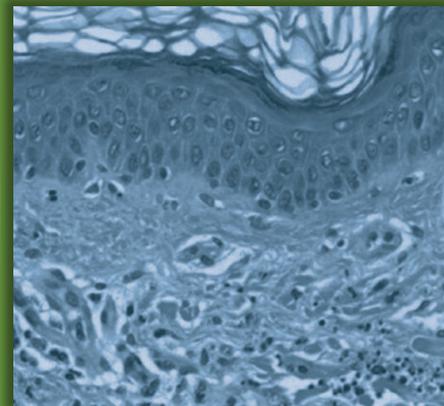


FACULTAD DE
MEDICINA

TRATADO DE **REUMATOLOGÍA**

Dr. Carlos Abud Mendoza
Editor



TRATADO DE
REUMATOLOGÍA

TRATADO DE **REUMATOLOGÍA**

Dr. Carlos Abud Mendoza
Editor

San Luis Potosí, S.L.P., México

EDITOR:

Dr. Carlos Abud Mendoza

Profesor investigador, Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
Jefe de la Unidad Regional de Reumatología
y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

DISEÑO Y FORMACIÓN:

Talleres Gráficos de la Editorial Universitaria

Derechos Reservados *by*

© **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**

1ª edición: febrero 2015

1ª reimpresión: abril 2016

ISBN: 978-607-9343-83-5

Colaboradores

Dr. Carlos Abud Mendoza

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Gilberto Vargas Alarcón

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Dra. Lourdes Baranda Cándido

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Roberto González Amaro

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dra. Eva N. Santillán Guerrero

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Ricardo Moreno Valdés

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Martín Saldaña Barnad

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dra. Claudia Mendoza Pinto

Hospital General Regional No. 36 "San Alejandro" IMSS, Puebla.

Dr. David Vega

Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León.

Dr. José Álvarez Nemegeyi

Hospital de Especialidades CMN, IMSS, Mérida, Yucatán.

Dr. Víctor Manuel Dimas Pecina

Hospital Regional ISSSTE, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Luis Javier Jara Quezada

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" IMSS, Ciudad de México.

Dra. Gabriela Medina García

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" IMSS, Ciudad de México
Universidad Nacional Autónoma de México.

Dra. Rosa Angélica Carranza Muleiro

Sección de Educación de Posgrado e Investigación
del Instituto Politecnico Nacional.

Dr. Miguel A. Saavedra Salinas

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" IMSS, Ciudad de México
Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Jorge Equivel Valero

Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González" Monterrey, Nuevo León.

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

Hospital General "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.
Universidad Autónoma de México.

Dr. David Herrera van Oostdam

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Guillermo Félix Rodríguez

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dra. Adriana N. Rangel Botello

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Enrique Cuevas Orta

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Jair Ávila Sánchez

Médico adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Dra. Juanita Romero Díaz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Rubén Burgos Vargas

Hospital General de México
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Rodolfo Pérez Alamino

Louisiana State University, New Orleans, USA
Centro de Reumatología, Tucumán, Argentina.

Dr. Luis R. Espinoza

Louisiana State University, New Orleans, USA.

Dra. Gabriela Hernández Molina

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Alonso Turrent Carriles

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Antonio Rafael Cabral Castañeda

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Gerardo Tonatiú Jaimes Piñón

Hospital General de Zona No. 50, IMSS, S.L.P.

Dra. Lilia Andrade Ortega

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.
Universidad Nacional Autónoma de México.

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret " Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Arturo Sánchez Arriaga

Instituto Mexicano del Seguro Social, S.L.P.

Dr. Mario García Carrasco

Hospital General Regional 36, IMSS
Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Dra. Pamela Soto Santillán

Hospital General Regional 36, IMSS
Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Dr. Nader Khalidi

St. Joseph's Healthcare Hamilton, Ontario, Canadá.

Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Andy Abril

Clinica Mayo, Jacksonville, Florida.

Dr. Eufrates Hernández Núñez

Hospital Roviroso SS, Villahermosa, Tabasco.

Dr. David Martínez Gala

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Francisco Fidencio Cons Molina

Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali, Baja California, México.

Dr. Martín Magaña Aquino

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Diego Sánchez

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Javier Araujo Meléndez

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Adolfo Tello Esparza

Hospital General Tercer Milenio del Instituto de Servicios de Salud del Estado
de Aguascalientes (ISSEA).

Dr Yamil Matuk Pérez

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dra. Griselda Rangel

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Gilberto Fabián Hurtado Torres

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

L.N. Lourdes Larisa González Baranda

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret " Centro Médico Nacional La Raza,
IMSS. México, D.F.

Dra. Dafhne Miranda Hernández

Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret " Centro Médico Nacional La Raza,
IMSS. México, D.F.

Dr. José Sifuentes Osornio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Pedro Torres Martínez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", Cd. de México.

Dr. Raúl Izaguirre Ávila

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Cd. de México.

Dr. Carlos León Edgar

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Cd. de México.

Dr. Rodolfo Briones Cerecero

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Cd. de México.

Dra. Evelyn Cortina de la Rosa

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Cd. de México.

Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Prólogo

“*Todos los días se aprende algo*”, dice el vulgo, y para muestra, un botón: “Tratado de Reumatología”, editado por Carlos Abud Mendoza y un buen grupo de colaboradores que hacen gala del empuje y trabajo arduo que impone el quehacer de todos los días con Carlos Abud.

El propósito de este libro fue presentar en una forma sucinta y comprensible los aspectos de mayor relevancia clínica, diagnóstica y terapéutica de las principales enfermedades reumáticas al médico familiar, al especialista en Medicina Interna y subespecialistas relacionados así como al Reumatólogo en formación y aquel que requiere de una fuente de actualización fácil y rápida de revisar. En sintonía con esto, la estructura de cada uno de los capítulos requería de un alto grado de homogenización y jerarquización con ideas, cuadros, flujogramas e ilustraciones de los aspectos más característicos.

¿Quién sería capaz de comprometerse a un trabajo de tal complejidad? La respuesta vino con la aceptación de prácticamente todos los invitados a colaborar en la edición del libro, especialistas y maestros en el área que cada uno de ellos desarrolló. Los autores y coautores de los capítulos que integran la obra equilibran la juventud y el entusiasmo con la experiencia, la calma y los años acumulados en las neuronas y vías de conducción hasta músculos con menos brío y rapidez de acción. Este equilibrio se percibe en muchos de los capítulos, especialmente los multiautoreados por el maestro y sus discípulos. Las instituciones que representan, avalan la preparación de los escritores de la clínica y la terapéutica. En este caso, destaca la alma mater del editor principal, la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, donde la cuna de Carlos Abud y las de muchos médicos de vanguardia se han mecido de tal forma que dicha institución educativa ha alcanzado un de los más altos niveles de excelencia académica en el mar de escuelas y facultades de Medicina en el país.

En resumen, el poseedor de este libro –por lo menos un lector constante de la mayoría de los capítulos- se sentirá poseído por la curiosidad y la fluidez del conocimiento al pasar cada página leída y cada párrafo analizado y cada situación aplicada a la consulta diaria. Es un tesoro en las manos y en la cabecera que le ayudara a un mayor desarrollo profesional.

Al ser invitado a escribir este prefacio titubé por un momento ¿escribiré alabanzas? ¿escribiré una crítica constructiva? O ¿se me pasaran los días sin haber hecho nada y haber sido relevado de esta tarea? Pues bien, la primera de mis dudas se encuentra expuesta en los párrafos anteriores. Empero, aclaro no se trata de alabanzas inmerecidas, se trata de un reconocimiento al trabajo duro de los autores.

Abordo el segundo tema: la crítica constructiva. El Tratado de Reumatología tiene más de 50 capítulos; una vez impreso, pesa 1 kg y ocupa más espacio físico que una computadora. Pensando en eso, me imagino el enorme esfuerzo que significó para muchos de los autores

leer, entender, analizar, seleccionar y escribir cada capítulo. La combinación de jóvenes y mayores en muchos de los capítulos resulta equilibrada, pero no dejo de pensar que en algunos casos predomine la experiencia del viejo y en otros la evidencia inflexible del joven. La deseada homogeneidad estructural es relativa y no deja de reflejar la personalidad y la fuerza de los autores. Tampoco esto resulta inconveniente, sino al contrario, nos muestra que el punto de vista de uno, puede diferir del de otro sin querer decir que uno esta bien y otro mal. Simplemente, la variedad enriquece el libro y por ende al lector.

Leyendo el índice temático del Tratado de Reumatología, es fácil encontrar que algunos de los títulos se refieren a una enfermedad y otros al aspecto fragmentario, minúsculo de otra de ellas. Algunos más muestran las recomendaciones o guías para actuar ante ciertas situaciones en al clasificación o el tratamiento de cierto tipo de enfermedades, mientras que otras nos enseñan la metodología para el estudio de los pacientes. Bienvenida la diversidad, bienvenida la exposición de la generalidad y la particularidad.

No me queda mas que recomendar la posesión de este texto y su uso cotidiano como herramienta clarificadora del problema que significa la salud quebrantada del enfermo reumático. Me parece que este libro tiene los elementos necesarios para reconocer los problemas principales y normar los pasos a seguir ante la enfermedades reumáticas.

Rubén Burgos Vargas

Prefacio

A la comunidad médica:

En la búsqueda sistemática para enfermedades reumatológicas en Pubmed, hasta el día 4 de febrero, había 464,985 citas bibliográficas, lo que ratifica la imposibilidad de la comunidad médica de estar en la punta de lanza en el conocimiento de tales padecimientos.

Para los médicos en formación tanto de pregrado como de posgrado y para la comunidad médica especializada y subespecializada, resulta evidente la necesidad de contar con ejemplares actualizados, de fácil lectura, con la atracción adicional del conocimiento vertido por profesionistas interesados en la enseñanza-aprendizaje.

Más aún, la importancia de nuestro “Tratado de Reumatología” se destaca ante lo sucinto de los tópicos que lo conforman y que en diversas ocasiones han sido merecedores de libros extensos, además de poner a disposición de los lectores otros que habitualmente no son incluidos en los libros de texto.

“La medida de desenlace” de los participantes en este libro es la adecuada disponibilidad y accesibilidad de abordaje diagnóstico y terapéutico de las principales morbilidades del campo vasto de la Reumatología.

Carlos Abud Mendoza

Índice

1. Abordaje del paciente con enfermedad reumatológica.....	23
Dr. Carlos Abud Mendoza. Profesor Investigador, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Jefe de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
2. Anticuerpos antinucleares	30
Dr. Marco Ulises Martínez Martínez. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
3. Inmunogenética de las enfermedades reumáticas.....	34
Dr. Gilberto Vargas Alarcón, Investigador en Ciencias Médicas "F", Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".	
4. Inmunopatogénesis de inflamación en enfermedades reumatológicas	40
Dra. Lourdes Baranda Cándido y Dr. Roberto González Amaro, Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
5. Imagenología en Reumatología	46
Radiografía convencional, tomografía, imagen de resonancia (IRM) y ultrasonido musculoesquelético de alta resolución. Dra. Eva N. Santillán Guerrero y Dr. Ricardo Moreno Valdés, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
6. Anti-inflamatorios no esteroideos.....	51
Dr. Martín Saldaña Barnad y Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
7. Glucocorticoides.....	55
Dr. Marco Ulises Martínez Martínez, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	

8.	Abordaje del paciente con lumbalgia	60
	Dr. Ricardo Moreno Valdés, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
9.	Abordaje del paciente con cervicalgia.....	64
	Dra. Eva N. Santillán Guerrero, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
10.	Fibromialgia	70
	Dra. Claudia Mendoza Pinto, Investigadora del Hospital General Regional No. 36 "San Alejandro" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, México.	
11.	Reumatismo de Tejidos Blandos	76
	Dr. David Vega, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González", Monterrey Nuevo León. Dr. José Álvarez Nemegeyi, Hospital de Especialidades CMN, IMSS, Mérida, Yucatán.	
12.	Abordaje de monoartritis y poliartritis.....	83
	Dr. Víctor Manuel Dimas Pecina. Hospital Regional ISSSTE San Luis Potosí, S.L.P.	
13.	Rehabilitación en el paciente con padecimiento reumatológico	89
	Dr. Ricardo Moreno Valdés, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
14.	Hormonas y enfermedades reumatológicas autoinmunes	93
	Dr. Luis Javier Jara Quezada, Dra. Gabriela Medina García, Dra. Rosa Angélica Carranza Muleiro, Dr. Miguel A. Saavedra Salinas, Dirección de Educación e Investigación, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza. Doctorante de Investigación en Medicina, Sección de Educación de Posgrado e Investigación del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, IMSS, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.	
15.	Artritis reumatoide	100
	Dr. Jorge Equível Valero, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González" y Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	

