemente inflamatorio.

En las radiografías simples puede verse aumento de partes blandas, erosiones yuxtacorticales y quistes subcondrales, si hay afectación ósea. El estudio de extensión de la lesión se hace con la RM, en la que se observa hipertrofia sinovial, derrame y la presencia de hemosiderina.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con la tuberculosis, la hemofilia (ambas asociadas con mayor destrucción articular), la condromatosis sinovial y la artritis reumatoide.

La anatomía patológica de esta enfermedad muestra una sinovial de color marrón oscuro con aspecto de alfombra, con masas enmarañadas de vellosidades y pliegues sinoviales, junto con nódulos pediculados o sésiles. Este tejido marrónáceo invade en profundidad las estructuras subsinoviales, la cápsula articular, los vasos, los nervios e incluso, a veces, las vainas tendinosas. En el estudio microscópico destaca una hiperplasia de células sinoviales con proliferación superficial junto con invasión subsinovial por masas de células redondeadas o poligonales, entre las que hay células gigantes multinucleadas, macrófagos cargados de hemosiderina y fibroblastos. Puede haber también hemosiderina entre las células, al igual que focos hemorrágicos y colecciones de macrófagos esponjosos (células xantomatosas).

El tratamiento incluye la sinovectomía radiactiva y/o quirúrgica amplia, la radioterapia externa o intraarticular y, en casos más graves, la artrodesis y la artroplastia. A pesar de todo, la tasa de recidivas es alta y puede llegar hasta casi el 50%.

### Sinovitis vellonodular pigmentada maligna

Es una variante muy rara, con muy pocos casos descritos, que afecta sobre todo a la rodilla de pacientes con una sinovitis vellonodular aparentemente benigna. Su comportamiento es muy agresivo y el 50% de los pacientes mueren por metástasis.

### Sinovitis nodular localizada

También conocida como sinovioma benigno de células gigantes o simplemente sinovioma benigno, es una sinovitis

vellonodular pigmentada que afecta a una pequeña zona de la sinovial. Similar desde el punto de vista histológico a la sinovitis vellonodular pigmentada, pero con ausencia o muy escaso número de vellosidades sinoviales. Suele tratarse de un nódulo único unilateral, pediculado, sésil o lobulado, de entre 1 y 8 cm, que aparece en la rodilla (entre el menisco y la cápsula o en la fosa intercondílea), tanto de varones como de mujeres. Cursa con menor dolor y rigidez, pero con mayor bloqueo articular. No suele afectar al hueso. El derrame articular es frecuente y el líquido puede ser hemático, aunque no siempre.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica y suele ser curativo.

#### **Tenosinovitis nodular localizada**

Denominada también tumor de células gigantes o fibroxantoma de las vainas tendinosas, aparece en las vainas de la mano (es el tumor de partes blandas más frecuente en la mano) y muñeca, y en menor medida en tobillo y pie. El dedo que más se afecta es el índice en su vaina flexora, seguido del dedo medio. Se observa el doble de casos en mujeres de entre 30 y 50 años. Aparece una masa indolora, móvil, de crecimiento lento, que está adherida al tendón flexor. No se maligniza ni da metástasis. El tratamiento es la extirpación quirúrgica.

## **NEOPLASIAS ARTICULARES MALIGNAS**

Las neoplasias articulares malignas son muy poco frecuentes y pueden ser primarias y secundarias. Los tumores primarios son casi siempre sarcomas, que se originan en la sinovial de articulaciones grandes. En su mayor parte se trata de condrosarcomas o sarcomas sinoviales, y rara vez aparecen angiosarcomas o histiocitoma fibroso maligno. Los tumores secundarios más frecuentes son osteosarcomas, que se extienden desde huesos vecinos o sarcomas de partes blandas. Las metástasis sinoviales son raras, aunque puede haber afectación sinovial por carcinomas o linfomas.

### **Tumores articulares malignos primarios**

#### **Condrosarcoma sinovial**

La aparición de un condrosarcoma originado en la sinovial es muy raro y hay descritos muy pocos casos. En casi un 50% de los ellos, el condrosarcoma está asociado con una condromatosis sinovial previa. Suele darse en pacientes de 50-60 años de edad, sin diferencias en cuanto al sexo. El paciente presenta una tumoración de crecimiento lento en la articulación que produce dolor, rigidez e impotencia funcional. La localización más frecuente es la rodilla y es mucho más rara la aparición en cadera, codo o tobillo.

En la radiografía simple se observa un aumento de partes blandas periarticulares, que puede acompañarse de calcificaciones, generalmente irregulares y densas.

El condrosarcoma está formado por sinovial muy engrosada con multitud de nódulos de cartílago hialino, muchos de

los cuales se encuentran como cuerpos libres articulares. En ocasiones, este tumor puede extenderse al hueso y a las partes blandas. En el estudio anatomopatológico se observa cartílago hialino con características de malignidad como condrocitos atípicos, cambios mixoides y necrosis.

El tratamiento del condrosarcoma es quirúrgico. Si la exéresis no es completa, el índice de recidiva es alto. Se usa quimioterapia en caso de tumores de alto grado o metástasis (30% de casos), que suelen ser pulmonares.

#### **Sarcoma sinovial**

También denominado sinoviosarcoma, supone el 10% de todos los sarcomas de partes blandas y suele originarse en tejidos periarticulares y no en la propia articulación, a la que posteriormente invade. Se da en adolescentes y adultos jóvenes, con similar distribución entre varones y mujeres, y se localiza en las extremidades inferiores como una masa ovalada, sobre todo en el hueso poplíteo y pie, si bien puede aparecer cercano a muchas otras articulaciones (codo, mano, cabeza y cuello, etc.). En cuanto a la clínica destaca la aparición de una masa palpable, profunda, de crecimiento muy lento y dolorosa, solo en la mitad de los casos, lo que puede llevar a un retardo diagnóstico de varios años. En la rodilla puede simular un quiste poplíteo.

El estudio radiográfico muestra una masa redondeada u ovalada de partes blandas, con calcificaciones focales o difusas en casi la mitad de los casos y, a veces, reacción perióstica, siendo muy rara la invasión ósea. La técnica de elección es la RM, que muestra una masa de aspecto homogéneo con zonas hemorrágicas. La tomografía computarizada nos ayuda a valorar la afectación ósea y la extensión del tumor.

Desde el punto de vista patológico, el sarcoma sinovial se divide en 3 tipos:

- Sarcoma sinovial monofásico de células fusiformes.
- Sarcoma sinovial monofásico de células epitelioides.
- Sarcoma sinovial bifásico.

El más frecuente es el bifásico, en el que aparecen 2 poblaciones de células neoplásicas diferentes, células epitelioides, que pueden ser cuboidales o columnares, y células fusiformes (las más abundantes), que se organizan en un patrón “en espina de pescado”.

El tratamiento debe ser agresivo combinando cirugía, radioterapia y quimioterapia, ya que la tasa de recidiva local es muy alta y la aparición de metástasis pulmonares y óseas es también muy frecuente.

### **Tumores articulares malignos secundarios**

#### **Sarcomas óseos primarios**

Tanto el osteosarcoma como el condrosarcoma raramente afectan a la sinovial ni a la cápsula articular, por lo que la articulación suele estar respetada hasta estadios avanzados. Pero cuando afectan a la articulación producen una reacción sinovial, que puede simular una artritis.

### **Carcinoma metastásico**

Es muy raro que afecte a la articulación y cuando esto se produce, el tumor primario está localizado en pulmón, mama o colon y la metástasis aparece sobre todo en la rodilla y se manifiesta por la presencia de derrame articular hemorrágico de repetición.

### **Enfermedad linfoproliferativa maligna**

La leucemia, el linfoma y el mieloma pueden afectar a la sinovial y dar síntomas articulares, como artralgiás o artritis. La leucemia puede infiltrar el tejido sinovial dando lugar a una artritis que suele ser aguda, oligoarticular, asimétrica y migratoria. Puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la leucemia e incluso ser el síntoma inicial de la enfermedad. Afecta a grandes articulaciones, sobre todo a las rodillas. El diagnóstico se realiza mediante biopsia sinovial.

## **LESIONES NO NEOPLÁSICAS**

### **Quistes sinoviales**

No son verdaderos quistes, ya que no tienen revestimiento epitelial. Son bastante frecuentes y se forman por continuación o herniación del revestimiento sinovial de una articulación hacia los tejidos periarticulares contiguos. Se relacionan con diversas situaciones como artrosis, artritis reumatoide, artritis microcristalinas, etc. Pueden aparecer en cualquier articulación como en hombro, cadera y columna, pero su ubicación más frecuente es el hueco poplíteo, donde se le denomina quiste de Baker.

El tamaño de los quistes sinoviales depende de la cantidad de líquido que acumulen en su interior, llegando a veces hasta los 8-10 cm. Debido al "efecto masa" que producen dan lugar a dolor, tumefacción, limitación de la movilidad e incluso síntomas compresivos vasculares y nerviosos. A veces pueden infectarse o romperse, y en el caso del quiste poplíteo dar lugar a un cuadro de seudotromboflebitis debido a la reacción inflamatoria secundaria a su rotura. Actualmente, el diagnóstico se establece con la ecografía, que nos permite realizar la punción ecodirigida del quiste.

### **Gangliones**

Los gangliones carecen de revestimiento superficial y no se comunican con la articulación. Su etiología y patogenia son aún desconocidas, pero se cree que se desarrollan a partir de una degeneración mucoide quística periarticular. Su aparición se asocia con trabajos repetitivos, traumatismos y artritis. Se localizan fundamentalmente en la cara dorsal y palmar de las muñecas, dedos de las manos y en el dorso de los pies. Son masas firmes de crecimiento lento, asintomáticas casi siempre, salvo que compriman estructuras vecinas o reciban traumatismos. Están llenos de líquido gelatinoso y espeso, tienen paredes finas y pueden estar lobulados. El tratamiento consiste en aspiración e infiltración de corticoides o bien la extirpación quirúrgica.

### **Cuerpos libres articulares**

También llamados ratones articulares, los cuerpos libres son las lesiones seudotumorales articulares más frecuentes y se caracterizan por ser estructuras que flotan en el interior de la cavidad articular. Pueden ser de naturaleza endógena, como fragmentos de hueso, menisco o cartílago desprendidos, o exógena, como cuerpos extraños o restos de material quirúrgico. Clínicamente pueden producir dolor, tumefacción, limitación de la movilidad articular e incluso bloqueos. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica.

### **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Adelani MA, Benign RM. Synovial disorders. *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16: 268-75.
- Nielsen G, Rosenberg AE. Tumor and diseases of the joint. *Semin Diagn Pathol* 2011; 28: 37-52.
- Ottaviani S, Ayrál X, Dougados M, Gossec L. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 539-46.
- Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD. Tumors and tumor-like lesions on bone: imaging and pathology of specific lesions. En: Resnick, *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia, WB Saunders, 2002; 3763-4128.
- Rosenberg AE. Tumores y lesiones seudotumorales de las articulaciones y estructuras relacionadas. En: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sledge CB, directores. *Kelley Tratado de Reumatología*. Madrid, Elsevier, 2006; 1803-26.
- Szendrói M, Deodhar A. Synovial neoforations and tumours. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000; 14: 363-83.



## Sección 16

# Miscelánea

EDITOR - ALEJANDRO BALSA CRIADO

### S U M A R I O   C A P Í T U L O S

---

77 FIBROMIALGIA, DOLOR MIOFASCIAL

78 HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE



## FIBROMIALGIA, DOLOR MIOFASCIAL

J. RIVERA REDONDO

## CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

## EPIDEMIOLOGÍA

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## PRONÓSTICO

## TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

Tratamiento mediante ejercicio físico

Tratamiento psicológico

Tratamiento multidisciplinar

## SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un cuadro de dolor crónico fundamentalmente localizado en el aparato locomotor, que se acompaña de múltiples manifestaciones clínicas en otros órganos y sistemas.

En la actualidad sigue siendo motivo de controversia por diferentes razones: negativa a considerarla como una entidad definida, consideraciones acerca de que es un proceso continuo sin un claro punto de corte que la separe de lo normal, agrupación artificial de un conjunto de síntomas frecuentes, exageraciones intencionadas del paciente con objeto de conseguir beneficios personales e, incluso, se ha llegado a insinuar que la FM es solo un diagnóstico artificial propiciado por intereses exclusivamente comerciales.