16. Terapia biológica en artritis reumatoide	108
Dr. Fedra Irazoque Palazuelos, Jefa de Reumatología, Hospital General "20 de Noviembre" del ISSSTE, Universidad Autónoma de México.	
17. Hiperuricemia asintomática	113
Dr. David Herrera van Oostdam. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
18. Gota y otras artropatías por cristales	116
Dr. Guillermo Félix Rodríguez, Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín, Dra. Adriana Rangel Botello, Dr. Enrique Cuevas Orta y Dr. Carlos Abud Mendoza. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
19. Osteoartritis	121
Dr. Jair Ávila Sánchez, Médico adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social.	
20. Lupus eritematoso generalizado	124
Dra. Juanita Romero Díaz, Departamento de Reumatología e Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán" y Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
21. Espondiloartritis	131
Dr. Rubén Burgos Vargas. Investigador en Ciencias Médicas "F" Departamento de Reumatología, Hospital General de México. Profesor de Asignatura, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.	
22. Artritis reactiva	142
Dr. Rodolfo Pérez Alamino y Dr. Luis Espinoza, Sección de Reumatología, Louisiana State University, New Orleans, USA y Centro de Reumatología, Tucumán, Argentina.	
23. Artritis psoriásica	150
Dr. Rodolfo Pérez Alamino y Dr. Luis Espinoza, Sección de Reumatología, Louisiana State University, New Orleans, USA y Centro de Reumatología, Tucumán, Argentina.	

24.	Síndrome de antifosfolípidos	159
	Dra. Gabriela Hernández Molina, Dr. Alonso Turrent Carriles y Dr. Antonio Rafael Cabral Castañeda. Departamento de Reumatología e Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán"	
25.	Enfermedad mixta del tejido conectivo	165
	Dr. Gerardo Tonatiú Jaimes Piñón, Hospital General de Zona No. 50, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	
26.	Miopatías inflamatorias	169
	Dra. Lilia Andrade Ortega. Médico Adscrito, Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F. Profesor Adjunto de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.	
27.	Esclerosis Generalizada Progresiva	178
	Dra. Olga Lidia Vera Lastra. Jefa del Departamento de Medicina Interna UMAE, Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret " Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México DF. Profesora de la especialidad en Medicina Interna, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado UNAM.	
28.	Hipertensión arterial pulmonar en enfermedades difusas del tejido conectivo	187
	Dr. Arturo Sánchez Arriaga del Instituto Mexicano del Seguro Social, S.L.P.	
29.	Síndrome de Sjögren	192
	Dr. Mario García Carrasco y Dra. Pamela Soto Santillán. Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional 36, IMSS y Departamento de Inmunología y Reumatología de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.	
30.	Abordaje diagnóstico y terapéutico de la vasculitis	199
	Dr. Nader Khalidi Associate Professor, Division of Rheumatology, Department of Medicine, Program Director, Internal Medicine Residents in Rheumatology, Program Director Rheumatology Residents, Staff Rheumatologist St. Joseph's Healthcare Hamilton; Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín y Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
31.	Vasculitis de grandes vasos	206
	Dr. Andy Abril. Chair, División de Reumatología. Director del Fellowship en Reumatología. Clinica Mayo, Jacksonville, FL	

32. Síndrome inflamatorio/autoinmune asociado a adyuvantes (ASIA).....	210
Dr. David Herrera van Oostdam. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
33. Enfermedades relacionadas a IgG4.....	214
Dr. David Herrera van Oostdam, Cuauhtémoc Oros Ovalle y Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis y Departamento de Patología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
34. Vasculitis pediátrica.....	217
Dr. Eufates Hernández Núñez, Coordinador de Medicina Interna, Hospital Rovirosa SS, Villahermosa, Tab y Dr. Carlos Abud Mendoza Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
35. Síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva.....	226
Dr. Tonatiu Jaimés Piñón; Servicio de Medicina Interna y Reumatología. Hospital General de Zona No. 50 IMSS. Dr. David Martínez Gala. Facultad de Medicina y Departamento de Patología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
36. Osteoporosis	231
Dr. Francisco Fidencio Cons Molina. Médico Reumatólogo, Director Médico e Investigador Principal del Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali Baja California, México	
37. Artritis idiopática juvenil.....	239
Dr. Ricardo Moreno Valdés. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
38. Artritis séptica.....	245
Dr. Martín Magaña Aquino. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Departamento de Infectología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
39. Fiebre reumática.....	252
Dra. Adriana N. Rangel Botello y Dr. Carlos Abud Mendoza. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	

40.	Manifestaciones cutáneas de enfermedades reumatológicas	258
	Dr. Diego Sánchez, Dr. Marco Ulises Martínez Martínez, Dra. Lourdes Baranda Cándido y Dr. Carlos Abud Mendoza. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
41.	Manifestaciones reumatológicas del virus de la hepatitis C.....	263
	Dr. Marco Ulises Martínez Martínez. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
42.	Manifestaciones reumatológicas asociadas a SIDA.....	268
	Dr. Javier Araujo Meléndez. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Departamento de Infectología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
43.	Cáncer en enfermedad reumatológica	273
	Dr. Guillermo Félix Rodríguez, Dra. Adriana Rangel Botello, Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
44.	Alteraciones reumatológicas de endocrinopatías.....	278
	Dr. Adolfo Tello Esparza. Jefe de Medicina Interna, Hospital General Tercer Milenio del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA).	
45.	Manifestaciones neurológicas de las enfermedades reumatológicas	286
	Dr Yamil Matuk Pérez y Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva, Facultad de Medicina UASLP, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" San Luis Potosí, México.	
46.	Manifestaciones oculares en enfermedades reumatológicas	294
	Dra. Griselda Rangel, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"	
47.	Aspectos nutricionales de las enfermedades reumatológicas	303
	Dr. Gilberto Fabián Hurtado Torres. L.N. Lourdes Larisa González-Baranda. Depto. de Medicina Interna y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina y Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". San Luis Potosí, SLP.	

48.	Enfermedad pulmonar intersticial en enfermedades reumatológicas	310
	Dr. Carlos Abud Mendoza, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".	
49.	Síndrome Pulmón - Riñón	314
	Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio morones Prieto".	
50.	Prevención y detección de tuberculosis en pacientes con enfermedad reumática	318
	Dr. José Sifuentes Osornio y Dr. Pedro Torres Martínez, Dirección de Medicina Interna y Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Dr. Salvador Zubirán".	
51.	Embarazo en enfermedades reumáticas	323
	Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas y Dra. Dafne Miranda Hernández, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.	
52.	Trombogénesis en enfermedades reumatológicas	330
	Dr. Raúl Izaguirre Ávila, Dr. Carlos León Edgar, Dr. Rodolfo Briones Cerecero, Dr. Evelyn Cortina de la Rosa. Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".	
53.	Imágenes en Reumatología	335
	Dr. Guillermo Félix Rodríguez, Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín, Dra. Adriana Rangel Botello, Dr. David Herrera van Oostdam, Dr. Ricardo Moreno Valdés, Dra. Eva Santillán Guerrero, Dr. Marco Martínez Martínez, Dra. Lourdes Baranda Cándido, Dr. Martín Saldaña Barnad, Dr. Enrique Cuevas Orta y Dr. Carlos Abud Mendoza. Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle, Departamento de Patología de la Facultad de Medicina y del Hospital Central.	

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

Dr. Carlos Abud Mendoza

Profesor investigador, Facultad de Medicina UASLP

Jefe de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

La expresión clínica que conduce el paciente con padecimiento reumatológico al médico comprende una o varias de las siguientes manifestaciones: dolor, rigidez, inflamación, debilidad, deformidad e inestabilidad; con relativa frecuencia se acompañan de disminución o pérdida de la función, fatiga, malestar, depresión, temor y alteraciones del sueño.

Para fines didácticos podemos dividir a las enfermedades reumatológicas como articulares y no articulares (reumatismo muscular localizado como tendinitis y bursitis; síndromes regionales de tensión miofascial como cervicalgia, y generalizado: fibromialgia y síndrome de fatiga crónica). Las articulares primariamente no inflamatorias (osteoartritis, con inflamación subclínica o clínica hasta en más del 50%) que pueden manifestarse como mono, oligo o poliartropatía; las inflamatorias mono (gota, infección, trauma, tumores), oligo y poliarticulares; de estas últimas las espondiloartropatías con afección axial, la que en caso de presentar artritis periférica lo hace predominantemente de miembros inferiores; la artritis reumatoide y enfermedades difusas del tejido conectivo tienen afección predominante periférica.

La debilidad muscular proximal habitualmente sin dolor, define a las miopatías inflamatorias idiopáticas.

La enfermedad ósea metabólica más frecuente es la osteoporosis, generalmente asintomática, con riesgo para fracturas que se expresan por dolor o por cifosis y disminución de estatura.

Las manifestaciones extra-articulares en estos padecimientos no rara vez dan la pauta del diagnóstico, como las cutáneas (lupus, psoriasis, vasculitis), pleuropulmonares, cardíacas, neuropsiquiátricas, oftalmológicas, vasculares y neurológicas periféricas, entre otras. También los síntomas constitucionales pueden acompañar o anteceder a las enfermedades reumatológicas, como ejemplo tenemos que la participación de éstas en fiebre de origen no determinado contribuye en los diversos grupos de edad hasta en 11%.

Aunque el diagnóstico de las enfermedades reumáticas se sustenta principalmente en el interrogatorio adecuado y examen físico, los exámenes paraclínicos son trascendentes para diagnóstico, diagnóstico diferencial, evaluación de eficacia y seguridad de tratamiento. Toda prueba tiene sensibilidad y especificidad que debemos de conocer.

Es inaceptable el denominado "perfil reumático" para cualesquier padecimientos, los estudios en bloque no solamente debilitan al médico y la economía del paciente, lo que es peor, no rara vez se tergiversa un resultado inesperado, habitualmente que no explica el proceso mórbido que aqueja al enfermo; de hecho el médico debiera adelantarse y presuponer a priori el informe de laboratorio, normal y anormal.

Pruebas de laboratorio de rutina

Citología hemática

La anemia es común de las enfermedades inflamatorias sistémicas como las reumatológicas, habitualmente multifactorial (padecimiento crónico por niveles elevados de IL-6 y hepcidina, pérdidas digestivas, alteraciones renales, medicamentos), generalmente normocítica-normocrómica que se asocia a actividad de la enfermedad y respuesta terapéutica. La anemia hemolítica (volumen corpuscular medio alto, con hiperbilirrubinemia, aumento de DHL, con o sin Coombs) alerta al clínico a autoinmunidad (lupus eritematoso generalizado -LEG, síndrome de anticuerpos antifosfolípido -SAAF) además de considerar la megaloblastica por deficiencia de vitamina B. La anemia microcítica hipocrómica puede asociarse a pérdida sanguínea gastrointestinal por medicamentos (AINE, inhibidores de recaptura de serotonina).

La leucocitosis (>10 K/ul) es característica de infección, deshidratación, empleo de glucocorticoides (GC), ocurre característicamente en actividad de la enfermedad como artritis idiopática juvenil de inicio sistémico o enfermedad de Still (también en Still del adulto) y correlaciona con actividad. La leucopenia ($<4,000/\text{mm}^3$) y linfopenia ($<1500/\text{mm}^3$) con características del LEG pero no exclusivas; la neutropenia puede ser autoinmune o por efecto mielotóxico de los inmunosupresores y menos frecuente a síndrome de Felty en artritis reumatoide (AR) (y al síndrome de hiperlinfocitosis CD8+), que además cursa con esplenomegalia, trombocitopenia, úlceras en extremidades inferiores e infecciones recurrentes, habitualmente en pacientes con AR de larga evolución, deformante, con títulos altos de FR y con nódulos reumatoides. La presencia de eosinofilia mayor al 10%, en un paciente con manifestaciones sistémicas, historia de rinitis alérgica y asma bronquial debe hacer considerar al clínico la posibilidad de síndrome de poliangeitis granulomatosa con eosinofilia (Churg-Strauss) y en menor grado se observa en AR, metotrexato y otros medicamentos, síndromes hipereosinofílicos, tuberculosis, enfermedades linfoproliferativas, etc.

La trombocitosis acompaña a la actividad inflamatoria sistémica y la trombocitopenia puede ser por medicamentos, enfermedad hematológica y autoinmune aislada o asociada a LEG y SAAF, entre otras.

Pruebas de función renal

El sedimento urinario telescopeado (leucocitos, eritrocitos, cilindros) es característico de LEG, la actividad glomerular se asocia a la presencia de eritrocitos dismórficos. La elevación de azoados, habitualmente con hipertensión, edema y oliguria, con tamaño renal normal, debe alertar a glomerulonefritis rápidamente progresiva y debemos pensar en LEG, vasculitis asociada a ANCA (poliangeitis microscópica -PAM y poliangeitis granulomatosa PAG), patologías que pueden condicionar síndrome neumo-renal con insuficiencias renal y respiratoria, a las que se suma el síndrome de Goodpasture asociado a anticuerpos anti-membrana basal.

Enzimas musculares

En paciente con debilidad muscular proximal sin o con dolor la elevación de apoyan el diagnóstico de miopatía inflamatoria; ante cuadro clínico y enzimas musculares rutinarias norma-

les la aldolasa habitualmente está elevada; también pueden elevarse troponina y CPK-MB aún sin infarto al miocardio.

Pruebas de funcionamiento hepático (PFH)

El incremento en enzimas hepáticas (TGP, fosfatasa alcalina) se asocia a efecto tóxico de medicamentos (AINE, metotrexato, azatioprina, leflunomida, azulfidina); puede también asociarse a enfermedad de Still, síndrome metabólico (esteatohepatitis no alcohólica).

Las infecciones por virus B y C de hepatitis pueden expresarse con manifestaciones extrahepáticas tales como poliartritis, púrpura vascular y daño renal, particularmente por crioglobulinemia, aún en ausencia de alteraciones en las PFH.

La afección hepática en LEG ocurre en el 10%-15% de los pacientes y conlleva elevada morbilidad.

Exámenes especiales

Las proteínas de fase aguda son liberadas a la circulación en respuesta a estímulos inflamatorios no infecciosos, infecciosos y neoplásicos; producidas en el hígado por citocinas como IL-6 (a través de cinasas). Los biomarcadores reactantes de fase aguda más empleados son la proteína C reactiva (PCR) y la eritrosedimentación globular (VSG). Dada la vida media de la PCR (19 h) suele ser útil en seguimiento. Por sí solas demarcan progresión de AR aún en ausencia de otros datos clínicos y laboratorio. La VSG se mide al colocar la sangre anticoagulada en un tubo vertical en donde se mide la velocidad de caída de eritrocitos y suele estar asociada a concentraciones elevadas de proteínas plasmáticas, frecuentemente al fibrinógeno expresión de proceso inflamatorio inespecífico, pero puede también incrementarse como manifestación de paraproteinemia (gammopatías benignas, de significado indeterminado, mieloma múltiple y macroglobulinemia) que conducen al apilamiento de eritrocitos por alteraciones de las cargas eléctricas y pérdida del potencial Z lo que condiciona la pérdida de la repelencia de los eritrocitos y su apilamiento (fenómeno de Rouleaux). La anemia y la policitemia pueden igualmente afectar la VSG y las alteraciones en el tamaño y forma del eritrocito pueden interferir con la formación del Rouleaux.

Cuadro 1. Problemas relacionados a elevación de PCR

Leves	Moderada	Muy elevada
Ejercicio vigoroso Resfriado común Embarazo Convulsiones Eventos cardiovasculares Síndrome metabólico	Infarto agudo del miocardio Neoplasia hematológica y sólida Pancreatitis (Marcador de mal pronóstico) Enfermedades reumáticas	Endocarditis Trauma grave Vasculitis sistémicas Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan a temperaturas bajas y vuelven a disolverse al incrementar la temperatura.

La más frecuentemente observada en las enfermedades reumatológicas es la policlonal (mixta), particularmente en LEG, Sjögren (SS) y en la asociada a virus C de hepatitis.

Factor reumatoide (FR) y anticuerpos a péptidos cíclicos citrulinados (aCCP)

El FR es una inmunoglobulina habitualmente de clase IgM dirigida contra una IgG (menos comunes IgG e IgA); tanto el FR como los aCCP se presentan hasta en 70% de pacientes con AR pero menos frecuente en fase temprana y en mayores de 50 años y pueden anteceder hasta por más de 10 años a las manifestaciones clínicas; así, no es raro que la AR sea seronegativa tanto para el FR como para aCCP. Estos anticuerpos ocurren en otras enfermedades reumatológicas (LEG, EMTC, SS primario, vasculitis), así como también en padecimientos inflamatorios infecciosos agudos, subagudos y crónicos (virales, bacterianos, endocarditis, tuberculosis) en fibromialgia se observa en 20-40%, en jóvenes sanos en 5% y ancianos hasta 15%.

Antiestreptolisinas O (AELO)

Tiene poca utilidad y debe solicitarse en sospecha de fiebre reumática (infantes menores) ante carditis, artritis, nódulos subcutáneos, corea y eritema marginado considerados tradicionalmente como criterios mayores de Jones para el diagnóstico (habitualmente títulos de AELO >1:1000). Es común la elevación de AELO en personas sanas.

La determinación de AELO puede ser útil en diagnóstico de glomerulonefritis post-estreptocócica, con prevalencia mayor en niños y expresión como hematuria micro o macroscópica, aparente 2-3 semanas después de infección cutánea por estreptococo B hemolítico del grupo A de las cepas nefritogénicas.

Complemento

Incrementa como reactante de fase aguda por producción hepática en AR, Still y otras, y disminuye al activar y consumir estas proteínas por la formación y depósito de complejos inmunes, como se observa LEG; en éste, puede ser heraldo de recaída y gravedad de nefropatía. La hipocomplementemia también se asocia a SSP, EMTC y crioglobulinemia.

Anticuerpos antinucleares (AAN)

Característicos de LEG y de otros padecimientos reumatológicos, también ocurren en infecciones y en sanos. La prueba inicial de escrutinio es inmunofluorescencia indirecta (IFI), con células HEp 2, línea celular procedente de paciente con carcinoma laríngeo.

Por IFI, el patrón homogéneo se asocia a anti-DNA de doble cadena y antihistonas característicos de LEG y lupus inducido por fármacos respectivamente; el periférico con autoanticuerpos a proteínas de la membrana nuclear, poro nuclear y DNA de doble cadena (LEG); nuclear moteado grueso con anticuerpos anti-Sm y anti RNP-U1 que se observan caracte-

rísticamente en LEG y EMTC respectivamente y moteado fino a las partículas de ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SS-B (LEG, bloqueo cardíaco congénito y SSP). El patrón nucleolar que correlaciona con anticuerpos contra DNA topoisomerasa I en pacientes con escleroderma y síndromes de sobreposición; centromérico con autoanticuerpos contra el cinetocoro (síndrome de CREST) y el citoplásmico con otros autoantígenos y no es característico de enfermedades reumáticas.

El LEG con afección orgánica interna cursa con AAN en >95% pero en aquellos con sólo manifestaciones periféricas hasta sólo en 60%. Los anti-dsDNA ocurren en 40-50% de los pacientes con lupus activo y tienden a fluctuar con actividad de la enfermedad, son específico. Los anti-Sm se asocian a LEG en 30% y son altamente específicos (>90%). Los anti RNP U1 característicos de la EMTC y ocurren 30-40% de pacientes con LEG. La determinación de anticuerpos anti-Ro/SSA ocurren hasta en el 40-50% de pacientes con LEG y SSP por Western blot y son de gran utilidad en el diagnóstico de LEG con AAN negativos por IFI. Los anti-P ribosomal se asocian con psicosis lúpica.

En miopatías inflamatorias los AAN son frecuentemente positivos, algunos son específicos, como los anti-RNA de transferencia o anti-sintetasa que ocurren en 30% y se correlacionan con fibrosis pulmonar, artritis, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico. Otros autoanticuerpos característicos son menos frecuentes anti-SRP 5% se asocian a mal pronóstico y afección cardíaca. Los anti Mi2 en 10% de pacientes con dermatomiositis.

La mayoría de los pacientes con escleroderma tienen AAN +, la variedad cutánea difusa anti-topoisomerasa I (30 a 59%) y con CREST (calcinosis, Raynaud, alteración esofágica, acrosclerosis y telangiectasias) los anti-centrómero son los característicos (50%).

Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA)

Útiles para diagnóstico y seguimiento de actividad de PAG y PAM. La determinación de ANCA incluye IFI con neutrófilos humanos normales fijado con etanol como sustrato y ensayos inmunoenzimáticos con antígenos purificados para ANCA, como proteinasa 3 (Pr3) y mieloperoxidasa (MPO). Los PAG tienen c-ANCA con especificidad para pr3 en >80% que son menos frecuentes en las formas limitadas de la enfermedad y 25% p-ANCA con especificidad para MPO. La mitad de los pacientes con PAM ó glomerulonefritis necrosante focal paucimune tienen p-ANCA (MPO) y 30% tienen c-ANCA (Pr3). Los ANCA son menos comunes en pacientes con síndrome de Churg-Strauss y los patrones y especificidades son similares a los de PAM. Recomiendo solicitar ANCA en glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome neuro-renal, insuficiencia respiratoria inexplicable, hemorragia pulmonar, nódulos y cavitaciones pulmonares, sinusitis crónica, estenosis traqueal, lesión de línea media oral o facial (inflamatoria o destructiva), disminución de audición (sordera neurosensorial), proptosis, mononeuritis múltiple, asma y eosinofilia, fiebre de origen oscuro y dermatosis (pápulas, úlceras).

Anticuerpos antifosfolípidos (AAFL)

Indicados en pacientes que presentan manifestaciones clínicas sugerentes del SAAF: abortos o pérdidas fetales, retraso en crecimiento intrauterino, trombosis venosa o arterial, livedo reticular, trombocitopenia, anemia hemolítica, corea y alteraciones cognoscitivas o apoplejía en jóvenes.

Ácido úrico

Las concentraciones de urato son dependientes de la edad y género. La hiperuricemia se define como la concentración de urato en plasma mayor de 7mg/dl en varones y mayor de 6 mg/dl en mujeres. Son indicaciones para determinación de ácido úrico: sd. metabólico, determinar factor de riesgo asociado a enfermedad cardiovascular y monoartritis aguda de 1ª. Mtf, tobillo o rodilla, particularmente en hombre mayor de 40 años. En gota aguda 30-40% de los pacientes tienen normouricemia y más aún si están bajo tratamiento con allopurinol.

Análisis de líquido sinovial

El análisis de líquido sinovial es de gran utilidad en particular para el diagnóstico definitivo de artritis séptica y de artropatías por cristales, y en general en monoartritis. Un líquido no inflamatorio se define con leucocitos <2000/mm³ (osteoartritis). La AR es el ejemplo más característico de artropatía inflamatoria. La hemartrosis es característica de neoplasias, hemofilias, empleo de anticoagulantes y de artritis traumáticas. El líquido de aspecto purulento debe alertar a la posibilidad de artritis séptica. Mediante microscopía de luz normal y de luz polarizada podemos integrar diagnóstico definitivo de artropatías por cristales: urato monosódico (gota) con cristales en forma de agujas, de 2-20 micras y birrefringentes negativos; pirofosfato de calcio, romboidales, de 2- 10 micras y birrefringentes positivos (pseudogota); apatita o hidroxiapatita, agregados amorfos de 5-20 micras de tamaño y se tiñen con rojo alizarina y no muestran birrefringencia en la luz polarizada (artropatía destructiva como el hombro de Milwaukee).