Sin embargo, la FM es un problema frecuente en la práctica clínica diaria, con una prevalencia entre la población general cercana al 3%, unos índices de calidad de vida por debajo de los que se observan en otras enfermedades y, además, se acompaña de unos costes sanitarios por encima de la media de otros procesos. Aunque solo sea por estos datos, la FM merece una consideración especial.

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

No se conocen ni la etiología ni la patogenia de la FM, aunque se conocen varios factores desencadenantes como el estrés

emocional, las infecciones, la cirugía, los traumatismos o el abuso sexual. En realidad, cualquier situación de estrés agudo o crónico, físico o emocional, puede considerarse como un desencadenante.

Se han descrito varias alteraciones fisiopatológicas, pero no se sabe si se producen como consecuencia de la FM o bien pueden tener un papel patogénico. También cabe plantearse una mezcla de ambas posibilidades en el sentido de que algunas de las alteraciones van apareciendo progresivamente conforme evoluciona la enfermedad.

El origen muscular fue una de las primeras hipótesis estudiadas, ya que en algunos pacientes se describieron alteraciones morfológicas en las biopsias musculares, pero más adelante se comprobó que se podían observar también en pacientes con otras enfermedades que se caracterizaban por una falta de uso muscular. También se ha estudiado la posibilidad de que se trate de una enfermedad mitocondrial, pero los defectos enzimáticos mitocondriales solo se encuentran en una mínima parte de los pacientes. Otros trastornos del metabolismo oxidativo constituyen en la actualidad un área de investigación, aunque todavía no hay evidencia suficiente.

La teoría infecciosa, a pesar de haber tenido varios agentes candidatos, tampoco ha sido capaz de explicar la mayoría de los casos. Es cierto que algunas infecciones, como la hepatitis C, están aumentadas en estos pacientes, pero probablemente se trate exclusivamente de un factor desencadenante.



TABLA 77-1

**Importancia otorgada por los pacientes a sus manifestaciones clínicas**

Síntomas	Intensidad
Rigidez matutina	7,2
Cansancio	7,1
Sueño no reparador	6,8
Dolor	6,4
Pérdida de memoria	5,9
Falta de concentración	5,9
Dificultad para dormirse	5,6
Contracturas	4,8
Ansiedad	4,5
Depresión	4,4
Cefaleas	4,3
Ira/coraje	3,9
Piernas inquietas	3,6
Dolor abdominal	3,6
Equilibrio inestable	3,5

Datos tomados de: Bennett RM et al. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 27.

Los estudios sobre el papel que juegan las hormonas, especialmente el sistema neuroendocrino por medio del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y las hormonas femeninas, han mostrado una serie de alteraciones, pero probablemente se puedan justificar en el contexto de una situación general de estrés con un fracaso de los mecanismos de adaptación fisiológica. Hoy día se consideran estas alteraciones principalmente una consecuencia más de la FM y no su mecanismo patogénico.

Algo similar ocurre con el sistema nervioso autónomo, donde se ha podido demostrar una hiperactividad del sistema simpático en condiciones de reposo, pero con una respuesta pobre cuando se ve sometido a una situación de estrés. Esta disautonomía sería capaz de explicar varios síntomas frecuentes en la FM como las alteraciones digestivas, los trastornos de la termorregulación, las alteraciones en la frecuencia cardíaca, la sudoración o el síndrome seco, todos ellos muy frecuentes en estos pacientes.

La teoría inmunológica también ha sido objeto de estudio debido a la existencia comprobada de varias alteraciones en diferentes moléculas implicadas en la respuesta inmune. Sin embargo, estas alteraciones son bastante inespecíficas, se encuentran en varios procesos y no explican tampoco la totalidad de los síntomas.

Desde hace algunos años, el mayor foco de atención sobre los mecanismos patogénicos de la FM lo acaparan los neurotransmisores del sistema nervioso. Se han encontrado numerosas alteraciones en las moléculas implicadas en la transmisión del estímulo nervioso y, lo que es más sugerente, algunos fármacos que actúan sobre determinados neurotransmisores elevando sus valores o manteniendo durante más tiempo su acción mejoran el cuadro clínico. Quizás, la hipótesis más aceptada en la actualidad es que en la FM hay una alteración en determinados neurotransmisores que se traduce, por un lado, en una alteración de los mecanismos de procesamiento del dolor, responsables de uno de los síntomas más relevantes de esta enfermedad y, por otra parte, actuando sobre otros

sistemas conduciría a la aparición de las múltiples manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes.

La agregación familiar de la FM se ha podido comprobar en varios estudios sugiriendo una base genética. Numerosos estudios se han centrado en este campo y existe bastante evidencia de que determinadas variantes génicas implicadas en la producción de neurotransmisores, receptores y otras moléculas relacionadas con la transmisión de la señal nerviosa están relacionadas con la presencia de FM.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la FM en la población española mayor de 18 años es del 2,4% con una relación mujer:varón de 20:1, similar a la de otros países de nuestro entorno. La edad media en el momento del diagnóstico es de 47 años, pero el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta realizar el diagnóstico es largo, aproximadamente 7 años. Se observa una agregación familiar con un riesgo de padecer la enfermedad hasta 8 veces superior entre los familiares de los pacientes ya diagnosticados.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor crónico localizado en diversas partes del aparato locomotor es, sin duda, el síntoma más frecuente, muchas veces el más importante y el que conduce al paciente a consultar a su médico. Junto al dolor hay otros síntomas también frecuentes como cansancio intenso, alteraciones del sueño, rigidez matutina, alteraciones de la esfera cognitiva, trastornos digestivos, cefaleas, ansiedad o depresión. Pero en una gran mayoría de pacientes, las manifestaciones clínicas son mucho más extensas y otros muchos síntomas pueden formar parte del cuadro clínico de la FM. Quizá sea esta una de las características más distintivas del paciente con FM: el gran número de manifestaciones clínicas que aparecen juntas en un mismo paciente.

En una entrevista realizada a través de internet a un grupo numeroso de pacientes con FM se les pidió que evaluaran la importancia de las manifestaciones clínicas que presentaban en una escala entre el 0 (ausencia de síntoma) y el 10 (máxima intensidad). Los resultados pueden verse en la tabla 77.1. Hay un gran número de síntomas que el paciente valora por encima de la mitad de la escala de gravedad. Este aspecto constituye otra de las características distintivas de las manifestaciones clínicas del paciente con FM; los síntomas adquieren una intensidad importante.

Las manifestaciones clínicas psicopatológicas se pueden observar hasta en dos tercios de los pacientes con FM. Esta frecuente asociación hizo suponer inicialmente que la FM era, de alguna forma, una enfermedad psiquiátrica como, por ejemplo, una depresión encubierta o un trastorno relacionado con la ansiedad generalizada, pero la evolución de la enfermedad y el resto de sus características no van en esa dirección. En la actualidad, la mayoría de los psiquiatras no consideran a la FM una enfermedad psiquiátrica.

Con posterioridad ha habido un intenso debate sobre si las manifestaciones psicopatológicas son la causa de la enfermedad o solo una consecuencia más de un cuadro crónico que se acompaña de un deterioro importante del estado de salud. En el momento actual, todavía no podemos dar una respuesta clara a esta pregunta, pero a tenor de los últimos hallazgos se piensa que las alteraciones de los neurotransmisores producen, por un lado, una alteración de los mecanismos del dolor y, por otro, los trastornos psicopatológicos asociados.

Como era de esperar de una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas, que además son de una cierta intensidad, la calidad de vida percibida por el paciente con FM es bastante mala, con unos índices de calidad de vida peores que los que tienen los pacientes con otras enfermedades crónicas frecuentes, incluida la artritis reumatoide (AR).

En la elaboración de los nuevos criterios diagnósticos de la FM, precisamente se han tenido presentes estas características distintivas de las manifestaciones clínicas del paciente con FM y, junto al dolor crónico generalizado, se han incluido las manifestaciones clínicas más relevantes, su gravedad y una lista formada por hasta 41 otras manifestaciones clínicas frecuentes en estos pacientes.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se realiza exclusivamente por la clínica. La presencia de dolor crónico generalizado en el aparato locomotor, el cansancio intenso, las alteraciones del sueño, la rigidez matutina con sensación de falta de descanso nocturno, las alteraciones cognitivas, con falta de concentración y olvidos frecuentes, la ansiedad y los síntomas depresivos los suelen presentar la mayoría de los pacientes en el momento de la primera visita.

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes se asocian, dependiendo de cada paciente, constituyendo un cuadro clínico polisintomático. No es raro encontrar pacientes que acuden a diferentes especialidades por estos otros síntomas menos frecuentes, cuando en realidad todos ellos se deben al mismo proceso de la FM.

La exploración física no aporta información imprescindible para el diagnóstico, porque no existe ningún dato objetivo. La hiperalgesia —dolor excesivo con estímulos poco dolorosos— o la alodinia —dolor con estímulos no dolorosos—, solo la presentan algunos pacientes. Es frecuente observar una limitación de la movilidad y con frecuencia se aprecian contracturas de masas musculares a la palpación, pero son hallazgos frecuentes también en otros procesos.

La presión dolorosa en determinadas zonas de inserción de músculos y ligamentos —los llamados puntos dolorosos— se ha empleado en el pasado como un dato de exploración característico e, incluso, como un criterio de diagnóstico de la FM. Sin embargo se ha dejado de utilizar porque es difícil de medir, no es exclusiva de la FM y solo da información de una pequeña parte de lo que ocurre en la FM.

Tampoco hay ninguna prueba analítica o de imagen que se pueda utilizar para hacer el diagnóstico de la FM. Las alteraciones de las diversas moléculas implicadas en la transmisión nerviosa son hallazgos todavía en fase de experimentación básica y no hay datos concluyentes. Las pruebas de imagen, especialmente la resonancia magnética funcional, han permitido conocer que en los pacientes con FM hay una alteración de la actividad de algunas zonas y núcleos cerebrales, pero todavía no se ha descrito un patrón específico que permita diferenciar la FM de otras enfermedades.

El diagnóstico diferencial se puede plantear con múltiples enfermedades, especialmente enfermedades reumáticas. Sin embargo, la presencia conjunta de numerosos síntomas relacionados con varios órganos o sistemas y la intensidad importante de los síntomas sugieren, como primera posibilidad, el diagnóstico de FM y no suele ser necesario realizar ninguna otra exploración complementaria para descartar otros diagnósticos.

Sin embargo, la FM es una de las enfermedades en las que mayor número de pruebas diagnósticas se realizan. Además del gasto sanitario que esto supone existe el peligro de atribuir a determinados hallazgos inespecíficos la responsabilidad de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente y, por tanto, la obligación de iniciar un tratamiento con fármacos o realizar determinadas cirugías. En la FM se ha demostrado también un mayor consumo de fármacos y se ha comprobado que se realiza también un mayor número de cirugías que en el resto de los pacientes.

La presencia de FM no descarta la existencia de otras enfermedades, ni tampoco a la inversa. Cada vez es más conocido que la FM es una comorbilidad frecuente que acompaña a otras enfermedades y que esta asociación hace que la evaluación de cualquier enfermedad en un paciente con FM sea más compleja de realizar. En el caso de la AR, donde la FM es 5 o 6 veces más frecuente que entre la población general, se ha comprobado que los pacientes donde coexisten ambos procesos tienen una mayor afectación que los pacientes con AR sola, y que reciben más tratamiento farmacológico a pesar de que los datos de inflamación sean similares.

Para realizar el diagnóstico de FM basta con la presencia de las manifestaciones clínicas, con sus características específicas, como hemos visto. Los criterios diagnósticos, como en la mayoría de las enfermedades, son útiles para homogenizar poblaciones de cara a la realización de ensayos clínicos, por ejemplo, pero en la práctica clínica habitual no es necesario que el paciente los cumpla para poder establecer el diagnóstico. Los primeros criterios publicados por el American College of Rheumatology en 1990 han resultado muy útiles para conocer mejor esta enfermedad, pero recientemente se han elaborado unos nuevos donde dan prioridad a las manifestaciones clínicas que presenta el paciente. En los criterios actuales (cuadro 77.1) se admite la posibilidad de hacer el diagnóstico de FM, aunque no se reúnan los criterios establecidos, ya que consideran que la FM es una entidad cambiante con fase de reagudización y de mejoría, de manera que no siempre se cumplen los criterios.