Complejo principal de histocompatibilidad (HLA)

La espondilitis anquilosante se asocia en 90% con HLA-B27 y con menor frecuencia artritis reactiva (60%) y uveítis anterior (50%). Algunas enfermedades autoinmunes (LEG, SSP, Mias-tenia gravis), se asocian con A2, B8 y DR3; la gravedad de la AR con DR1 Y DR4.

Lecturas recomendadas

1. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104: 515-23
2. Suarez-Almazor ME, Gonzalez-López L, Gamez-Nava JI, Belseck E, Kendall CJ, Davis, P. utilization and predictive value of laboratory tests in patients referred to rheumatologist by primary care physicians. *J Rheumatol* 1998; 25: 1980-5
3. Pincus T & Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 731-4.
4. Hahn BH, antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338: 1359-68
5. Avery TY, van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JG. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res*. 2014;2014:401739. doi: 10.1155/2014/401739. Epub 2014 Mar 13.
6. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:315179. doi: 10.1155/2014/315179. Epub 2014 Apr 27. Review.
7. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, Batteux F, Dougados M, Kahan A, Allaire Y. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Rheumatoid and Nonrheumatoid Rheumatic Disorders: Experience with 1162 Patients. *J Rheumatol*. 2014 Oct 1. pii: jrheum.131375. [Epub ahead of print]

8. Abud Mendoza C, U Martínez-Martínez M, Monsiváis-Urenda A, González-Amaro R. Laboratory biomarkers for guiding therapy with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2014 Aug 25. [Epub ahead of print]
9. Meroni PL, Bizzaro N, Cavazzana I, Borghi MO, Tincani A. Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strengths and limitations. *BMC Med.* 2014 Mar 3;12:38. doi: 10.1186/1741-7015-12-38. Review.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

*Unidad de Investigaciones Reumatológicas, Facultad de Medicina
y Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Los anticuerpos antinucleares (AAN), inmunoglobulinas que reaccionan a antígenos nucleares o citoplasmáticos autólogos, son parte del armamentario diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico de algunas enfermedades reumatológicas.

Los AAN característicamente asociados al lupus eritematoso generalizado (LEG), se observan frecuentemente en otras enfermedades reumatológicas, infecciosas, neoplásicas y en personas sanas.

El método más simple, altamente sensible y preferido para la detección de los AAN es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), en la cual, el suero del paciente a diferentes diluciones se incuba con un sustrato celular (más sensible y utilizado: células HEp-2); los anticuerpos se marcan con fluoresceína conjugada con inmunoglobulina antihumana y son vistos a través del microscopio.

Existen otras técnicas diversas, como la inmunodifusión, la inmunoelectroforesis y el ensayo inmunoabsorbente directo ligado a enzimas (ELISA). Estas últimas técnicas se utilizan sobre todo para la identificación de antígenos reconocidos por los AAN en la inmunofluorescencia –o antígenos nucleares extraíbles (ENA)– llamados así originalmente por haber sido extraídos del núcleo con solución salina.

Interpretación

Son útiles para el médico, el título, el patrón de AAN y el sustrato.

El título se refiere a las diluciones a las que el suero continuó siendo positivo y es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos.

El patrón de AAN se refiere a que partes de la célula se tiñen en la IFI.

Aunque los AAN en la IFI se informen en alguno de los 27 patrones, para mejor comprensión los dividimos en 3 grandes grupos:

1. **Patrones nucleares:** homogéneo, periférico, nucleolar, centromérico, otros.
2. **Patrones citoplasmáticos:** mitocondrial, músculo liso, aparato de Golgi, otros (incluyendo sintetetas).
3. **Patrones mitóticos:** aparato mitótico, centrosomas y otros.

- **Patrón homogéneo:** Se caracteriza por la tinción del núcleo de forma homogénea; sugiere anticuerpos dirigidos contra DNA de doble cadena o de cadena sencilla, histonas o nucleosomas; en ocasiones se puede presentar una tinción mas intensa en la periferia del núcleo (patrón periférico) característicamente contra DNA de doble cadena.
- **Patrón moteado:** Se refiere a la tinción del núcleo con gránulos; *moteado grande, grueso, fino, denso-fino, polimórfico (PCNA), discreto o centromérico y puntos nucleares*. Cada patrón se asocia a autoanticuerpos dirigidos a ciertas estructuras, el moteado grueso sugiere reactividad contra ribonucleoproteínas *Sm, y/o U1RNP, el fino contra SSA/Ro, SSB/La*.
- **Patrón centromérico:** Puntos finos distribuidos de manera homogénea en el nucleoplasma de las células en interfase, se asocia con anticuerpos dirigidos contra el cinetocoro.
- **Patrón nucleolar:** Tinción de los nucleolos; se asocian a anticuerpos dirigidos a DNA topoisomerasa I (Scl-70), PM-Scl, fibrilarina, RNA polimerasa 1.

Una vez determinado el patrón de AAN por IFI, es deseable determinar la especificidad o hacia que componentes del núcleo o citoplasma están dirigidos los AAN; esto, a través de método específico como ELISA u otras técnicas; en el caso de la búsqueda de antiDNA de doble cadena pueden ser detectados también por ELISA, *Crithidia luciliae* o el radioinmuno-ensayo (Farr).

Algunas enfermedades reumáticas y autoanticuerpos característicos

Lupus eritematoso generalizado

El LEG se caracteriza por la alta frecuencia de autoanticuerpos, y sería difícil mencionarlos todos o la mayoría. Los anti-DNA de doble cadena se asocian a actividad de la enfermedad particularmente nefritis lúpica; los anti-Sm son casi patognomónicos de la enfermedad pero tienen sensibilidad de 30%. En el LEG los anti SSA/Ro se asocian a lupus cutáneo subagudo y bloqueo cardiaco congénito y los anti-P-ribosomal a psicosis.

Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)

Por IFI los AAN son positivos entre el 50-80% de los pacientes con MII; de los anticuerpos específicos de miositis, destacan los anti-sintetasa asociados al síndrome del mismo nombre que incluyen anticuerpos dirigidos a la maquinaria de sintetasa de RNA de transcripción como son los anti Jo-1 (histidil), PL-7 (treonil), PL-12 (alanil), EJ (glicil), OJ (isoleucil), y KS (asparaginil); son antígenos citoplasmáticos. Los anticuerpos anti-Mi-2 asociados a dermatomiositis pueden ser detectados en la IFI con patrón homogéneo o moteado y los anti-p155 en adultos con dermatomiositis y cáncer. Los anticuerpos denominados asociados a miositis están presentes en síndromes de sobreposición, U1RNP, anti-Ku o los anti PM-Scl, en poli-miositis y escleroderma.

Síndrome de Sjögren

Son característicos los anti SSA/Ro y los anti SSB/La.

Artritis idiopática juvenil

Los AAN son característicos del grupo de niñas que pueden desarrollar uveítis crónica.

Escleroderma

La frecuencia de positividad de anticuerpos antinucleares en escleroderma varía del 85-99%. Los mas importantes para la enfermedad incluyen:

Anticuerpos **anti-topoisomerasa I** (originalmente conocidos como anti-Scl-70): son asociados principalmente con la variedad cutánea difusa de la enfermedad, confieren pobre pronóstico, fibrosis pulmonar, afección cardiaca y musculoesquelética.

Anticuerpos **anti-centrómero**: Asociados con la variedad cutánea limitada de la enfermedad (CREST).

Anticuerpos **anti-RNA polimerasa I, II y III**. Los I y III son altamente específicos de escleroderma, se asocian a variedad difusa y crisis renal.

El punto de corte en la interpretación

No se encuentra bien definido un punto de corte específico para distinguir entre anticuerpos asociados a “población sana” o pacientes con enfermedad reumatológica, aunque se sugiere un punto de corte con aceptable sensibilidad y especificidad de 1:160. A títulos más altos de AAN, la probabilidad de tener enfermedad aumenta. Suelen ayudar a definir si la presencia de Raynaud es primario o secundario, ya que los pacientes con Raynaud y anticuerpos antinucleares desarrollan frecuentemente enfermedad reumatológica. En otras palabras los AAN también pueden estar presentes mucho tiempo antes del desarrollo de enfermedad reumatológica, como por ejemplo en LEG y escleroderma. Es importante evaluar el contexto clínico, y solicitar los AAN de forma dirigida; y enfatizar que su presencia per se no es indicativo de problema reumatológico, que suelen acompañar a enfermedades que se caracterizan por la formación de complejos inmunes que incluyen causas infecciosas como tuberculosis y endocarditis bacteriana, o neoplasias particularmente hematológicas.

Es importante mencionar que aunque la determinación de AAN es muy valiosa, el contexto y expresión clínica es lo que demarca principalmente el diagnóstico y da las pautas para tratamiento.

Referencias

1. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol* 2009;4:1.
2. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol* 2012;76(3):223–8.
3. Muro Y. Antinuclear antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):3–9.
4. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. [Antinuclear antibodies]. *Reumatol Clin* 2010;6(4):224–30.
5. García-De La Torre I, García-Valladares I. [Laboratory abnormalities and autoantibodies]. *Reumatol Clin* 2009;5 Suppl 3:16–9.

6. Wiik AS, Høier-Madsen M, Forslid J, Charles P, Meyrowitsch J. Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *J Autoimmun* 2010;35(3):276–90.
7. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2013;12(3):340–54.
8. Tan EM. Antinuclear antibodies defining autoimmunity pathways. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):104.

INMUNOGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Dr. Gilberto Vargas-Alarcón

Investigador en Ciencias Médicas "F"

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Desde hace varios años el estudio de los genes del sistema principal de histocompatibilidad (SPH) ha generado información relevante que apoya el papel de la genética en el desencadenamiento de las enfermedades reumatológicas, en particular en aquellas con fondo autoinmune. Las enfermedades relacionadas con el SPH tienen características comunes, en general no tienen causa conocida, muestran patrón hereditario autonómico recesivo de penetración débil y, por lo tanto, no hay una relación absoluta con antígeno HLA específico; se relacionan con anomalías inmunitarias y no tienen efecto sobre la reproducción o éste es mínimo.

Es importante considerar que las contribuciones genéticas en la predisposición a enfermedades reumatológicas no son suficientes por sí mismas para la expresión del padecimiento ya que factores ambientales e infecciosos, entre otros, intervienen en el desarrollo de algunas de ellas.

El Sistema Principal de Histocompatibilidad (SPH)

Los seres humanos somos heterogéneos con respecto a la susceptibilidad a la enfermedad. La susceptibilidad genética está influenciada por los genes del SPH, que se considera la región más polimórfica del genoma humano, lo cual ha conducido a detallado mapeo molecular de esta región, conformada por más de 300 genes, cada uno de ellos con gran cantidad de alelos; aproximadamente 10% de estos genes tiene funciones relacionadas con el sistema inmune. El SPH está constituido por 4 millones de pares de bases (Mb) de DNA y corresponde a 0.1% del genoma. Se ubica en el brazo corto del cromosoma 6 en la región 6p21.3. Clásicamente el SPH se divide en clases I, II y III según el producto de los genes. Los genes de clase I y II codifican para las moléculas HLA (human leukocyte antigens) que unen péptidos e interactúan con el receptor de los linfocitos T. Las moléculas del HLA se asocian por interacciones moleculares a fragmentos peptídicos de antígenos que se presentan en la superficie celular donde son reconocidas por células T. El complejo HLA en el cromosoma 6 contiene cerca de 200 genes y más de 40 codifican para antígenos leucocitarios. El resto son genes no relacionados evolutivamente a los del HLA aunque algunos lo están desde el punto de vista funcional. Los genes clase I codifican para una cadena polipeptídica alfa de la molécula clase I; la cadena beta de dicha molécula está codificada por un gen en el cromosoma 15, el gen de la beta 2-microglobulina. La cadena alfa tiene cinco dominios: dos dominios de unión al péptido (α -1 y α -2), un dominio parecido a las inmunoglobulinas (α -3), la región transmembranal y la cola intracitoplásmica. Existen aproximadamente 20 genes de HLA clase I, tres de éstos (HLA-A, HLA-B y HLA-C) son considerados clásicos. Los genes clase II codifican para las cadenas polipeptídicas alfa y beta de la molécula de clase II. Cada cadena alfa y beta tiene

cuatro dominios: el de unión al péptido ($\alpha 1$ y $\beta 1$), el semejante a la inmunoglobulina ($\alpha 2$ y $\beta 2$), la región transmembranal y la cola intracitoplásmica.

Las moléculas clase I se expresan en casi todas las células somáticas aunque el nivel de expresión depende del tejido. Los genes clase II sólo son expresadas algunas células del sistema inmune: linfocitos B, linfocitos T activados, macrófagos, células dendríticas y células epiteliales del timo. En presencia de interferón gama (IFN- γ) muchos otros tipos de células pueden expresar moléculas HLA clase II. La función de ambos tipos de moléculas HLA es presentar péptidos patógenos a células T para iniciar la respuesta inmune adaptativa.

El procesamiento de antígenos y su acoplamiento por moléculas de clase I ocurren constantemente en todas las células; sin embargo, dicho proceso con las moléculas de clase II está restringido a linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. Aunque las moléculas de clase I y clase II forman complejos con péptidos endógenos y exógenos, respectivamente, esta demarcación no es absoluta: las moléculas clase I pueden contener péptidos derivados de proteínas exógenas (p. ej. bacterianas) y las de clase II con péptidos generados endógenamente como los virales. La superficie celular, en consecuencia, se encuentra atiborrada de moléculas HLA acopladas con péptidos llegando a ser unas 100 000 a 300 000 moléculas clase I o II por célula, presentando péptidos propios o extraños.

Los genes de clase III, codifican para proteínas plasmáticas como algunas del sistema del complemento (C4 y factor B), así como otras como las proteínas de choque térmico y el factor de necrosis tumoral.

Artritis Reumatoide (AR)

La heredabilidad de la AR se estima hasta de 60%, mientras que la contribución del HLA a esta heredabilidad se sugiere que es del 11 al 37%. Varios estudios en diversos grupos étnicos han asociado a la AR con los alelos HLA-DR4, DR1, DR10, DR6 y DR3 del locus DRB1 perteneciente a los genes clase II del SPH. La asociación con DR4 ha sido corroborada en varias poblaciones del mundo y dicha asociación se ha reportado en pacientes Caucásicos, Orientales, Negros y Mexicanos. Sin embargo, también han surgido evidencias que sugieren que otros antígenos además del HLA-DR4 pueden a su vez contribuir a la susceptibilidad a desarrollar AR. En algunos grupos étnicos se ha observado que la AR se asocia al HLA-DR1 como es el caso de judíos de Israel y de individuos de Nueva Delhi. Por otro lado, se ha encontrado que un epítipo codificado dentro de los genes clase II del SPH definido por el anticuerpo monoclonal 109d6 está presente en pacientes con AR positivos para DR4 y en algunos pacientes Caucásicos e Hispanos negativos para dicho antígeno. Estos y otros datos enfatizan que las bases genéticas para la susceptibilidad a la AR son complejas y en cierta forma requieren por lo tanto de analizarse más a fondo. Una solución parcial del problema surgió con la demostración de que no todos los haplotipos DR4 son iguales (ie: existen subtipos de DR4). Esto fue originalmente establecido a través del análisis de la región HLA-D mediante la técnica de cultivo mixto de linfocitos (CML). Mediante esta técnica se identificaron 5 subtipos de DR4 que fueron designados como Dw4 (0401), Dw10 (0402), Dw13 (0403), Dw14.1 (0404),

Dw14.2 (0408) y Dw15 (0405). El subtipo Dw10 ocurre preferentemente en individuos de raza judía, mientras que el subtipo Dw15 ocurre en individuos orientales y los otros subtipos se presentan preferentemente en la raza caucásica. La base estructural de estas diferencias en el CML entre personas DR4 se ha localizado en un pequeño número de aminoácidos entre los alelos del gen DRB1. Estas diferencias de aminoácidos se localizan alrededor de la posición 70 de la cadena beta del DR, en una región de la molécula que ha sido llamada “tercera región hipervariable” (TRH) (aproximadamente de la posición 67 a la 78). Algunos subtipos de DR4 difieren solo en el cambio de un aminoácido, por ejemplo el Dw14 y el Dw13 difieren en el cambio de alanina por ácido glutámico en la posición 74. Otros alelos tales como el Dw10 tienen dos residuos cargados negativamente (ácido aspártico y glutámico) en las posiciones 70 y 71, comparado con los residuos neutros o cargados positivamente de los otros subtipos DR4 en éstas mismas posiciones. Lo más importante de esta subdivisión es que sólo algunos de los subtipos de DR4 se asocian con la AR, de estos, el Dw4 y Dw14 se presentan en pacientes caucásicos y el Dw15 en pacientes orientales. Resulta evidente que ciertos subtipos de HLA-DR4 condicionan la susceptibilidad a la AR (DRB1*0401, *0404, *0404, 0408) en caucásicos, mientras que otros (DRB1*0402, *0407) parecen conferir resistencia al padecimiento.

De acuerdo al modelo tridimensional de la molécula de clase II, el sitio de variación se localiza en una alfa hélice, sitio crítico del reconocimiento antigénico en el cual participa la molécula clase II; cambios aún puntuales en los aminoácidos de esta región, tienen importantes repercusiones en el reconocimiento antigénico. La relevancia de la TRH en el reconocimiento por parte de la célula T y su relación con la susceptibilidad a padecer AR se sustenta por el hallazgo de que las secuencias de aminoácidos en esta región mostradas en algunos subtipos de DR4 también se presentan en alelos de cadena beta que no son DR4. Por ejemplo, la secuencia de la TRH del subtipo Dw4 se presenta también en la cadena beta del DR1 y en algunos subtipos de DR6. Por otro lado, se ha descrito que el segmento 807-812 de la glicoproteína gp110 del virus de Epstein-Barr contiene seis aminoácidos que de manera interesante son idénticos a los que se presentan en las posiciones 69-74 del subtipo Dw14 y difieren solo en un aminoácido en la posición 71 del DR1 y de los subtipos Dw14 y Dw15; este cambio es conservado ya que ambos aminoácidos son polares (arginina por lisina). Esta semejanza estructural entre el producto de un agente infeccioso y el sitio de reconocimiento antigénico de la molécula clase II puede ser la causa de la cronicidad de un proceso inflamatorio una vez que éste se inicia y persiste aún cuando ya no exista el antígeno que indujo la respuesta inicial, ya que no existiría una distinción absoluta del antígeno procesado y el elemento de restricción (molécula clase II HLA-DR). Esta hipótesis se apoya también en el hallazgo de abundantes células T que reaccionan con antígenos de histocompatibilidad en el líquido sinovial de los pacientes con AR. Aún más se sugiere que la susceptibilidad, más que residir en genes particulares, reside en epítopes específicos, los que pueden ser contenidos en diversos alelos de genes HLA. Como ya se mencionó, la región clase II contiene además otros genes que codifican antígenos como HLA-DQ. En esta subregión tanto la cadena alfa como la cadena beta son polimórficas y los estudios moleculares de la cadena beta han mostrado que éstos también pueden subdividirse al DR4; por ejemplo, los tres subtipos de HLA-DQ que se asocian con DR4 son el DQ7, DQ8 y DQ9 y algunos de ellos también se han reportado asociados con la susceptibilidad a la enfermedad. Estos datos indican que la varia-

ción estructural en ciertos sitios de la cadena DRB1 y sus efectos en el reconocimiento de los linfocitos T, están muy relacionados con la inmunopatogenia de la AR. La AR también se ha asociado con el Dw4 (0401), Dw14.1 y 14.2 (0404 y 0408), Dw15 (0405); DR1 (0101), DRw10 (1001) y DRw14 Dw16*1402). Por otro lado, algunos alelos como el DR2 (w15) y DR5 (w11) se asocian en forma negativa a esta enfermedad y por tanto se podrían considerar como genes protectores para el desarrollo de artritis reumatoide. El mecanismo más factible por el cual los genes HLA podrían conferir susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad parece ser la hipótesis de “epítopes compartidos” ya que los marcadores asociados como DR1 (B1*0101 0102) y DR14 (1402) comparten exactamente los mismos aminoácidos en las mismas posiciones con los alelos de susceptibilidad DR4.

Lupus eritematoso generalizado (LEG)

En su desencadenamiento participan diversos factores: hormonales, diversos genes y factores ambientales como la exposición a la luz solar, infecciones y medicamentos. Estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos, la presentación en familiares en primer y segundo grado, así como la diferente frecuencia de lupus en diversos grupos étnicos (más frecuente en Afroamericanos, Hispanos y Asiáticos que en Caucásicos) ponen de manifiesto el componente genético de esta enfermedad. La predisposición genética a LEG en varias poblaciones se asocia con ciertos alelos HLA así como con alelos nulos del cuarto componente del sistema del complemento. Hay asociación con el haplotipo HLA-B8, DR3, DQ2.1 (DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) el cual porta una delección del gen de C4A en pacientes Europeos, Norte Americanos, Caucásicos Australianos y en menor medida en Afro-Americanos. El haplotipo HLA-DR3, DQw2.1 que no presenta el alelo nulo de C4A ha mostrado asociación con la enfermedad en pacientes Españoles y pacientes México-Americanos. Además de lo anterior, varios haplotipos HLA-DR2 correlacionan con LEG en algunas poblaciones, específicamente el haplotipo HLA-DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 en pacientes Europeos, Norte Americanos, Japoneses, Chinos, y Coreanos. El LEG es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y serológico y estudios recientes han mostrado que ciertos autoanticuerpos muestran asociación con alelos HLA clase II, los alelos HLA-DQ presentan mayor asociación que los alelos HLA-DR. Por ejemplo, la presencia de autoanticuerpos a ribonucleoproteínas citoplasmicas (Ro(SS-A) y La(SS-B) se han asociado con las especificidades HLA-DQ2.1 (DQA1*0501, DQB1*0201) y DQ6, especialmente cuando estos ocurren en estado heterocigoto. De forma más específica, los alelos HLA-DQA1 que presentan glutamina en la posición 34 y los alelos DQB1 con leucina en la posición 26 se han correlacionado con la producción de autoanticuerpos anti-Ro y La en pacientes Caucásicos.

Espondilitis Anquilosante (EA)

De las enfermedades asociadas a los genes HLA, la espondilitis anquilosante constituye la que presenta asociación más fuerte. El 90 % de los pacientes con EA presentan el antígeno HLA-B27 comparado con un 3-8% de la población sana. A pesar de ser una asociación detectada en la mayoría de los grupos étnicos, el grado de asociación varía en cada uno de ellos

y se relaciona directamente con la frecuencia del B27 en la población general. La prevalencia de la enfermedad es elevada en caucásicos, intermedia en grupos del Medio Oriente, baja en orientales y ni la EA ni el B27 se presentan en aborígenes australianos o en negros africanos. El 90% de los pacientes caucásicos es B27+, el 48% de los negros de EUA es portador del antígeno, del 67 a 92% de los japoneses y el 100% de los indios Aida o Bella Coola de Canadá. En cambio, en los mestizos mexicanos tiene una frecuencia del 69% entre los enfermos y 5% en los sanos, mientras que en los diferentes grupos indígenas es, en Lacandones y Mixtecos del 0%, Mazahuas de 2.55% y en Tarahumaras del 3.7%, lo que sugiere que el gen ancestral es de origen caucásico. La participación de los genes HLA clase II en la susceptibilidad a la EA ha sido reportada en los últimos años. Sin embargo, únicamente la participación del HLA-DR1 ha sido reportada de forma constante por varios grupos de investigadores. En estudio realizado en Inglaterra, el DR1 fue asociado con EA familiar pero no se detectó en población abierta. Un estudio francés confirmó la participación del haplotipo DRB1*0101, D-QB1*0501 independientemente del B27. Estudios en pacientes japoneses han sugerido asociación del HLA-DR8 con uveítis y entre el haplotipo portador del HLA-DR8 (HLA-A2, -B46, DR8) y artritis psoriásica; aquellos con DR8 tuvieron edad de inicio de los síntomas menor. Tanto el HLA-DR4 como el DR7 han sido asociados con artritis periférica.