**CUADRO 77-1****Criterios diagnósticos de la fibromialgia****Criterios**

Se deben cumplir los 3 siguientes criterios:

- Síntomas presentes al menos durante los 3 últimos meses
- Ausencia de otra enfermedad que explique el dolor
- Índice de dolor generalizado  $\geq 7$  y gravedad de los síntomas  $\geq 5$  o índice de dolor generalizado 3-6 y gravedad de los síntomas  $\geq 9$

**Índice de dolor generalizado (0-19)**

Se calcula sumando el número de áreas, de un total de 19, en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana

**Gravedad de los síntomas (0-12)**

Se calcula sumando la puntuación de los 3 principales síntomas (0-9): fatiga, levantarse descansado por la mañana y síntomas de la esfera cognitiva, puntuados en una escala donde: 0 = sin el problema, 1 = leve o intermitente, 2 = moderado o generalmente presente y 3 = grave o continuo o que afecta a la vida diaria

Se añade la puntuación (0-3) alcanzada por la presencia de síntomas somáticos, según la siguiente valoración: 0 = sin síntomas, 1 = pocos síntomas, 2 = moderado número de síntomas, 3 = gran número de ellos

El número de síntomas somáticos se calcula preguntando al paciente por su presencia según una lista compuesta por 41 síntomas somáticos

Tomada de Wolfe et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-10.

**PRONÓSTICO**

La FM tiene un curso crónico con fases de mejoría y empeoramiento, pero los estudios de seguimiento muestran que los síntomas permanecen invariables aun muchos años después de hacer el diagnóstico, con una tasa muy pequeña de recuperaciones.

Hay una serie de aspectos que ensombrecen el pronóstico de la FM. En primer lugar, la elevada prevalencia de otras comorbilidades en comparación con otras enfermedades. Esto se asocia también con un mayor número de tratamientos, un consumo más elevado de fármacos y también con un número mayor de cirugías.

Una comorbilidad especialmente frecuente es la psiquiátrica, donde el diagnóstico de depresión se asocia hasta en el 70% de los casos contribuyendo a que la calidad de vida percibida sea mala. La tasa de suicidios es 4 veces más alta en los pacientes con FM de nuestra población y de otros países similares.

Muchos aspectos de la vida del paciente sufren un deterioro importante a lo largo de la evolución. Así, el entorno laboral, con una tasa elevada de pérdida del trabajo, el familiar, con un número mayor de separaciones, roturas de la unidad familiar y abandonos del hogar, y los aspectos económicos, con unos ingresos inferiores, contribuyen a ensombrecer el pronóstico.

**TRATAMIENTO**

Tres modalidades terapéuticas han demostrado alguna eficacia en el tratamiento de la FM: algunos fármacos, la realización de ejercicio físico aeróbico y la terapia cognitivo-conductual (TCC). La combinación simultánea de estas 3 modalidades terapéuticas en forma de tratamiento multidisciplinar se está imponiendo como la opción que mayores beneficios aporta al paciente.

**Tratamiento farmacológico**

Las posibilidades de tratamiento con fármacos son muy numerosas, ya que cualquier fármaco que actúe sobre el sis-

tema nervioso central puede tener efectos beneficiosos en las manifestaciones clínicas de estos pacientes. Sin embargo, y debido también a los numerosos efectos adversos de este tipo de medicamentos, es necesario conocer qué es lo que puede aportar cada uno de ellos en el tratamiento de la FM y evitar la excesiva medicación, un problema que se observa con frecuencia en estos enfermos.

**Analgésicos y antiinflamatorios**

Existen pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de estos fármacos en la FM. Algunos estudios han mostrado que el uso de tramadol, solo o asociado con paracetamol, es superior al placebo en el control del dolor, pero con un grado de evidencia moderada. Los opiáceos mayores como morfina, oxicodona, buprenorfina o fentanilo, son fármacos cada vez más utilizados en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, pero los efectos secundarios hacen desaconsejable su empleo en los pacientes con FM. En la actualidad, no hay ningún ensayo clínico que avale su eficacia en estos pacientes.

El uso de antiinflamatorios está muy extendido en el tratamiento de la FM, a pesar de no ser un proceso inflamatorio. Su uso a dosis subterapéuticas, en donde se comportan más como analgésico que como antiinflamatorio, quizás explique su frecuente utilización. Tampoco existen ensayos clínicos que analicen la eficacia individual de cualquier antiinflamatorio en el tratamiento de la FM, por lo que no existe actualmente ningún grado de evidencia que justifique su uso.

La Sociedad Española de Reumatología, en su documento de consenso sobre la FM solo recomienda el uso de paracetamol y tramadol como analgésicos en el tratamiento de estos pacientes y no considera el uso de opiáceos mayores o antiinflamatorios.

**Antidepresivos**

Son los fármacos más utilizados en el tratamiento de los pacientes con FM. Se ha comprobado que estos fármacos poseen capacidad analgésica propia, independiente de su

TABLA 77-2

**Fármacos antidepressivos más frecuentemente utilizados para tratar los síntomas de la fibromialgia. Clase, mecanismo de acción y dosis**

Clase (Mecanismo de acción)	Fármaco	Dosis
<b>Tricíclicos</b> Mecanismo múltiple	Amitriptilina Ciclobenzaprina	25-50 mg/noche 10 mg/noche
<b>ISRS</b> Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram	10-40 mg/24 h 20 mg/24 h 50-100 mg/24 h 20-30 mg/24 h
<b>IRSN</b> Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina	Duloxetina Venlafaxina	60 mg/24 h 75-150 mg/24 h
<b>ISRN</b> Inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina	Reboxetina	4 mg/24 h
<b>Otros antidepressivos</b> Antagonista 5HT <sub>2</sub> : actúa también como un débil IRSN Bloqueo autorreceptores $\alpha_2$ , 5HT <sub>2</sub> y 5HT <sub>3</sub>	Trazodona Mirtazapina	100 mg/noche 30 mg/noche

efecto antidepressivo, y mejoran también otras manifestaciones clínicas.

Hay varias revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el efecto de los diversos antidepressivos en los pacientes con FM y se ha comprobado que existe un efecto favorable de la mayoría de ellos sobre el dolor, las alteraciones del sueño, el estado de ánimo, la fatiga y la calidad de vida, aunque el tamaño del efecto es en general moderado.

No todos los antidepressivos poseen la misma eficacia para controlar las manifestaciones clínicas en la FM y hay algunas diferencias entre los distintos tipos, probablemente debidas a la intensidad y proporción con la que inhiben la recaptación de neurotransmisores. El fallo de un antidepressivo no descarta la posibilidad de que otro tenga un efecto beneficioso, por lo que en muchos casos hay que probar varios de ellos hasta encontrar el que mejore el cuadro clínico. En la tabla 77.2 se pueden apreciar los antidepressivos más utilizados para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de los pacientes con FM

La Food and Drug Administration (FDA), desde hace algunos años, ha aprobado el uso de duloxetina y milnacipram (no comercializado en España) para pacientes con FM.

### Anticonvulsiantes

Alguno de estos fármacos ha demostrado su eficacia analgésica en varias formas de dolor crónico como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética. El mecanismo de acción de todos ellos es a través de una disminución de la excitabilidad de las membranas celulares que impide que se produzcan descargas ectópicas y reduce la liberación de neurotransmisores cerebrales.

Los fármacos anticonvulsiantes más estudiados en pacientes con FM han sido la gabapentina y la pregabalina, y actualmente existe una evidencia fuerte sobre su eficacia en el tratamiento del dolor, trastornos del sueño y calidad de vida.

La gabapentina a dosis entre 1.200 y 2.400 mg al día es segura y eficaz para el tratamiento del dolor en los pacientes con FM, mientras que la pregabalina ha demostrado igualmente su eficacia a dosis entre 300 y 600 mg al día. La FDA también tiene aprobada la indicación de pregabalina para el tratamiento de la FM.

### Benzodiazepinas

No existe ninguna evidencia acerca de la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de la FM a largo plazo. Las benzodiazepinas parecen actuar sobre la calidad del sueño y la crisis de ansiedad en períodos cortos, pero no tienen ninguna acción sobre el resto de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. No obstante, este tipo de fármacos son muy empleados en los pacientes con FM, pero no se dispone de información de hasta dónde son capaces de mejorar otras manifestaciones clínicas o la calidad de vida. Los efectos secundarios como alteraciones cognitivas, debilidad muscular, dependencia del fármaco y posiblemente demencia a largo plazo, hacen desaconsejable su empleo en estos pacientes.

### Otros fármacos

Algunos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central como los agonistas de los receptores de dopamina, bloqueadores de los receptores 5HT<sub>2</sub> o 5HT<sub>3</sub>, la S-adenosil-metionina, el 5-hidroxitriptófano y el oxibato sódico se han utilizado para tratar varios síntomas de la FM, pero los ensayos clínicos, o son escasos o los resultados contradictorios, por lo que el grado de evidencia sobre su eficacia todavía es escaso.

Considerando los trastornos hormonales del eje hipotálamico descritos en la FM se han probado varios tratamientos hormonales con hormona tiroidea, melatonina, dehidroepiandrosterona, corticosteroides o calcitonina, pero tampoco existe un buen grado de evidencia sobre su eficacia. Con respecto

a la hormona de crecimiento, hay algunas iniciativas encaminadas a demostrar que mejora alguna de las manifestaciones clínicas, pero hasta el momento no disponemos de evidencia como para recomendar su uso.

En cuanto a los fármacos complementarios, suplementos dietéticos y medidas homeopáticas, hay un amplio uso de medicinas alternativas y complementarias por estos pacientes. Este tipo de tratamientos genera siempre una gran controversia entre los facultativos que tratan a los pacientes con FM, pero es necesario conocer que no existen buenos estudios que avalen el empleo de cualquiera de estas medidas en el tratamiento de la FM, por lo que su uso no está justificado desde el punto de vista científico.

### Tratamiento mediante ejercicio físico

La realización de ejercicio físico aeróbico ha demostrado un claro beneficio en las manifestaciones de la enfermedad, principalmente dolor, salud mental, ansiedad e impacto global, con un tamaño del efecto similar o incluso algo mayor que los fármacos. Constituye otro de los pilares del tratamiento de la FM. Cualquiera de sus modalidades (natación, gimnasio, bicicleta, danza, etc.) han mostrado en ensayos clínicos un efecto beneficioso y no hay evidencias sobre la superioridad de un tipo de ejercicio aeróbico sobre otro. Es importante destacar que tampoco se ha encontrado ninguna evidencia de que el ejercicio físico empeore las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

### Otras terapias físicas

No existe un buen grado de evidencia sobre la eficacia de otras medidas físicas como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, los ultrasonidos, el láser, la magnetoterapia, el ozono, la oxigenoterapia hiperbárica, la quiropraxia y la osteopatía. Con la acupuntura se han realizado varios ensayos clínicos que siguen sin demostrar una clara eficacia. La balneoterapia ha demostrado en algún estudio resultados moderadamente beneficiosos. En general, no hay evidencia como para recomendar su empleo.

### Tratamiento psicológico

La TCC es la intervención psicológica que ha demostrado mayor eficacia para el tratamiento de la FM. El componente emocional de la enfermedad mejora con la TCC y se acompaña de una mejoría en síntomas como ansiedad, depresión, dolor e impacto de la FM en la vida del paciente. La TCC combina técnicas de entrenamiento en condicionamiento clásico y operante, aprendizaje observacional, estrategias de solución de problemas, habilidades de afrontamiento, relajación y autocontrol. Hay un fuerte grado de evidencia de que la combinación de tratamiento psicológico y ejercicio físico reduce el impacto global de la FM en la vida de los pacientes.

### Tratamiento multidisciplinar

Los mejores resultados del tratamiento de la FM se han conseguido al combinar diversas modalidades terapéuticas. La combinación del tratamiento farmacológico junto con la realiza-

ción de ejercicio físico aeróbico y la terapia TCC ha mostrado los mejores resultados en los estudios clínicos.

En la mayoría de guías de práctica clínica y documentos de sociedades científicas se recomienda el tratamiento multidisciplinar como la mejor opción disponible para conseguir los mejores resultados en el tratamiento de los pacientes con FM.

## SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL

El dolor miofascial se origina en zonas musculares que presentan un aumento de la excitabilidad, generalmente en relación con lesiones agudas por sobrecarga muscular, pequeños traumatismos repetidos, situaciones posturales, etc. Cursa en forma de episodios recortados en relación con el desencadenante que lo origina y, habitualmente, mejora de forma espontánea al cesar este. En algunos pacientes, la frecuencia de episodios es alta y la forma de resolverse más lenta, ocasionando lo que se denomina como síndrome de dolor miofascial (SDM).

La fisiopatología del SDM no es bien conocida y recientemente se ha relacionado con un aumento de la producción del neurotransmisor acetil colina en las placas motoras musculares que conduce a un aumento de la excitabilidad y contracción de las fibras musculares.

Cualquier músculo estriado del organismo es susceptible de que se produzcan lesiones de este tipo, por lo que los SDM pueden aparecer en cualquier localización del aparato locomotor, tanto en músculos paravertebrales como en la musculatura de los miembros. Los cuadros clínicos conocidos como contractura muscular son, en definitiva, cuadros de dolor miofascial.

Uno de los aspectos más característicos del SDM es que el dolor que se origina en una zona determinada sigue una distribución por todo el miotomo afectando a zonas más extensas. Las zonas que parecen tener una mayor predisposición a originar estos cuadros son los denominados puntos gatillo (*trigger point*), en donde se origina el dolor y desde ahí se extiende por el miotomo. No se deben confundir con los puntos de dolor de la FM, que son zonas de inserción ligamentosa especialmente dolorosas a la presión.

En la exploración del músculo afectado se suele desencadenar un dolor agudo e intenso al presionar sobre el punto gatillo que posteriormente se irradia por amplias zonas. A la palpación se puede apreciar una zona endurecida en forma de banda perpendicular al eje del músculo en la proximidad de dicho punto.

Cuando se cronifica el SDM existe el riesgo de que produzca, a su vez, un proceso de sensibilización central con una generalización del dolor y la aparición de otras manifestaciones clínicas que producen un cuadro de FM con todo su corolario de manifestaciones clínicas asociadas. En la práctica diaria es frecuente ver pacientes que comienzan con un SDM localizado y con el tiempo desarrollan una FM.

En el tratamiento es importante detectar los factores desencadenante, para evitar la cronificación del cuadro y el riesgo de evolución hacia FM. Una vez instaurado el SDM, el tratamiento postural, la realización de ejercicio físico aeróbico para fortale-

cer la musculatura, las medidas físicas locales y la fisioterapia pueden evitar la progresión del cuadro clínico. La medicación a base de analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares solo es de utilidad durante cortos períodos y debe evitarse el tratamiento crónico medicamentoso que, con frecuencia, conduce a una escalada de fármacos en estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alegre de Miquel C, Pereda CA, Nishishinya MB, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 784-7.

- Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 427-45.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536-41.
- Casanueva FB, editor. *Tratado de Fibromialgia*, 1.ª ed. Santander, Editorial Cantabria, 2007.
- Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, Pereda CA. Revisión sistemática de las intervenciones no farmacológicas y terapias alternativas en el tratamiento de la fibromialgia. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 295-9.
- Rivera J, Alegre C, Ballina F, Carbonell J, Castel B, Collado A et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006; 2 Supl 1: S55-66.



## HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE

P. ZARCO MONTEJO

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

ETIOPATOGENIA

EPIDEMIOLOGÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

## INTRODUCCIÓN

La hiperostosis anquilosante (HA) es una patología no inflamatoria relacionada con la edad, que se caracteriza por la calcificación y osificación de los ligamentos espinales y de las entesis periféricas. En su denominación se ha utilizado además otra serie de términos, como: hiperostosis anquilosante vertebral, hiperostosis esquelética difusa idiopática o enfermedad de Forestier y Rotés-Querol.

## ETIOPATOGENIA

Aunque la etiopatogenia de la enfermedad es desconocida se asume que existen cambios degenerativos relacionados con anomalías metabólicas y se han implicado factores genéticos, mecánicos y determinados fármacos o componentes de la dieta.

Se ha comprobado que los puentes óseos en la columna dorsal son más frecuentes en el lado derecho (fig. 78.1), lo que se ha relacionado con los efectos mecánicos producidos por la aorta torácica. El exceso de flúor o de vitamina A en la dieta o la administración prolongada de retinoides en el tratamiento del acné se han implicado en el desarrollo de la enfermedad.

Se cree que el factor de crecimiento similar a la insulina tipo-1 (*insulin-like growth factor-1*) está implicado en la etiopatogenia de la enfermedad al estimular la actividad de los osteoblastos, cuya producción local, a su vez, es estimulada por la acción de la hormona de crecimiento. Así, se ha visto que la prevalencia de la HA se ve claramente aumentada en enfermos obesos o diabéticos y aparece hasta en un 20% de los casos de acromegalia. También se han detectado valores



**FIGURA 78-1** ■ Radiografía anteroposterior de columna dorsal. Hiperostosis marginal de predominio derecho (efecto mecánico de la pulsación de la aorta torácica).





**FIGURA 78-2** ■ Radiografía simple lateral de columna cervical en paciente con disfagia asociada.



**FIGURA 78-3** ■ Radiografía anteroposterior de pelvis. Osteofitos y entesofitos en el margen superior del acetábulo y en trocánter menor.

bajos del inhibidor natural de la osteogénesis dickkopf-1 en los enfermos con HA, al igual que ocurre en los enfermos con espondiloartritis.

## EPIDEMIOLOGÍA

La HA es más frecuente en el varón que en la mujer. Es poco frecuente en la población menor de 40 años, y por encima de esta edad su prevalencia es del 3,8% en varones y del 2,6% en mujeres, y en mayores de 80 años llega al 35% en varones y al 25% en mujeres.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la HA se debe a un hallazgo radiográfico.

Los pacientes con HA sintomática pueden presentar dolor cervical, dorsal, lumbar o en extremidades, aunque no se ha encontrado una asociación significativa entre la hiperostosis axial y el dolor espinal. El dolor en columna dorsal es el síntoma más frecuente (40-80% de los casos), que se puede asociar con rigidez matutina que, sin embargo, es un síntoma más característico de patología inflamatoria espinal como la espondilitis. La limitación de la movilidad espinal es especialmente manifiesta en la columna dorsal y la mejor forma de objetivarla es a través de la exploración de la flexión lateral del tronco. En un estudio reciente se comprobó que en varones ancianos la incidencia de dolor espinal era menos frecuente e intensa en los pacientes con HA que en los controles, lo que se atribuyó a un mecanismo de “estabilización natural” producido en esta enfermedad.

La afectación cervical puede llegar a producir problemas mecánicos por compresión local, que determina la aparición de disfagia o estridor en los casos de formaciones hiperostóticas (fig. 78.2) en la cara anterior del cuerpo vertebral o síndromes de compresión medular en los casos de calcificación del ligamento espinal longitudinal posterior.

Las fracturas vertebrales, aunque infrecuentes, pueden ser graves y difíciles de detectar en los pacientes con HA. Se pueden producir por traumatismos de baja energía, especialmente en el segmento cervical, lo que provoca complicaciones neurológicas graves por desplazamiento de la zona afectada.

La afectación extraespinal es frecuente, se pueden producir excrescencias óseas a nivel de las entesis a múltiples niveles, son especialmente características las hiperostosis en pelvis a nivel de las crestas ilíacas, los ligamentos iliolumbares y los sacroisquiáticos o en la sínfisis del pubis y la formación de osteofitos periarticulares en las caderas (fig. 78.3) y en el extremo inferior de las sacroilíacas. También pueden aparecer proliferaciones óseas a nivel de la patela, el calcáneo y el olécranon.

Las entesopatías periféricas pueden producir dolor a la palpación en las zonas afectadas como tendinitis aquilea recurrente, bursitis de hombro, epicondilitis o epitrocleitis o exostosis óseas palpables en el calcáneo, la patela o el olécranon.

## DIAGNÓSTICO

Aunque las alteraciones radiológicas pueden aparecer tanto en el esqueleto axial como en el periférico, el diagnóstico de la HA se basa en las alteraciones radiológicas vertebrales características (cuadro 78.1). La alteración radiológica más específica es la calcificación y osificación del ligamento vertebral común anterior con conservación relativa del espacio discal y la localización más típica es en la columna dorsal. Por tanto, para el diagnóstico es necesario disponer de, al menos, una radiografía lateral de columna dorsal (fig. 78.4). Las formaciones hiperostóticas son especialmente frecuentes en los segmentos medio e inferior de la columna dorsal, pero también pueden ser evidentes en la

columna cervical o lumbar. La progresión de estas formaciones llega a formar puentes óseos que se caracterizan por conservar la altura del espacio discal entre los cuerpos vertebrales afectados, al contrario de lo que ocurre en la espondiloartrosis. La formación de puentes óseos o formaciones hiperostóticas que no se llegan a fusionar no es uniforme, sino que puede afectar de forma parcheada a diferentes espacios discales.

La calcificación u osificación del ligamento longitudinal posterior se produce casi exclusivamente en la columna cervical y la mejor forma de objetivarlo es a través de tomografía computarizada.

La progresión radiográfica de la afectación espinal relacionada con la neoformación ósea en los enfermos con HA se ha visto que es similar a la producida en los enfermos con espondilitis anquilosante.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La espondiloartrosis es la patología vertebral en la que con más frecuencia se debe establecer el diagnóstico diferencial con la HA; aunque los osteofitos vertebrales de las columnas cervical y lumbar pueden ser similares a la hiperostosis de la HA, en la espondiloartrosis no hay afectación del ligamento longitudinal anterior en la columna dorsal y, generalmente, presenta una disminución asociada del espacio discal afectado.

La HA es una patología no inflamatoria que, sin embargo, puede plantear problemas en el diagnóstico radiológico diferencial con la patología inflamatoria espinal crónica como las espondiloartropatías. En la HA, sin embargo, no hay afectación de las articulaciones sacroilíacas ni de las interapofisarias posteriores, ni hay inflamación articular periférica ni asociación con el HLA-B27.

Pueden ocurrir alteraciones similares a la HA en la hiperostosis esternoclavicular (osificación periarticular entre arco costal anterior, clavícula y esternón) o el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la HA es sintomático y similar al utilizado en el tratamiento de la artrosis. La entesopatía periférica que no responda al tratamiento con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos orales se puede beneficiar del tratamiento con infiltraciones locales con glucocorticoides.

Es muy recomendable el ejercicio físico que combina programas de ejercicio aeróbico como la natación con ejercicios de estiramiento, fortalecimiento muscular y de conservación del rango de movilidad.

La cirugía puede estar indicada en los casos de disfgia o mielopatía compresiva en la HA cervical. En los casos de sustitución protésica por coxopatía hiperostótica es frecuente la aparición de calcificaciones u osificaciones periprotésicas en el primer año, que condicionan con frecuencia limitaciones funcionales de la cadera intervenida.

### CUADRO 78-1

#### Criterios diagnósticos de hiperostosis anquilosante (Resnick y Niwayama)

- Presencia de calcificación u osificación anterolateral de al menos 4 cuerpos vertebrales contiguos, con o sin excrecencias óseas asociadas en los espacios intervertebrales afectados
- Preservación relativa de la altura del disco intervertebral en el segmento vertebral implicado y ausencia de cambios radiográficos de discopatía degenerativa incluyendo fenómenos de vacío y esclerosis subcondral del cuerpo vertebral
- Ausencia de anquilosis ósea de las articulaciones interapofisarias y de erosiones, esclerosis o fusión ósea de las articulaciones sacroilíacas



**FIGURA 78-4** ■ Radiografía lateral de columna dorsal. Puentes óseos con conservación del espacio discal y afectación de más de 4 cuerpos vertebrales consecutivos.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Baraliakos X, Listing J. A comparison of new bone formation in patients with ankylosing spondylitis and patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1127.
- Holton KF, Denard PJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and its relation to back pain among older men: the MrOS Study. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 131.
- Mazieres B. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: what's new? *Joint Bone Spine* 2013; 80: 466.
- Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Radiology* 1976; 119: 559.
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 287.
- Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 325.

# Anexos

## S U M A R I O

---

- 1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y/O CLASIFICACIÓN DE USO FRECUENTE EN REUMATOLOGÍA
- 2 PUNTOS PARA EVALUAR LA VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA SEGÚN LA INICIATIVA STARD



# CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y/O CLASIFICACIÓN DE USO FRECUENTE EN REUMATOLOGÍA

## SECCIÓN 5. ARTRITIS REUMATOIDE. CAPÍTULO 30. ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ Y ARTRITIS INDIFERENCIADA

### 1. Criterios vigentes, 2010. Son de clasificación y de diagnóstico.

**TABLA 30-2**

**Criterios de la American Rheumatism Association/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de artritis reumatoide**

Población diana:

1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad

Se precisa un índice  $\geq 6/10$  para la clasificación de AR definida

#### Afectación articular<sup>a</sup>

1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) <sup>b</sup>	5

#### Serología<sup>c</sup>

ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3

#### Reactantes de fase aguda

PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1

#### Duración de los síntomas

< 6 semanas	0
$\geq 6$ semanas	1

<sup>a</sup>La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

– Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

– Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2.<sup>a</sup> a 5.<sup>a</sup> metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

<sup>b</sup>En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

<sup>c</sup>Se consideran títulos bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo.