Uveítis primaria

La uveítis puede ocurrir asociada con alguna de las EA, pero también puede ocurrir en forma aislada. En esta última forma se ha encontrado asociación con el HLA-B27, aunque su positividad es de 25% (riesgo relativo = 12.5). Esto sugiere que la enfermedad es heterogénea; de la misma manera, también se ha encontrado en mexicanos vinculación con el HLA-DR1. La tipificación de los antígenos HLA en estas enfermedades es de trascendental importancia no sólo para el diagnóstico sino también para pronóstico.

Síndrome de antifosfolípido primario (SaFP)

Es un padecimiento manifestado por trombosis, hemocitopenias y/o pérdidas fetales en pacientes que tienen títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos sin evidencia de enfermedad autoinmune o infecciosa. Los estudios de asociación entre este síndrome y los genes HLA, se han enfocado a los alelos de genes clase II (HLA-DR y -DQ) como posibles marcadores de susceptibilidad, como HLA-DR7 en pacientes italianos con LEG y anticuerpos anticardiolipina, HLA-DR4 en pacientes ingleses y en pacientes con anticoagulante lúpico con HLA-DQ7 y en menor grado HLA-DR5 y HLA-DRw52. En SaFP hay asociación con HLA-DR4 y del HLA-DRw53. Estudio realizado en mestizos mexicanos con SaFP destacó incremento significativo de HLA-DR5 (probablemente DRB1*1201).

Síndrome de Sjögren primario (SSP)

Desde el punto de vista inmunogenético, el SSP tiene similitudes con lupus eritematoso generalizado, y muestra asociación con HLA-DRB1*03 y HLA-DRB1*02, ambos alelos median

susceptibilidad a través de la producción de los autoanticuerpos contra los antígenos nucleares anti-Ro (con -DRB1*03), anti-La (con -DRB1*02) y anti-Sm (con -DRB1*03 y -DRB1*02).

Esclerodermia

La variedad de afección cutánea difusa o esclerodermia generalizada, se relaciona con HLA-DR5 y el CREST con HLA-DR3 y DR1.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La asociación primaria es con el HLA-DRB1*04 y con el HLA-DQB1*0302, alelos muy frecuentes en las poblaciones orientales y en poblaciones con fuerte componente amerindio de Latinoamérica. En mexicanos se asocia con DRB1*04 y con alelos de la familia del HLA-DR5 y su asociación con el anticuerpo anti-RNP de 70 kDa.

Conclusiones

Las enfermedades reumatológicas son entidades complejas desde el punto de vista clínico y genético. Factores ambientales y diversos genes pueden estar participando en su presentación. Diversos estudios han demostrado la participación de los genes del SPH en la susceptibilidad genética al desarrollo de estas patologías. De estos genes, tanto los genes clase I como los clase II parecen tener papel preponderante en la susceptibilidad a desarrollarlas. Lo anterior está fundamentado en el papel protagónico de las proteínas que codifican dichos genes en el control de la respuesta inmune.

Referencias

1. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol* 22:133-138, 2010.
2. Sebastiani GD, Galeazzi M. Immunogenetic studies on systemic lupus erythematosus. *Lupus* 18:878-883, 2009.
3. Criswell LA. The genetic contribution to systemic lupus erythematosus. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66:176-183, 2008.
4. Dieudé P, Comélis F. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005 72:520-526, 2005.
5. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol (Suppl)*. 72:10-13, 2005.
6. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 4 (Suppl 3):S265-272, 2002.
7. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 22:126-132, 2010.

INMUNOPATOGÉNESIS DE INFLAMACIÓN EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Roberto González-Amaro

Dr. Lourdes Baranda Cándido

*Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Introducción

La inflamación (del latín *inflammare* o hacer fuego) es parte fundamental de los mecanismos de defensa del ser humano, pero ocasiones es dañina y parte de la fisiopatogenia de muchas enfermedades reumáticas, en particular en la artritis reumatoide.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión tienen un papel muy importante en la presentación de antígenos a las células T, recirculación de linfocitos, fenómenos de citotoxicidad y en diferentes fases de la respuesta inmune. Estas moléculas interactúan con diferentes contra-receptores o ligandos que se encuentran en leucocitos, células endoteliales y matriz extracelular. La expresión de ellas es variable, así como su afinidad por sus ligandos y generan señales intracelulares. Las más importantes en la función de los leucocitos pertenecen a las familias de las selectinas, integrinas e inmunoglobulinas.

De las tres selectinas descritas, L, E y P (CD62L, CD62E y CD62P, respectivamente), la primera se expresa en la mayoría de los leucocitos e interactúa con ligandos que se detectan en células endoteliales (MAdCAM-1, CD34, nepmucina y PSGL-1). La E se expresa en células endoteliales activadas e interactúa con moléculas que se expresan en leucocitos (PSGL-1, CD43, CD44 y ESL-1); y CD62P se detecta tanto en células endoteliales como en plaquetas activadas e interactúa con la molécula PSGL-1, la que se expresa en diferentes subpoblaciones de leucocitos. Las selectinas tienen un papel clave en la interacción leucocito-endotelio, involucradas en el proceso inflamatorio y en la recirculación de linfocitos.

En la superfamilia de las inmunoglobulinas se incluye a CD2 y LFA-3 (CD58), las cuales interactúan entre sí. CD2 se expresa en linfocitos NK y linfocitos T. Las moléculas ICAM-1, -2 y -3 interactúan principalmente con integrinas de leucocitos y tienen un importante papel en la presentación de antígenos, formación de la sinapsis inmunológica, fenómenos de citotoxicidad y extravasación de leucocitos. En contraste con ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) se expresa en forma constitutiva en las células endoteliales; ambas interactúan con las inte-

grinas LFA-1 y Mac-1 y median la adhesión de leucocitos al endotelio. Por otra parte VCAM-1 (CD106) se expresa en células endoteliales, interacciona con las integrinas VLA-4 y $\alpha 4\beta 7$ y media también interacciones leucocito-endotelio. Por último, las tres moléculas llamadas JAM (*Junction Adhesion Molecules* 1-2-3) participan en la interacción leucocito-endotelio y extravasación de células del torrente sanguíneo leucocitos y células endoteliales e interaccionan entre sí y con las integrinas LFA-1, Mac-1 y VLA-4. CD31 (otro miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas), y las JAM se localizan en las zonas de unión célula-célula de diferentes endotelios y tienen un papel relevante en la regulación de la permeabilidad vascular y la extravasación de leucocitos.

Las integrinas son moléculas heterodiméricas constituídas por cadenas alfa y beta, se agrupan con base en la cadena beta y las subfamilias importantes desde el punto de vista inmunológico son las que poseen en común las cadenas beta1, 2 y 7. Las primeras comprenden a las moléculas VLA (VLA-1, VLA-2, VLA-3, VLA-4, VLA-5, VLA-6). Estas integrinas tienen un patrón de expresión diferente y la síntesis de algunas de ellas se incrementa en los linfocitos T días después de su activación. Los ligandos o co-receptores de estas integrinas son principalmente proteínas de la matriz extracelular (colágena, fibronectina, laminina), así como, para VLA-4 las moléculas VCAM-1 y JAM-2. Las integrinas de leucocitos o $\beta 2$ incluyen a LFA-1 que se expresa en todos los leucocitos y tiene como contra-receptores a ICAM-1, -2 y -3, así como a JAM-1. Esta integrina tiene gran importancia en diferentes fenómenos tales como la extravasación de leucocitos, la respuesta inflamatoria, la generación de la repuesta inmune y la fase efectora de la misma. El heterodímero $\alpha M\beta 2$ o Mac-1 funciona como receptor de complemento (CR3) y de las moléculas ICAM-1 y JAM-3 y tiene un papel importante en la fagocitosis y la adhesión de leucocitos.

Extravasación de Leucocitos e inflamación

En el fenómeno inflamatorio crónico participan múltiples elementos: citocinas, receptores de adhesión, células inmunes, agentes quimiotácticos sinoviocitos, factores angiogénicos y osteoclastos. Estas citocinas proinflamatorias, principalmente el TNF α inducen la activación de las células endoteliales de las vénulas poscapilares, lo que resulta en incremento en la expresión de distintas moléculas de adhesión, como CD62E, CD62P, ICAM-1 y VCAM-1. Lo anterior hace posible que los leucocitos que contactan a las células endoteliales rueden sobre las mismas, fenómeno que es mediado por selectinas y sus ligandos, así como por la integrina (VLA-4) y sus ligandos (VCAM-1, JAM-2). Durante este rodamiento, los leucocitos se activan por las señales intracelulares que se generan a través de sus moléculas de adhesión y de diferentes receptores de quimiocinas, que interaccionan con ligandos que se localizan en la superficie de las células endoteliales. Posteriormente, estos leucocitos activados se adhieren firmemente al endotelio, cambian su morfología (polarización celular) y llevan a cabo su migración transendotelial, para subsecuentemente migrar hacia el foco inflamatorio, guiados por el gradiente de sustancias quimiotácticas que se liberan.

Las quimiocinas son una familia de al menos 40 citocinas que inducen quimiotaxis de diversas células, incluyendo leucocitos, a través de su interacción con al menos 15 receptores

distintos. Estas citocinas se han agrupado en 4 subfamilias, las cuales tienen un efecto preferencial sobre distintas poblaciones de leucocitos. Lo anterior, aunado a la expresión diferencial de receptores de adhesión por los leucocitos, explica su reclutamiento en la inflamación. La inhibición de la función de estos receptores se puede llevar a cabo con anticuerpos monoclonales y ligandos solubles. A este respecto, se ha encontrado que el bloqueo de la integrina VLA-4 con anticuerpos, tiene efecto benéfico en modelos experimentales de asma, AR, encefalomiелitis y nefritis autoinmunes. Efecto similar se obtiene con el bloqueo de LFA-1, ICAM-1 y la integrina $\alpha 4\beta 7$. El Natalizumab, monoclonal antiintegrina $\alpha 4$, puede ser eficaz en esclerosis múltiple. Los inhibidores del TNF α , ejercen efecto indirecto sobre los fenómenos de adhesión, al inhibir la activación de células endoteliales y, por lo tanto, la interacción leucocito-endotelio.

Citocinas, inflamación crónica y daño articular

Los linfocitos T de ayuda CD4+ *naive* (Th0) pueden diferenciarse hacia al menos cuatro subpoblaciones distintas, cada una caracterizada por producir un patrón de citocinas diferente. De esta forma, bajo el influjo del IFN γ cuya síntesis es inducida por la IL-12, se produce y activa el factor de transcripción T-bet, el cual determina la diferenciación a linfocito Th1 y, por lo tanto, la producción de IL-2 e IFN γ . Estos linfocitos Th1 son los responsables de la generación de la respuesta inmune celular y de los fenómenos clásicos de hipersensibilidad de tipo tardío. Por otra parte, bajo el influjo de la IL-4, los linfocitos *naive* sintetizan y activan al factor de transcripción GATA-3, lo cual resulta en la diferenciación hacia célula Th2 y la producción de diversas citocinas (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-25 o IL-17E e IL-31), que promueven proliferación de estas células, así como la activación y diferenciación de linfocitos B. Por lo anterior, los linfocitos Th2 tienen un papel clave en la generación de la respuesta inmune humoral y de las patologías asociadas a ésta (hipersensibilidad inmediata o alergia, enfermedades mediadas por autoanticuerpos y/o depósito de complejos inmunes). Otra posibilidad es la diferenciación hacia linfocito Th3, que está menos bien caracterizada pero que resulta en la generación de células productoras de TGF β , citocina importante en la modulación del fenómeno inflamatorio y en la diferenciación de linfocitos T reguladores Foxp3+ y de linfocitos Th17. Por último, bajo el influjo de la IL-6, TGF β y de IL-23, los linfocitos *naive* se diferencian a células Th17, un fenómeno que es dependiente de la síntesis del factor de transcripción RORC2 (ROR- γ t en el ratón). Estas células producen IL-17A (denominada usualmente como simplemente IL-17), IL-21, IL-22 e IL-17F, las cuales ejercen efectos sobre los mismos linfocitos Th17 y sobre diferentes células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, sinoviocitos) e inducen su activación y/o la producción y liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL-6, y quimiocinas, que incluyen IL-8), las cuales generan el fenómeno inflamatorio crónico. Aunque el papel de las células Th17 no se ha definido aún con precisión en condiciones fisiológicas y patológicas, diferentes evidencias indican que son importantes en la inmunidad en contra de bacterias extracelulares y hongos, así como en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunes. Es necesario mencionar que estos procesos de diferenciación son consecuencia de la presencia del antígeno correspondiente (usualmente una proteína), un fragmento del cual (péptido antigénico), unido a una molécula HLA, es reconocido por el TcR del linfocito T sobre la superficie de una célula presentadora de antígeno, durante la formación de la Ila-

mada sinapsis inmunológica. También es importante mencionar que la diferenciación de los linfocitos Th está bajo el influjo de ellas mismas (p. ej. los linfocitos Th1 inhiben la diferenciación de los Th2 y Th17, en tanto que los Th2 inhiben a los Th1 y Th17), así como de diferentes poblaciones de linfocitos T reguladores. Con respecto a lo último, resulta interesante mencionar que el TGF β en conjunto con la IL-6 induce la diferenciación hacia Th17, en tanto que el TGF β , en ausencia de otras citocinas, favorece la diferenciación de las células T naive hacia linfocitos T reguladores inducidos.