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## 2. Criterios de clasificación anteriores, 1987. Solo son de clasificación.

**TABLA 30-1**

**Criterios de la American Rheumatism Association 1987 para la clasificación de artritis reumatoide (AR)**

Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos 1 h de duración
2. Artritis de 3 o más áreas articulares	Al menos 3 áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observados por un médico
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, MCP o IFP
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los 2 lados del cuerpo
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares observados por un médico
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de aumento anormal del factor reumatoide sérico
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas

Un paciente será clasificado como AR si satisface al menos 4 de los 7 criterios. Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos 6 semanas.  
IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.

## SECCIÓN 6. ESPONDILOARTRITIS. CAPÍTULO 33. CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y METROLOGÍA

### 1. Criterios ASAS para la clasificación de espondiloartritis (son de clasificación, pero pueden emplearse bajo ciertas circunstancias para el diagnóstico individual).

**Criterios ASAS de clasificación para la espondiloartritis (EsP)**

En pacientes con dolor lumbar  $\geq 3$  meses  
y edad al inicio  $< 45$  años

Sacroileítis en  
imagen y  $\geq 1$  característica  
de EsP

HLA-B27 y  
 $\geq 2$  otras características  
de EsP

Características de EsP

- Dolor lumbar inflamatorio
- Artritis
- Entesitis (talón)
- Uveítis
- Dactilitis
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
- Buena respuesta a AINE
- Historia familiar de SpA
- HLA-B27
- PCR elevada

Sensibilidad, 79,5%; especificidad, 83,3%; n = 975.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; PCR: proteína C reactiva.

En pacientes solo con síntomas  
periféricos

Artritis o entesitis o dactilitis  
y

$\geq 1$  características de EsP

- Uveítis
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn/colitis
- Infección previa
- HLA-B27
- Sacroileítis en imagen
- o
- $\geq 2$  otras características de EsP
- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- DLI (alguna vez)
- Historia familiar de EsP

## 2. Criterios ASAS de clasificación para espondiloartritis axial (son de clasificación, pero pueden emplearse bajo ciertas circunstancias para el diagnóstico individual).

**CUADRO 33-4**

**Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EspA) axiales del grupo Ankylosing Spondylitis Assessment Study**

**A. Criterios obligados**

- Dolor lumbar > 3 meses de duración
- Edad de inicio < 45 años

**B. Criterio necesario: sacroileítis por imagen o HLA-B27**

**C. Criterios clínicos**

- Lumbalgia inflamatoria
- Artritis periférica (sinovitis activa presente o pasada diagnosticada por un médico)
- Entesitis (entesitis en talón: presencia o historia de dolor espontáneo o tumefacción a la exploración en la inserción del tendón de Aquiles o fascia plantar en el calcáneo)
- Dactilitis (presencia o historia de dactilitis diagnosticada por un médico)
- Buena respuesta a AINE (franca mejoría o desaparición del dolor lumbar a las 24-48 h de la administración de dosis máximas de un AINE)
- Historia familiar (presencia en familiar de primer o segundo grado de cualquiera de: EA, psoriasis, uveítis, ARE, EII)
- Uveítis anterior (presencia o historia de uveítis anterior confirmada por un oftalmólogo)
- Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
- EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa confirmada por un digestólogo)
- Psoriasis (presencia o historia de psoriasis diagnosticada por un médico)
- EII (presencia o historia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa diagnosticada por un médico)
- HLA-B27 (test positivo utilizando técnicas de laboratorio estándar)
- Aumento de PCR (PCR elevada en presencia de dolor lumbar y tras exclusión de otras causas por elevación de PCR)

Se clasifica como EspA axial si cumple los criterios obligados y tiene sacroileítis y 1 criterio clínico de EspA o bien HLA-B27 y 2 criterios clínicos.

Sacroileítis (radiológica, RM): sacroileítis definitiva de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados o inflamación aguda en RM (altamente sugestiva de sacroileítis).

Lumbalgia inflamatoria en pacientes con dolor lumbar crónico (> 3 meses) si se cumplen al menos 4 de:

- Edad de inicio < 40 años.
- Inicio insidioso.
- Mejoría con el ejercicio.
- No mejoría con el reposo.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARE: artritis reactiva; EA: espondilitis anquilosante; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## 3. Criterios ASAS de clasificación de espondiloartritis periférica (son de clasificación, pero pueden emplearse bajo ciertas circunstancias para el diagnóstico individual).

**CUADRO 33-5**

**Criterios de clasificación de las espondiloartritis (EspA) periféricas del grupo Ankylosing Spondylitis Assessment Study**

**Criterio obligado: edad de inicio de los síntomas < 45 años**

**Criterio necesario: artritis o entesitis o dactilitis acompañado de:**

**≥ 1 de los siguientes**

- Infección previa
- Sacroileítis (radiografía simple o RM)
- Uveítis
- Psoriasis
- EII
- HLA-B27

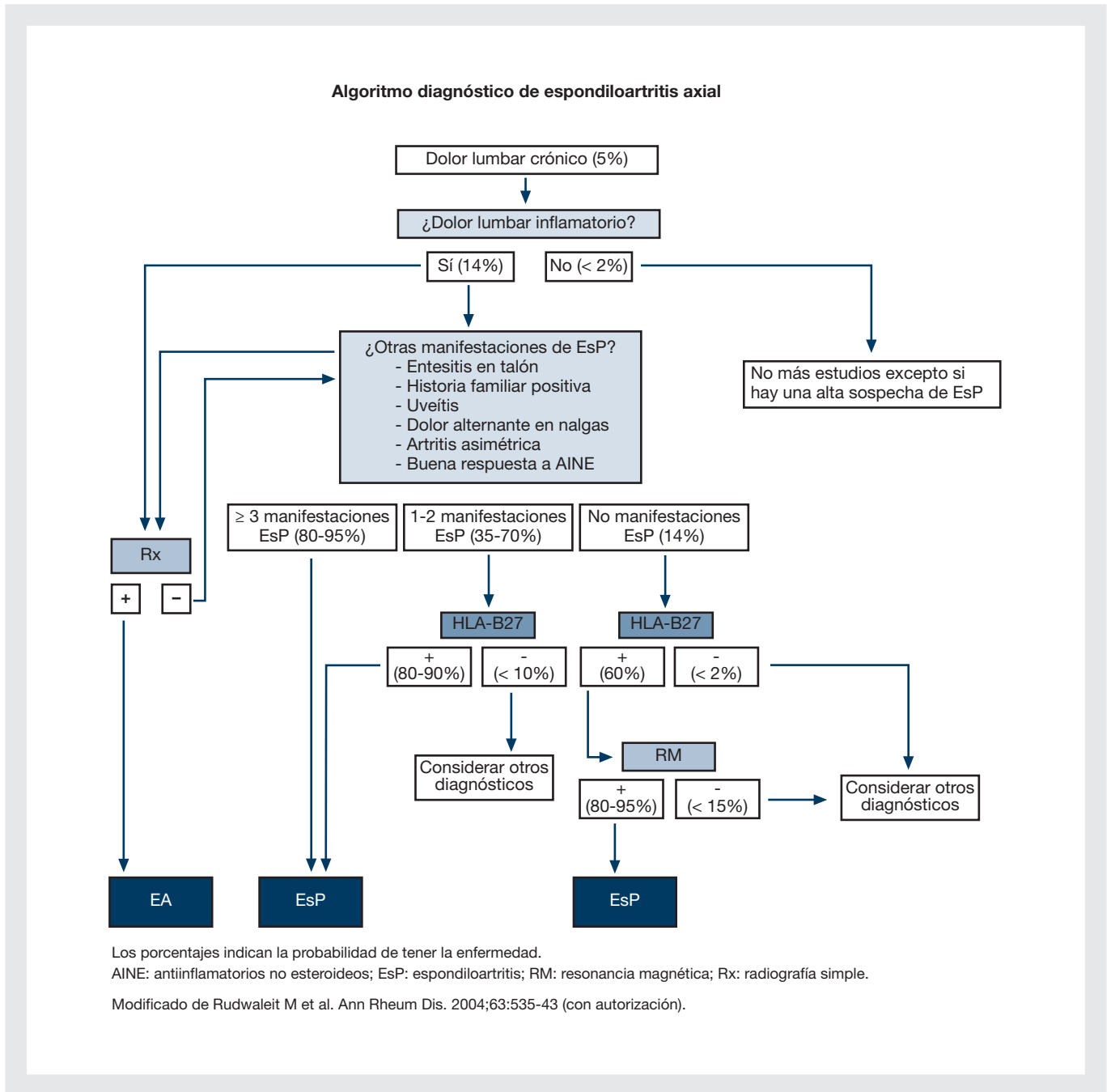
**O bien ≥ 2 de los siguientes**

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dolor lumbar inflamatorio
- Historia familiar de EspA

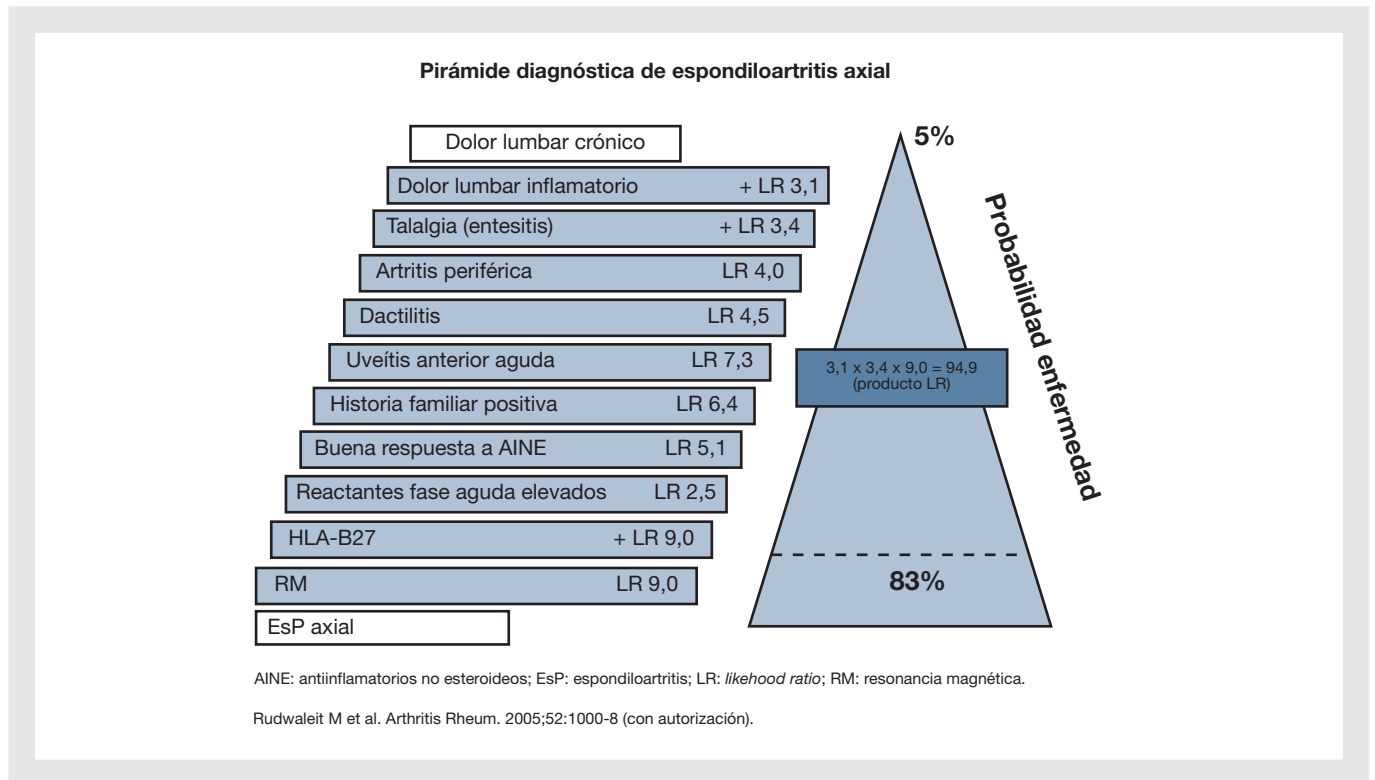
EII: enfermedad inflamatoria intestinal; RM: resonancia magnética.



### 4. Algoritmo diagnóstico para espondilitis axial de Berlín.



## 5. Criterios diagnósticos para espondilitis axial de Berlín.



## SECCIÓN 6. ESPONDILOARTRITIS. CAPÍTULO 34. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

### Criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de espondilitis anquilosante, de diagnóstico.

#### Criterios de Nueva York para espondilitis anquilosante (1984)

##### 1. Criterios clínicos

- Dolor lumbar y rigidez que mejora con el ejercicio, pero que no se alivia con el reposo durante más de 3 meses
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, sagital y frontal
- Limitación de la expansión torácica respecto a los valores normales según edad y sexo

##### 2. Criterio radiológico

- Sacroileítis grado  $\geq 2$  bilateral o grado 3-4 unilateral

**Espondilitis anquilosante definida si el criterio radiológico se asocia con al menos 1 criterio clínico**

## SECCIÓN 6. ESPONDILOARTRITIS. CAPÍTULO 35. ARTRITIS PSORIÁSICA

### Criterios de clasificación CASPAR para artritis psoriásica.

<b>CUADRO 35-1</b>
<b>Criterios CASPAR de clasificación de artritis psoriásica*</b>
<p><b>Enfermedad articular inflamatoria (periférica, axial o de la entesis). Con <math>\geq 3</math> puntos de las siguientes 5 categorías</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencia de psoriasis actual (2 puntos), historia personal de psoriasis (1 punto), o historia familiar de psoriasis (1 punto)           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Psoriasis actual: se define como psoriasis cutánea o del cuero cabelludo en el momento de la visita y a juicio de un dermatólogo o reumatólogo</li> <li>■ Historia personal de psoriasis: se define como historia de psoriasis referida por el paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo, o cualquier profesional de la salud cualificado</li> <li>■ Historia familiar de psoriasis: se refiere a historia de psoriasis en familiares de primer o segundo grado y según lo referido por el paciente</li> </ul> </li> <li>2. Enfermedad psoriásica ungueal: onicólisis, <i>pitting</i>, o hiperqueratosis en el examen físico actual (1 punto)</li> <li>3. Factor reumatoide negativo: cualquier método, excepto el látex, pero preferiblemente por ELISA o nefelometría, y de acuerdo al rango de referencia del laboratorio local (1 punto)</li> <li>4. Dactilitis actual: definida como la tumefacción de un dedo entero, o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo (1 punto)</li> <li>5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular, que aparece como una osificación bien definida cerca de los márgenes articulares (excluidos los osteofitos) en una radiografía simple de manos o pies (1 punto)</li> </ol>
<p>*Sensibilidad: 91,4%; especificidad: 98,7%. CASPAR: Classification of Psoriatic Arthritis.</p>

## SECCIÓN 6. ESPONDILOARTRITIS. CAPÍTULO 37. ARTRITIS REACTIVAS

### Criterios de clasificación de artritis reactivas.

#### Criterios mayores

1. Artritis (2 de 3): asimétrica, mono u oligoartritis, en miembros inferiores
2. Clínica de infección previa (1 de 2)
  - Enteritis (diarrea de al menos 1 día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)
  - Uretritis (disuria/secreción de al menos 1 día de duración, y de 3 días a 6 semanas antes de la artritis)

#### Criterios menores

1. Evidencia de infección desencadenante (1 de 3)
  - Coprocultivos positivos para enterobacterias relacionadas con las ARE (*Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*)
  - Detección de *Chlamydia trachomatis* en orina de la mañana, líquido cefalorraquídeo o en el exudado uretral/cervical
  - Considerar como causa de artritis reactiva posible en casos de antecedente de infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Clostridium difficile*
2. Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistología) con detección de PCR para *Chlamydia trachomatis*
  - ARE probable si se cumplen 2 criterios mayores o 1 criterio mayor junto a 1 menor
  - ARE definida si se cumplen 2 criterios mayores y 1 criterio menor

## SECCIÓN 6. ESPONDILOARTRITIS. CAPÍTULO 38. ESPONDILOARTRITIS AXIAL. ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA E INDIFERENCIADA. SÍNDROME SAPHO

### Diferentes criterios para el diagnóstico de dolor lumbar inflamatorio.

<b>Dolor lumbar inflamatorio (DLI) según diferentes criterios</b>		
<b>Calin et al<sup>a</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Edad al inicio &lt; 40 años</li> <li>■ Duración dolor lumbar &gt; 3 meses</li> <li>■ Inicio insidioso</li> <li>■ Rigidez matutina</li> <li>■ Mejoría tras el ejercicio</li> </ul> <b>DLI si 4/5 están presentes</b>	<b>Rudwaleit et al<sup>b</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rigidez matutina &gt; 30 min</li> <li>■ Mejoría con el ejercicio, no con el reposo</li> <li>■ Despertarse en la 2ª mitad de la noche por el dolor</li> <li>■ Dolor en nalgas alternante</li> </ul> <b>DLI si 2/4 están presentes</b>	<b>Expertos DLI (ASAS)<sup>c</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Edad al inicio &lt; 40 años</li> <li>■ Inicio insidioso</li> <li>■ Mejoría con el ejercicio</li> <li>■ No mejoría con el reposo</li> <li>■ Dolor nocturno (con mejoría al levantarse)</li> </ul> <b>DLI si 4/5 están presentes</b>

<sup>a</sup>Calin A et al. JAMA. 1977;237:261.  
<sup>b</sup>Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78.  
<sup>c</sup>Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:784-8.

## SECCIÓN 7. ENFERMEDADES REUMÁTICAS DE LA INFANCIA. CAPÍTULO 39. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

### Clasificación general de las artritis idiopáticas juveniles.

**TABLA 39-2**

**Características de la artritis idiopática juvenil (AIJ) según la clasificación actual (ILAR 2001, Edmonton)**

ILAR subtipo	Edad, sexo, % del total de pacientes con AIJ*	Afectación articular característica	Aparición de complicaciones	Otros datos específicos
Oligoarticular Persistente Extendida	F > M Primera infancia (pico 3 años) 40-50% de la AIJ	≤ 4 articulaciones · Persistente: nunca más de 4 articulaciones afectadas · Extendida: afecta a más de 4 articulaciones tras los 6 primeros meses Rodillas, tobillos, muñecas	Uveítis frecuente (30%) crónica anterior, asintomática	ANA positivo en 60-80% de los pacientes
Poliarticular FR negativo	F > M Dos picos: 2-4 años y 6-12 años 20-25%	≥ 5 articulaciones Distribución simétrica, grandes y pequeñas articulaciones	Uveítis frecuente (15%) sobre todo si ANA+ Retrognatia Retraso de crecimiento, OP	ANA positivo en el 25% Afectación de caderas, columna cervical
Poliarticular FR positivo	F > M Niños mayores/ preadolescentes 5%	Distribución simétrica, grandes y pequeñas articulaciones Artritis erosiva	Uveítis < 1%	Nódulos reumatoideos Anti-CCP positivos 50-70%
Artritis psoriásica	F > M Dos picos: 2-4 años y 9-11 años 5-10%	Distribución asimétrica, dactilitis	Uveítis frecuente (20%)	Pocillos ungueales, onicólisis Psoriasis cutánea Historia familiar de psoriasis
Entesitis relacionada con artritis	M > F Niños mayores/ preadolescencia 5-10%	Articulaciones de extremidades inferiores: caderas, tobillos, mediotarsiana Historia de dolor lumbar inflamatorio o dolor a la palpación de SI	Uveítis aguda (7-10%)	Entesitis Asociación a HLA-B27 Afectación inicialmente periférica, después axial Historia familiar de enfermedad asociada al HLA- B27
Sistémica	M = F A lo largo de toda la infancia 5-10%	Patrón oligoarticular o poliarticular	Retraso de crecimiento, OP, SAM Afectación de caderas, columna cervical Uveítis poco frecuente	Fiebre en picos, diaria, durante ≥ 2 semanas Exantema evanescente Hepato/esplenomegalia Serositis, adenopatías
Indiferenciada	10-20%	Patrón oligo/poliarticular		No clasificable

\*Los porcentajes pueden variar según la población estudiada.

ANA: anticuerpos antinucleares; anti-CCP: anticuerpos antipéptido C citrulinado; F: femenino; FR: factor reumatoide; M: masculino; OP: osteoporosis secundaria; SAM: síndrome de activación macrofágica; SI: sacroilíacas.

Modificada de Gowdie y Tse, 2012.

## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 43. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### 1. Criterios de clasificación vigentes, 2012, SLICC.

#### CUADRO 43-3

##### Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012

###### Criterios clínicos

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, perniosis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano)
- Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas
- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas
- Sinovitis de 2 o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en 2 o más articulaciones con una rigidez matinal de más de 30 min
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de 1 día)
- Renal (cociente proteínas orina/creatinina [o proteinuria en orina 24 h]  $\geq$  500 mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina)
- Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo), en ausencia de otras causas
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ( $<$  4.000/ $\mu$ l en una ocasión) o linfopenia ( $<$  1.000/ $\mu$ l en una ocasión), en ausencia de otras causas
- Trombocitopenia ( $<$  100.000/ $\mu$ l en una ocasión), en ausencia de otras causas

###### Criterios inmunológicos

- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio
- Anticuerpo anti-ADNn por encima del valor de referencia del laboratorio (o  $>$  2 veces por encima del valor de referencia si es determinado por ELISA)
- Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm
- Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o RPR falso positivo, o anti- $\beta$ 2 glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto
- Complemento bajo (C3, C4 o CH50)
- Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Los criterios son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo.

Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia unos ANA o anti-ADN positivos.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ANA: anticuerpos antinucleares.

### 2. Criterios previos LES ACR, 1987. Son de clasificación.

#### CUADRO 43-2

##### Criterios del American College of Rheumatology (ACR) clasificatorios de lupus eritematoso sistémico (LES) propuestos en 1982 y revisados en 1997

###### I. Exantema malar

- Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales

###### II. Lupus discoide

- Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas

###### III. Fotosensibilidad

- Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar

###### IV. Úlceras orales o nasofaríngeas

- Úlceras orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas indoloras

###### V. Artritis

- No erosiva en 2 o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular

###### VI. Serositis

- Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural
- Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame

###### VII. Afectación renal

- Proteinuria persistente  $>$  500 mg/24 h o  $>$  3 cruces
- Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto

###### VIII. Afectación neurológica

- Convulsiones no explicadas por otra causa
- Psicosis no explicable por otra patología

###### IX. Afectación hematológica

- Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia ( $<$  4.000/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o linfopenia ( $<$  1.500/ $\mu$ l) en al menos 2 determinaciones, o trombopenia ( $<$  100.000/ $\mu$ l) en ausencia de fármacos inductores

###### X. Alteración inmunológica

- Anticuerpos anti-ADNn positivos a título anormal o anticuerpo anti-SM positivo, o AAF positivos

###### XI. Anticuerpos antinucleares

- Positivos a títulos elevados en cualquier momento y en ausencia de otra causa

Cuatro o más criterios, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, confieren una especificidad y sensibilidad del 96%.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos; ECG: electrocardiograma.

## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 44. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

### 1. Anticoagulante lúpico.

**CUADRO 44-1**

#### Criterios para el diagnóstico del anticoagulante lúpico (AL)

##### Prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos

- Al menos deben realizarse 2 tests
- El RVVT es el test de elección
- El segundo test de elección es el TTPa
- El AL es positivo si uno de los test demuestra una prolongación en los tiempos de coagulación

##### Identificación del inhibidor

- Se mezcla el plasma del paciente y el control en relación 1:1
- El AL puede no ser concluyente si el tiempo de trombina es prolongado
- Se considera la presencia de un inhibidor cuando no se observa corrección en el test de cribado realizado con la mezcla de plasma normal pobre en plaquetas

##### Test de confirmación

- Para diferenciar el AL de los inhibidores específicos de factores de coagulación se utilizan ensayos basados en 3 características:
  - Concentración reducida de fosfolípidos para acentuar el efecto del inhibidor
  - Concentración alta de fosfolípidos para neutralizar al inhibidor
  - Concentración alterada de los fosfolípidos para neutralizar al inhibidor

##### Exclusión de otras coagulopatías

- Por ejemplo: inhibidores de factores de la coagulación

La determinación del AL se ve afectada en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales o heparina

RVVT: tiempo de veneno de víbora de Russell; TTPa: tiempo de trombo-plastina parcial activado.