En la figura 1 se resume la participación de las citocinas en la patogenia del fenómeno inflamatorio crónico y daño tisular. Diferentes evidencias indican que inicialmente ocurre la activación de linfocitos T, consecuencia de su interacción con células presentadoras de antígeno, principalmente linfocitos B y células dendríticas. Los péptidos antigénicos que son reconocidos por el linfocito T no han sido caracterizados, pero pudiesen corresponder a péptidos citrulinados derivados de moléculas propias, tales como colágena, GP39 e inmunoglobulinas. Cuando la célula presentadora de antígeno corresponde a un linfocito B, éste reconoce también el antígeno a través de su receptor (Ig de membrana) y se activa en forma simultánea con el linfocito T, diferenciándose posteriormente a célula productora de inmunoglobulinas. Estos autoanticuerpos forman complejos inmunes, los cuales estimulan a macrófagos, a través de sus receptores para fragmentos Fc de las inmunoglobulinas, principalmente el Fc γ RI. Los complejos inmunes se depositan en vasos sanguíneos, donde generan un fenómeno inflamatorio mediado principalmente por el sistema del complemento y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (vasculitis leucocitoclástica). En forma simultánea, el linfocito T se activa y se diferencia a linfocito Th2, lo cual a su vez hace posible la proliferación y diferenciación del linfocito B con la generación de respuesta inmune humoral de memoria. Es necesario mencionar que en el fenómeno de estimulación de linfocitos T y B, participan, además del antígeno, ligandos de receptores de patógenos (TLRs, dectina-1), aún no caracterizados, pero que podrían corresponder a moléculas derivadas de patógenos (PAMPs, como lipopolisacáridos y β -glucanos) y ácidos nucleicos (RNA mono y bicatenario, DNA hipometilado). También es importante mencionar que los linfocitos B no sólo presentan antígenos y producen autoanticuerpos sino también diversas citocinas importantes en inmunopatogénesis, principalmente LT α , IL-6, IL-10, así como diferentes quimiocinas. Todo lo anterior explica, al menos en parte, el efecto benéfico que tiene la terapia de depleción de linfocitos B en enfermedades autoinmunes, mediante la administración del rituximab (RTX), anticuerpo anti-CD20, específico para células B.

Cuando el linfocito T interacciona con la célula dendrítica, ésta produce citocinas que pueden determinar su diferenciación hacia linfocito Th17, principalmente al TGF β y la IL-6 y, los linfocitos producen IL-17 e IL-22, que inducen activación de diferentes células y producción de citocinas proinflamatorias. Es posible que los linfocitos Th17 produzcan también IFN γ o bien que una pequeña fracción de éstos corresponda a linfocitos Th1. Los linfocitos T activados interaccionan con macrófagos, fenómeno en el que participan diversas moléculas de membrana, incluyendo los receptores de adhesión LFA-1, ICAM-1, CD2 y LFA-3, así como CD40, CD40L (CD154) y, probablemente, CD69. Durante esta interacción se establece un fenómeno de estimulación recíproca del linfocito T y el macrófago, a través de estas moléculas

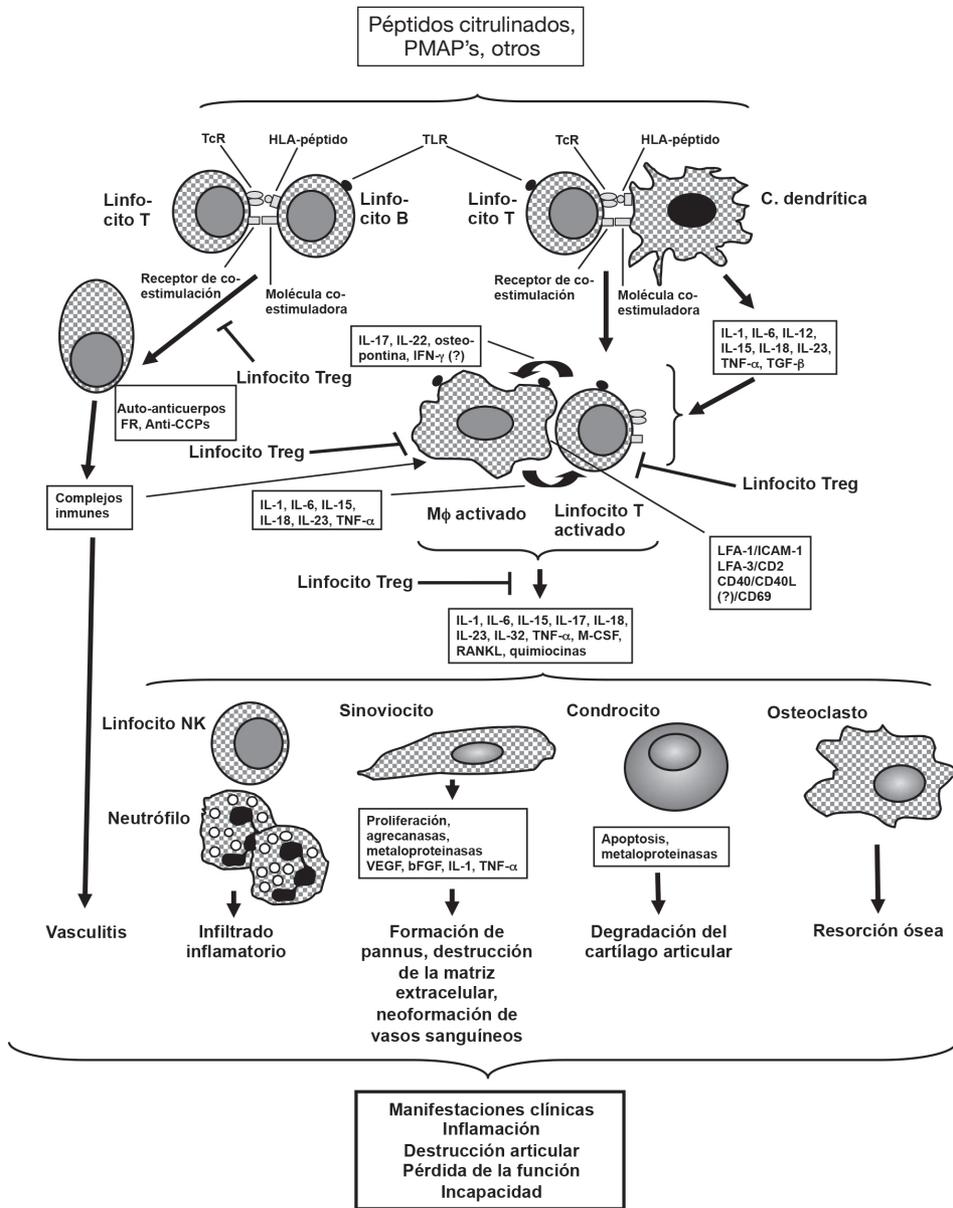
y de diferentes citocinas, entre las que se incluyen a la IL-17, IL-22, IFN γ , IL-1, IL-6, IL-15, IL-18, IL-23 y TNF α . Además, se ha encontrado que durante esta interacción célula-célula el linfocito T activado produce y libera osteopontina, con capacidad de estimular macrófagos, con activación persistente de ambos tipos celulares, producción y liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-32, TNF α , M-CSF, RANKL, diferentes quimiocinas), las cuales ejercen su efecto sobre células inmunes (linfocitos, neutrófilos) y no inmunes (células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos, osteoclastos). En el primer caso, hay atracción y activación de neutrófilos y diferentes subpoblaciones de linfocitos, incluyendo los NK, que forman parte del infiltrado inflamatorio. Por otra parte, estas citocinas inducen activación de células endoteliales, elemento fundamental en la extravasación de leucocitos y el fenómeno inflamatorio y en conjunto con el VEGF y el bFGF, inducen la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis), que permite la hiperplasia de la membrana sinovial y hace posible su carácter invasor.

En la membrana sinovial de la artritis reumatoide (AR) la proliferación de sinoviocitos, así como la producción de citocinas y mediadores adicionales por estas células, como metaloproteinasas (MPP) y agreganasa, hacen posible la angiogénesis, el carácter invasor de la membrana sinovial hiperplásica (*pannus*) y la degradación del cartílago articular. Por otra parte, diferentes citocinas producidas localmente inducen la liberación de MPP por los condrocitos, disminuyen su síntesis de proteoglicanos y, finalmente, desencadenan su muerte celular programada (apoptosis) (cartílago). Un elemento notable en el daño articular de la AR lo constituye la resorción ósea yuxta-articular, resultado de la participación de prostaglandinas, citocinas que incluyen *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand* (RANKL), los cuales inducen la diferenciación de monocitos a osteoclastos, fenómeno que es antagonizado por la osteoprotegerina, un receptor soluble de RANKL que impide su efecto a través de *Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B* (RANK), el receptor de membrana de esta citocina.

Bibliografía

1. González R, Sánchez F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs*. 1998;56:977-88.
2. Vigna M, Abud C, Portillo H, et al. Immune effects of therapy with Adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2005;141:372-80.

Figura 1. Esquema sobre el papel de citocinas proinflamatorias en la patogenia del fenómeno articular inflamatorio crónico que se observa en la artritis reumatoide.



IMAGENOLÓGÍA EN REUMATOLOGÍA

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero

Dr. Ricardo Moreno Valdés

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Tomografía Computada

La tomografía computada (TC) es útil para mostrar anomalías de los tejidos blandos con mucha mayor definición que las radiografías convencionales, resulta excelente para la evaluación de la enfermedad degenerativa del disco intervertebral y hernias de disco, así como para otras áreas del sistema musculoesquelético donde la anatomía es compleja como articulación subastragalina, sacroilíaca y esternoclavicular. Permite la evaluación de tumores óseos como el osteoma osteoide, traumatismos de columna vertebral y pelvis, evaluación de cuerpos sueltos osteocartilaginosos intraarticulares; todo, con mayor sensibilidad que las radiografías simples. La dosis de radiación es mayor que en la radiografía simple. Otra ventaja es que se pueden reconstruir satisfactoriamente las imágenes en casi todos los planos obteniendo imágenes tridimensionales que ayudan a valorar sitios con anatomía compleja. La TC helicoidal permite obtener imágenes conteniendo la respiración una sola vez lo que produce mejor definición de estructuras en el tórax involucradas con los movimientos respiratorios y la TC de alta resolución de pulmón puede revelar detalles de particular interés en los pacientes con afección pulmonar de enfermedad primaria pulmonar o sistémica inflamatoria como las imágenes en "vidrio despulido" (Fig.1).