### 2. Síndrome antifosfolípido.

**CUADRO 44-3**

#### Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido

##### Criterios clínicos

- Trombosis vascular: 1 o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en el pequeño vaso)
- Morbilidad durante el embarazo
  - Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de, al menos, 10 semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto
  - Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: *a)* eclampsia o preeclampsia grave, o *b)* características reconocibles de insuficiencia placentaria
  - Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías tanto maternas como paternas

##### Criterios de laboratorio

Se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en 2 o más ocasiones separadas al menos 12 semanas

- AL determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis
- Anticuerpos ACL tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> 40 GPL o MPL o > percentil 99)
- Anticuerpos antiβ2-GPI tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (> percentil 99)

AL: anticoagulante lúpico; GPI: glucoproteína I.

### 3. Síndrome antifosfolípido catastrófico.

**CUADRO 44-2**

#### Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido catastrófico

1. Evidencia clínica de afectación de 3 o más órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de 1 semana
3. Confirmación histopatológica de la oclusión de pequeño vaso en al menos 1 órgano o tejido
4. Confirmación analítica de la presencia de AAF (AL y/o ACL y/o antiβ2-GPI)

Síndrome antifosfolípido catastrófico definido: los 4 criterios.  
 Síndrome antifosfolípido catastrófico probable: *a)* los 4 criterios, pero solo 2 áreas afectadas; *b)* los 4 criterios en ausencia de confirmación analítica; *c)* criterios 1, 2 y 4, y *d)* criterios 1, 3 y 4 y el desarrollo de un tercer episodio entre 1 semana y 1 mes después de su presentación, a pesar de anticoagulación.  
 GPI: glucoproteína I.

## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 45. SÍNDROME DE SJÖGREN

### CUADRO 45-3

#### Criterios internacionales revisados para la clasificación del síndrome de Sjögren (SS) primario

**I. Síntomas oculares.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido usted molestias del tipo de sequedad en ojos, diaria, persistente, durante más de 3 meses?
- ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos?
- ¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

**II. Síntomas orales.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes:

- ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?
- ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivales, recurrente o persistente?
- ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?

**III. Signos oculares.** Evidencia objetiva de afectación ocular definida como, al menos, una de las siguientes pruebas positivas:

- Test de Schirmer I realizado sin anestesia ( $\leq 5$  mm en 5 min)
- Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación  $\geq 4$  según el sistema de Bijsterveld)

**IV. Histopatología.** Presencia de sialoadenitis focal linfocítica en la biopsia de glándula salival menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un *focus score*  $\geq 1$ , definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular

**V. Afectación glandular salival.** Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales, definida como, al menos, una de las siguientes positiva:

- Flujo salival no estimulado ( $\leq 1,5$  ml en 15 min)
- Sialografía parotídea con sialectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales
- Gammagrafía de las glándulas salivales con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador

**VI. Autoanticuerpos.** Presencia en el suero de alguno de los siguientes:

- Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, o ambos

#### Normas revisadas para la clasificación

- SS primario: los pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada; el SS primario puede definirse como sigue:
  - El paciente tiene biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad; 90% especificidad)
  - El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos (es decir, los grupos III, IV, V, VI) (84% sensibilidad; 95% especificidad)
  - Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clínicoepidemiológicos
- SS secundario: pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario.

#### Criterios de exclusión

- Radioterapia de cabeza o cuello previa
- Infección por el VHC, sida
- Linfoma preexistente
- Sarcoidosis
- Enfermedad del injerto contra el huésped
- Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico

Sida: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; VHC: virus de la hepatitis C.



## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 46. ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

### 1. Criterios ACR/EULAR 2013. Son de diagnóstico.

TABLA 46-2		
Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica —ES— (ACR-EULAR 2013)		
Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalángicas de las manos (criterio suficiente)		9
Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a las MCF pero proximal a las IFP)	4
Lesiones en pulpejos de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	Úlceras en pulpejos	2
	Cicatrices en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
EPID/HAP (máxima puntuación 2)	Enfermedad pulmonar intersticial difusa	2
Fenómeno de Raynaud	HAP	2
Anticuerpos específicos de ES (AAT1, AAC y ARN pol) (máxima puntuación 3)	AAC	3

AAC: anticuerpos anticentromero; AAT: anticuerpos antitopoisomerasa; ACR: American College of Rheumatology; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EULAR: European League Against Rheumatism; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas.

### 2. Criterios antiguos.

CUADRO 46-2
Criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica del American College of Rheumatology
<p><b>Criterio mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Esclerosis cutánea proximal a articulaciones MCF de las manos o MTF de los pies</li> </ul> <p><b>Criterios menores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Esclerodactilia</li> <li>■ Cicatrices en pulpejos o pérdida de sustancia de estos</li> <li>■ Fibrosis pulmonar basal</li> </ul>
MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsofalángicas.

## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 48. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

### Criterios de diagnóstico de polimiositis/dermatomiositis.

<b>CUADRO 48-1</b>
<b>Criterios diagnósticos de la polimiositis y la dermatomiositis</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Debilidad simétrica de musculatura de cintura y/o flexora cervical de semanas o meses de evolución</li> <li>2. Histología: necrosis de ambos tipos de fibras musculares, fagocitosis, regeneración y atrofia perifascicular</li> <li>3. Elevación sérica de enzimas musculares</li> <li>4. Evidencia electromiográfica de unidades motoras miopáticas, fibrilación, ondas positivas e irritabilidad de inserción</li> <li>5. Exantema heliotropo (párpados), exantema eritematoso en cara, tórax, zonas extensoras de extremidades y pápulas de Gottron</li> </ol> <p><b>Polimiositis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Definida: 4 criterios</li> <li>■ Probable: 3 criterios</li> <li>■ Posible: 2 criterios</li> </ul> <p><b>Dermatomiositis</b> (el criterio 5 siempre está presente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Definida: 3 de 4 criterios</li> <li>■ Probable: 2 de 4 criterios</li> <li>■ Posible: 1 de 4 criterios</li> </ul>

## SECCIÓN 8. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS. CAPÍTULO 48. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS. MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN

<b>CUADRO 48-2</b>
<b>Criterios diagnósticos de la miositis por cuerpos de inclusión</b>
<p><b>Clínica</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duración de más de 6 meses</li> <li>2. Inicio después de los 50 años</li> <li>3. Debilidad muscular distal y proximal, pero con afectación de flexores de los dedos, muñeca y cuádriceps</li> </ol> <p><b>Laboratorio</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CPK: valores elevados de forma variable, pueden ser normales</li> <li>2. Biopsia muscular: invasión mononuclear de fibras no necróticas, fibras musculares vacuoladas, depósitos amiloides, tubofilamentos de 15-18 nm en ME</li> <li>3. EMG: patrón miopático o mixto</li> </ol> <p><b>Categorías diagnósticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Definida: histología característica con todos los hallazgos + manifestaciones clínicas</li> <li>■ Probable: histología sugestiva pero incompleta + hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos</li> <li>■ Posible: patrón atípico de debilidad + hallazgos histológicos incompletos</li> </ul>
<p>CPK: creatincinasa; EMG: electromiograma; ME: microscopio electrónico.</p>

## SECCIÓN 9. VASCULITIS. CAPÍTULO 49. CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN

### Crterios para la clasificacón de las vasculitis.

#### CUADRO 49-2

##### Clasificacón de las vasculitis adoptada por la Conferencia de Consenso de Chapel Hill 2012

###### Vasculitis de grandes vasos

- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

###### Vasculitis de mediano vaso

- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

###### Vasculitis de pequeño vaso

- Vasculitis asociada a ANCA
  - Poliangeitis microscópica
  - Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss)
- Vasculitis asociada a inmunocomplejos
  - Enfermedad antimembrana basal glomerular
  - Vasculitis crioglobulinémica
  - Vasculitis IgA (Schonlein-Henoch)
  - Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)

###### Vasculitis de vaso de tamaño variable

- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Cogan

###### Vasculitis con afectacón de un órgano único

- Angeitis cutánea leucocitoclástica
- Arteritis cutánea
- Vasculitis primaria del SNC
- Aortitis aislada
- Otras

###### Vasculitis asociada con enfermedad sistémica

- Lupus vasculitis
- Vasculitis reumatoide
- Vasculitis sarcoidea
- Otras

###### Vasculitis asociada con una probable etiología

- Vasculitis crioglobulinémica asociada a VHC
- Vasculitis asociada a VHB
- Aortitis asociada a sífilis
- Vasculitis mediada por inmunocomplejos asociada a fármacos
- Vasculitis ANCA positivo asociada a fármacos
- Vasculitis asociada a cáncer
- Otras

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; SNC: sistema nervioso central; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

## SECCIÓN 9. VASCULITIS. CAPÍTULO 50. POLIMIALGIA REUMÁTICA

## 1. Criterios recientes. ACR.

TABLA 50-1

## Criterios de clasificación de polimialgia reumática (PMR) EULAR/ACR 2012

	Puntuación sin ecografía (0-6)	Puntuación con ecografía (0-8)
Rigidez matutina > 45 min	2	2
Dolor/limitación de movilidad de cadera de reciente aparición	1	1
FR y/o anti-PCC negativo	2	2
Ausencia de afectación articular a otros niveles	1	1
Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral unilateral + bursitis trocantérea y/o sinovitis coxofemoral unilateral	-	1
Bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral bilateral	-	1

Se considera PMR en caso de puntuación  $\geq 5$  en el algoritmo sin ecografía (sensibilidad: 68%, especificidad: 78%) o  $\geq 4$  en el algoritmo con ecografía (sensibilidad: 66%, especificidad: 81%).

Aplicables a pacientes de edad mayor o igual a 50 años con dolor de ambos hombros de inicio reciente (< 12 semanas de evolución), alteración de VSG/PCR y exclusión de otras patologías.

FR: factor reumatoide; PCC: péptido cíclico citrulinado; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## 2. Criterios previos.

CUADRO 50-2

## Criterios de clasificación de polimialgia reumática (PMR)

## Criterios de clasificación de Chuang y Hunder

Todos los criterios precisan ser cumplidos para el diagnóstico de PMR

- Pacientes mayores de 50 años
- Dolor y rigidez de más de 1 mes de evolución que afecta a 2 de las 3 siguientes áreas: región cervical, hombros o región proximal de brazos, caderas o muslos
- VSG > 40 mm/h
- Exclusión de otros diagnósticos excepto ACG

## Criterios de clasificación de Healey

Todos los criterios precisan ser cumplidos para el diagnóstico de PMR

- Pacientes mayores de 50 años
- Dolor de hombros de al menos 1 mes de evolución en 2 de las 3 áreas siguientes: cintura pélvica, hombros o región cervical
- VSG > 40 mm/h
- Exclusión de otras enfermedades causantes de dolor osteomuscular
- Rápida respuesta a prednisona (dosis  $\leq 20$  mg/día)
- Rigidez matutina de duración  $\geq 1$  h

ACG: arteritis de células gigantes; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## SECCIÓN 11. ARTROSIS. CAPÍTULO 59. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ARTROSIS

**TABLA 59-1**

**Criterios clinicorradiológicos para la clasificación y diagnóstico de la artrosis del American College of Rheumatology**

	Criterios clínicos y radiográficos	Criterios diagnósticos
Manos	<p>Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor o rigidez en manos la mayoría de días del mes previo</li> <li>2. Aumento de tamaño y endurecimiento en <math>\geq 2</math> de 10 articulaciones seleccionadas*</li> <li>3. Tumefacción en al menos 1 o 2 MCP</li> <li>4. Aumento de tamaño y endurecimiento en al menos 2 IFD</li> <li>5. Deformidad en 1 o más sobre 10 articulaciones seleccionadas*</li> </ol>	1 + 3 de los siguientes: 2, 3, 4, 5
Cadera	<p>Criterios clínicos y radiográficos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor de cadera la mayoría de días del mes previo</li> <li>2. VSG &lt; 20 mm/primer hora</li> <li>3. Osteofitosis femoral o acetabular en las radiografías</li> <li>4. Estrechamiento del espacio articular de la cadera</li> </ol>	1, 2 y 3 o 1, 2 y 4 o 1, 3 y 4
Rodilla	<p>Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor de rodilla la mayoría de días del mes previo</li> <li>2. Crepitación en la movilización activa</li> <li>3. Rigidez matinal &lt; 30 min</li> <li>4. Edad &gt; 50 años</li> <li>5. Aumento del tamaño de la rodilla en la exploración física</li> <li>6. Dolorimiento óseo</li> <li>7. No aumento de temperatura a la palpación</li> </ol> <p>Criterios clínicos y radiográficos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor de rodilla la mayoría de días del mes previo</li> <li>2. Osteofitosis marginal en las radiografías</li> <li>3. Edad &gt; 50 años</li> <li>4. Crepitación en la movilización activa</li> <li>5. Rigidez matinal &lt; 30 min</li> </ol>	1 + 3 de los siguientes: 2, 3, 4, 5, 6, 7  1 y 2 + 1 de los siguientes: 3, 4, 5

\*Las 10 articulaciones seleccionadas son: segunda y tercera interfalángicas proximales, segunda y tercera interfalángicas distales de ambas manos y primera carpo-metacarpiana bilateral.

IFD: articulaciones interfalángicas distales; MCP: articulaciones metacarpofalángicas; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Liu et al, 2012.

**SECCIÓN 12. APROXIMACIÓN CLÍNICA AL PACIENTE REUMÁTICO. CAPÍTULO 61. GOTA**

**Son criterios de clasificación y tienen una utilidad diagnóstica muy baja. El diagnóstico definitivo de gota se basa en la identificación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial o en material tofáceo.**

Tipo de criterio	Número necesario	Definición
Gota primaria	Cualquiera de los 3 siguientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Cristales de UMS en líquido sinovial</li> <li>B. Tofo con cristales de urato (demostración química o microscopia de luz polarizada)</li> <li>C. Presencia de al menos 6 criterios clínicos, analíticos o radiológicos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Más de un ataque agudo</li> <li>Inflamación desarrollada en un día</li> <li>Ataque de artritis monoarticular</li> <li>Dolor o hinchazón de la 1.<sup>a</sup> MTF</li> <li>Artritis aguda unilateral del tarso</li> <li>Sospecha de tofo</li> <li>Hiperuricemia</li> <li>Hinchazón de 1 articulación (Rx)</li> <li>Quiste subcondral (Rx)</li> <li>Cultivo negativo de líquido articular durante el ataque agudo</li> </ul> </li> </ul>
Roma	Al menos 2 de los 4 siguientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Niveles de urato &gt; 7 mg/dl en varones o &gt; 6 mg/dl en mujeres</li> <li>B. Tofo</li> <li>C. Presencia de cristales de UMS en líquido sinovial o tejidos</li> <li>D. Historia de ataques de dolor e inflamación con remisión en 1-2 semanas</li> </ul>
Nueva York	Cristales de UMS en LS o al menos 2 de los siguientes:	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Antecedentes de al menos 2 ataques de dolor e inflamación con remisión en 1-2 semanas</li> <li>B. Historia u observación de podagra</li> <li>C. Presencia de tofos</li> <li>D. Buena respuesta a colchicina: reducción mayoritaria de los signos inflamatorios en las primeras 24 h del tratamiento</li> </ul>
Diagnóstico clínico	Al menos 4 de los siguientes:	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Más de 1 ataque de artritis aguda</li> <li>B. Ataque mono u oligoarticular</li> <li>C. Progresión rápida del dolor y de la tumefacción en 24 h</li> <li>D. Podagra</li> <li>E. Eritema</li> <li>F. Tarsitis unilateral</li> <li>G. Tofo probable</li> <li>H. Hiperuricemia (&gt; 7 mg/dl en varones o &gt; 6 mg/dl en mujeres)</li> </ul>

LS: líquido sinovial; MTF: metatarsofalángica; Rx: radiografía simple; UMS: urato monosódico.

## SECCIÓN 14. ENFERMEDADES ÓSEAS. CAPÍTULO 73. OSTEONECROSIS. DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

### 1. Criterios para el diagnóstico de dolor regional complejo.

<b>CUADRO 73-2</b>
<b>Criterios diagnósticos de la International Association for the Study of Pain (IASP) del síndrome de dolor regional complejo (SDRC)</b>
<p><b>SDRC tipo 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Presencia de un evento desencadenante o una causa de inmovilización (este criterio no se requiere para el diagnóstico)</li> <li>■ Dolor persistente, alodinia o hiperalgesia, con intensidad desproporcionada a cualquier evento desencadenante conocido</li> <li>■ Evidencia de edema, cambios en la circulación cutánea o en la actividad sudomotora en la región afectada durante algún período evolutivo</li> <li>■ Exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción</li> </ul> <p><b>SDRC tipo 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Es un síndrome que se desarrolla después de una lesión nerviosa. Se manifiesta por dolor espontáneo o alodinia/hiperalgesia y no está necesariamente limitado al territorio del nervio lesionado</li> <li>■ Existe o ha existido evidencia de edema, anormalidad en el flujo sanguíneo cutáneo o en la actividad sudomotora en la región del dolor desde el evento desencadenante</li> <li>■ Exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción</li> </ul>

### 2. Criterios diagnósticos para distrofia simpática refleja.

<b>CUADRO 73-3</b>
<b>Criterios diagnósticos de Budapest de distrofia simpática refleja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dolor persistente y desproporcionado al evento inicial</li> <li>■ Al menos 1 síntoma en 3 de las categorías siguientes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sensitiva: hiperestesia, alodinia</li> <li>– Vasomotora: asimetría de la temperatura local, cambios en la coloración de la piel en la región afectada</li> <li>– Sudoración y edema: sudoración localizada, asimetría en la sudoración, edema de la región afectada</li> <li>– Motricidad y trofia: déficit de movimiento (debilidad, temblor, distonía)</li> </ul> </li> <li>■ Al menos 1 signo en el examen clínico en 2 o más de las categorías siguientes:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sensitiva: hiperalgesia al pinchazo de la aguja, alodinia al tacto ligero o a la presión o con el movimiento de la articulación</li> <li>– Vasomotora: asimetría en la temperatura, cambio de coloración cutánea, asimetría de coloración</li> <li>– Sudoración y edema: constatación de edema, modificación o asimetría en la sudoración</li> <li>– Motricidad y trofia: constatación de un déficit de movimiento o una disfunción motora (debilidad, temblor, distonía), alteraciones tróficas en piel, uñas o vello</li> </ul> </li> <li>■ Ausencia de otro diagnóstico que pueda explicar mejor los signos y los síntomas</li> </ul>

## SECCIÓN 16. MISCELÁNEA. CAPÍTULO 77. FIBROMIALGIA

### Fibromialgia.

#### CUADRO 77-1

##### Crterios diagnósticos de la fibromialgia

###### Crterios

Se deben cumplir los 3 siguientes criterios:

- Síntomas presentes al menos durante los 3 últimos meses
- Ausencia de otra enfermedad que explique el dolor
- Índice de dolor generalizado  $\geq 7$  y gravedad de los síntomas  $\geq 5$  o índice de dolor generalizado 3-6 y gravedad de los síntomas  $\geq 9$

###### Índice de dolor generalizado (0-19)

Se calcula sumando el número de áreas, de un total de 19, en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana

###### Gravedad de los síntomas (0-12)

Se calcula sumando la puntuación de los 3 principales síntomas (0-9): fatiga, levantarse descansado por la mañana y síntomas de la esfera cognitiva, puntuados en una escala donde: 0 = sin el problema, 1 = leve o intermitente, 2 = moderado o generalmente presente y 3 = grave o continuo o que afecta a la vida diaria

Se añade la puntuación (0-3) alcanzada por la presencia de síntomas somáticos, según la siguiente valoración: 0 = sin síntomas, 1 = pocos síntomas, 2 = moderado número de síntomas, 3 = gran número de ellos

El número de síntomas somáticos se calcula preguntando al paciente por su presencia según una lista compuesta por 41 síntomas somáticos

Tomada de Wolfe et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 600-10.

## SECCIÓN 16. MISCELÁNEA. CAPÍTULO 78. HIPEROSTOSIS ANQUILOSANTE

### Crterios diagnósticos de hiperostosis anquilosante.

#### CUADRO 78-1

##### Crterios diagnósticos de hiperostosis anquilosante (Resnick y Niwayama)

- Presencia de calcificación u osificación anterolateral de al menos 4 cuerpos vertebrales contiguos, con o sin excrecencias óseas asociadas en los espacios intervertebrales afectados
- Preservación relativa de la altura del disco intervertebral en el segmento vertebral implicado y ausencia de cambios radiográficos de discopatía degenerativa incluyendo fenómenos de vacío y esclerosis subcondral del cuerpo vertebral
- Ausencia de anquilosis ósea de las articulaciones interpaofisarias y de erosiones, esclerosis o fusión ósea de las articulaciones sacroilíacas





## PUNTOS PARA EVALUAR LA VALIDEZ DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA SEGÚN LA INICIATIVA STARD

Número	Sección y tópico	Descripción
1	Título/ <i>abstract</i> Palabras clave	Identificar el artículo como un estudio de prueba diagnóstica Recomendación MeSH: “sensibilidad/especificidad”
2	Introducción	Describe las preguntas de investigación u objetivos del estudio.
3	Participantes	Describir la población de estudio: criterios de inclusión y exclusión, ámbito y localización del lugar donde los datos fueron colectados
4	Participantes	Describir el reclutamiento de los participantes: presencia de síntomas Resultados de pruebas previas Realización previa del patrón oro/prueba índice
5	Participantes	Muestreo: ¿cómo fueron seleccionados los participantes? Aleatorización, selección consecutiva, aquellos que reunían criterios de inclusión/no exclusión
6	Participantes	Temporalidad: Prospectiva Retrospectiva
7	Las pruebas a comparar	Describir el patrón oro y por qué se eligió
8	Las pruebas a comparar	Describir especificaciones técnicas de los materiales y métodos. Incluir cómo y cuándo se realizaron las mediciones y/o citar las referencias para realizar el patrón de referencia y la prueba índice
9	Las pruebas a comparar	Describe las unidades, puntos de corte y/o categorías de los resultados de las 2 pruebas
10	Las pruebas a comparar	Describe el número y la experiencia del personal que realiza y lee las 2 pruebas
11	Las pruebas a comparar	Describe si quienes interpretan las pruebas fueron enmascarados a los resultados de la otra prueba y describe la información clínica de que disponían para la interpretación de ambas pruebas
12	Análisis estadístico	Identificar los métodos empleados para determinar la precisión (utilidad) diagnóstica Así como para medir el grado de incertidumbre (p. ej., los IC del 95%)
13	Análisis estadístico	Describir los métodos empleados para medir la reproducibilidad de la prueba, en caso de haberla evaluado
14	Participantes	Reporte de cuándo se realizó el estudio, fechas de inicio y fin del reclutamiento
15	Participantes	Anotar características demográficas (edad, sexo) y clínicas (espectro de la enfermedad, síntomas, comorbilidad, tratamiento, centros participantes)
16	Participantes	Identificar el número de sujetos que reunían los criterios de inclusión/exclusión y que realizaron o no realizaron la prueba índice y/o patrón oro; describir por qué no completaron ambas pruebas —en este sentido se recomienda un diagrama de flujo—
17	De la prueba de referencia	Reportar el tiempo entre ambas y los tratamientos administrados entre ellas y de la prueba índice
18	De la prueba de referencia y de la prueba índice	Identificar la gravedad de la enfermedad según criterios definidos en la población con la enfermedad en estudio En los sujetos sin la enfermedad en estudio informar otros diagnósticos pertinentes
19	De la prueba de referencia y de la prueba índice	Tablas de 2 × 2 considerando el patrón oro y la prueba índice
20	De la prueba de referencia y de la prueba índice	Informar sobre los eventos adversos relacionados con ambas pruebas
21	Estimaciones	Resultados de la precisión (utilidad diagnóstica) y de la incertidumbre estadística (valor de p o IC del 95%)
22	Estimaciones	Incluir cómo los resultados indeterminados, falta de resultados y valores extremos de la prueba índice son incluidos en el análisis
23	Estimaciones	Realizar estimaciones de la variabilidad de la precisión diagnóstica entre subgrupos de participantes, evaluadores, centros, etc.
24	Estimaciones	Informe de reproducibilidad de las pruebas
25	Discusión	Sobre la aplicabilidad clínica de los resultados del estudio

IC: intervalo de confianza; MeSH: Medical Subject Headings.