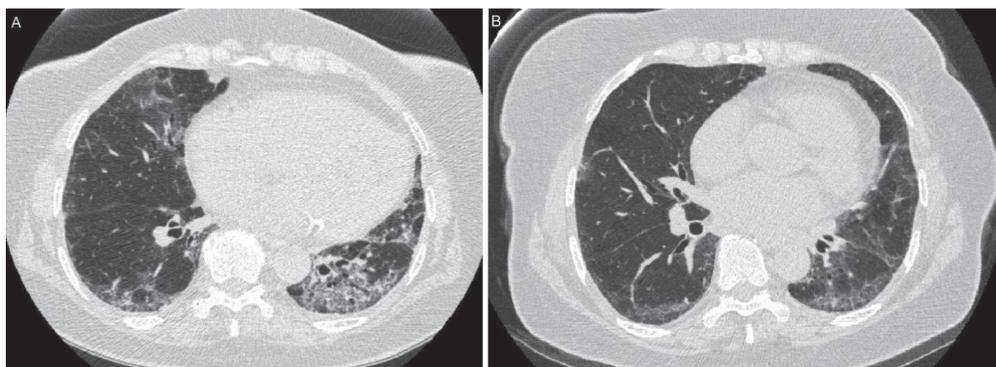


Fig. 1. TC de alta resolución de tórax de paciente con AR. A. Imágenes bilaterales en vidrio despulido y consolidación. B. Imágenes de vidrio despulido y engrosamiento del intersticio pulmonar.

Resonancia Magnética

La imagen de resonancia magnética (MRI) mediante la modificación de pulsos de radiofrecuencia y campos electromagnéticos, se obtienen imágenes de ponderación en T1 y T2 y se destacan diferentes tipos de tejidos y estados metabólicos de los mismos.

Aunque es más costosa que otras técnicas de imagenología, está libre de radiación ionizante sin embargo el campo magnético puede interferir con el funcionamiento de dispositivos médicos y son una de las contraindicaciones para este estudio (Tabla 1). En los niños puede ser necesario el uso de anestesia general.

Contraindicaciones para RM
Cuerpos metálicos
Marcapasos
Implantes cocleares
Dispositivos vasculares
Claustrofobia

Tabla 1.

El uso de medio de contraste (gadolinio) incrementa la definición de las imágenes.

Las imágenes con ponderación de T1 son de tiempos de exposición breves y con ellas se obtienen detalles anatómicos excelentes; las imágenes en T2 tienen tiempos de ponderación prolongados ***

Es el método de elección para el estudio de estructuras intraarticulares de rodilla como meniscos y ligamentos cruzados; la MRI proporciona una excelente definición del cartílago, por lo que es de elección en patologías como para etapas iniciales en la necrosis ósea isquémica. Es también el mejor método para evaluar neoplasias de tejidos blandos y hueso, en la localización de procesos infecciosos como osteomielitis como complemento al gammagrama óseo y para identificar anomalías musculares como desgarros, contusiones o distensiones, así como para evaluación de miopatías inflamatorias idiopáticas.

Permite valorar los huesos del carpo ya que se visualizan cambios óseos tempranos de enfermedades inflamatorias erosivas que por otros métodos no es posible evaluar como la presencia de edema óseo, erosiones e inflamación sinovial y de tejido articular en artritis reumatoide temprana.

Gamagrafía

El gammagrama evalúa trastornos musculoesqueléticos después de la administración intravenosa de difosfonatos radiomarcados como el difosfonato de tecnecio 99m (99mTc) que se ab-

sorben en los huesos de manera proporcional a la actividad osteoblástica y grado de vascularidad; la radiación es similar a una TC de abdomen. Es de utilidad en la evaluación de procesos multifocales como osteomielitis, neoplasias metastásicas y procesos inflamatorios sistémicos.

El gamagrama con citrato de Galio 67 (^{67}Ga) y leucocitos marcados con Indio 111 (^{111}In) incrementa su especificidad y es especialmente útil cuando se sospecha de osteomielitis sobreagregada en fractura consolidada o en cirugía reciente en donde el ^{99}Tc captará en todos los sitios. Las articulaciones afectadas por artritis u osteoartritis también tienen aumento en la captación. El gamagrama pueden mapear en un solo examen la extensión de la enfermedad, sin embargo las imágenes obtenidas son de muy baja definición e inespecíficas.

Ultrasonido

El ultrasonido proporciona información única del sistema musculoesquelético mediante la obtención de imágenes multiplanares en tiempo real que se obtienen mediante la interfase acústica de los tejidos. La definición de las imágenes, su sensibilidad y especificidad, así como el bajo costo la colocan a la vanguardia. Permite la exploración dinámica de múltiples áreas anatómicas; carece de efectos adversos y prácticamente no tiene contraindicaciones. Puede realizarse en la cama del paciente por lo que se ha considerado como una extensión de la exploración física.

Su uso está indicado en la evaluación de partes blandas y patología articular. Es más sensible y específica que la exploración física en la detección de derrame articular, sinovitis y entesitis. También permite distinguir la afección inflamatoria de la periarticular como bursitis, tenosinovitis, celulitis y otras patologías de partes blandas (Fig. 2).

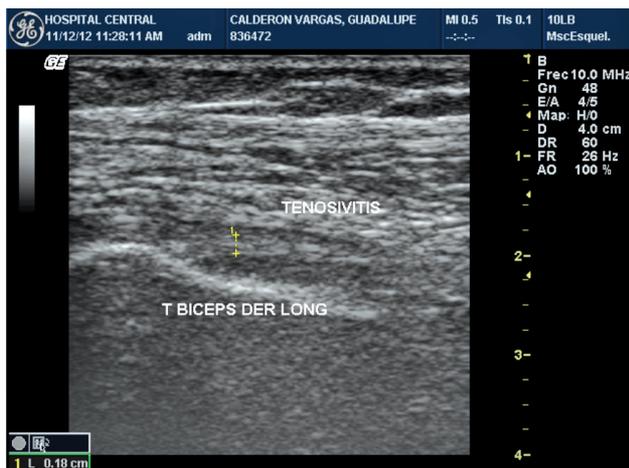


Fig. 2 Tenosinovitis del tendón del bíceps. Aspecto fibrilar normal del tendón del bíceps, rodeado por imagen hipocogénica dentro de la vaina del tendón.

El doppler de poder se emplea para evaluar el flujo sinovial e indirectamente el grado de vascularidad de la membrana como traducción del grado de actividad del proceso inflamatorio (Fig.3).

Se pueden detectar erosiones óseas (Fig.4) hasta de 1 mm con sensibilidad y especificidad casi comparables a las de MRI. Permite monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica. El ultrasonido es una herramienta que incrementa la eficacia de procedimientos de punción-aspiración o infiltración con fines diagnósticos o terapéuticos, aún en articulaciones complejas como el hombro o la cadera. Una de las principales desventajas es que la obtención y calidad de las imágenes depende del transductor y es dependiente del operador, además de que la interpretación de un estudio realizado por otro evaluador es difícil.

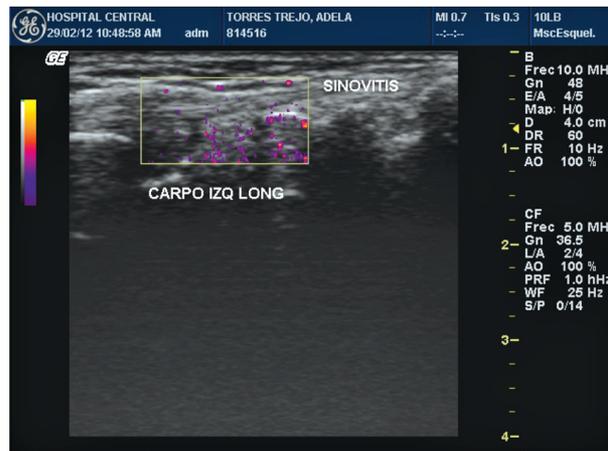


Fig. 3. Artritis reumatoide y sinovitis. Engrosamiento de la membrana sinovial del carpo con aumento en la vascularidad.

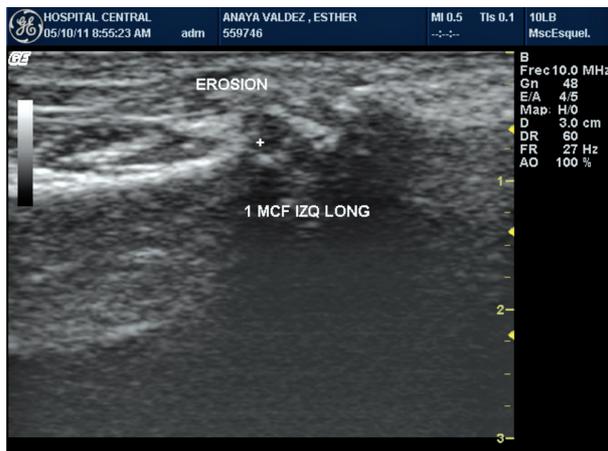


Fig. 4. Artritis reumatoide y erosión en carpo (+).

Artrografía

La artrografía implica la inyección del medio de contraste yodado y algunas veces aire en la articulación seguido de radiografías (puede utilizarse también fluoroscopia). Las complicaciones son muy raras sin embargo estas incluyen procesos infecciosos intrarticulares o reacciones alérgicas al medio de contraste. Su uso ha sido desplazado por la MRI por ser no invasiva. Su principal indicación actualmente es para evaluar la rodilla y hombro en sospecha de desgarramiento del rodete glenoideo en el hombro y del manguito rotador.

Angiografía

Es útil en el diagnóstico de trastornos inflamatorios vasculares, evidencia diferencias en el grosor vascular; en la poliarteritis nodosa identifica sensiblemente los aneurismas en vasos de mediano calibre, en la enfermedad de Takayasu el grosor de la pared y alteraciones del diámetro de los vasos de la aorta y sus ramas. La angiotomografía ha desplazado en gran medida a la angiografía convencional.

Bibliografía

1. Salaffi F, Gutierrez M, Carrotti M. Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1 Suppl 80): S 85-90
2. Xiao H, Liu M, Tan L et al. Value of ultrasonography for diagnosis of synovitis associated with rheumatoid arthritis. *In j Rheum Dis* 2014; May 26. doi: 10.1111/1756-185X.12390. [Epub ahead of print]
3. Van Onna M, van Tubergen A, van der Heijde D et al. Gadolinium contrast-enhanced MRI sequence does not have an incremental value in the assessment of sacroiliitis in patients with early inflammatory back pain by using MRI in combination with pelvic radiographs: a 2-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(2): 225-30
4. McQueen Fm. Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(4):499-522
5. Navalho M, Resende C, Rodrigues Am et al. Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2013; 40 (8): 1282-92

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Dr. Martín Saldaña Barnad

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional
de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son piedra angular en el tratamiento de numerosas condiciones dolorosas sin o con inflamación, primariamente o no reumatológicas, lo que condiciona las millones de prescripciones anuales, como analgésicos, antipiréticos y/o anti-inflamatorios.

La mayoría son ácidos, con absorción casi absoluta, metabolismo hepático, se unen fuertemente a la albúmina y en pacientes con hipoalbuminemia, incrementan sus concentraciones como fármaco libre .

Administrados en dosis única o como terapia a corto plazo proveen adecuada analgesia. El efecto anti-inflamatorio es más importante posterior a varios días y máximo hasta posterior a dos semanas.

Mecanismo de acción

Los AINE inhiben la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), resultando en disminución de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución de la síntesis de prostaglandinas, principales protagonistas en dolor, inflamación y fiebre, explica en gran medida sus efectos terapéuticos.

Mientras que la COX-1 tiene características de enzima constitutiva y su actividad enzimática tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas, la COX-2 es particularmente inducible a través de citocinas, lipopolisacáridos y mediadores de la inflamación.

Los AINE tradicionales inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de las isoformas COX-1 y COX-2, la inhibición de COX-1 es responsable de efectos secundarios a nivel gastrointestinal, renal y de coagulación. Estos medicamentos actúan inhibiendo las prostaglandinas que inducen y prolongan la inflamación debido a vasodilatación y al influjo tanto de células como de mediadores del proceso inflamatorio.

Los AINE inhiben la agregación plaquetaria de manera reversible excepto para la aspirina. En sujetos sanos, la ingestión de aspirina prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la ciclo-oxigenasa plaquetaria (vida media plaquetaria 11 días); para otros AINE la recuperación de la función plaquetaria lleva 1 ó más días de acuerdo a la vida media.

La aspirina y derivados disminuyen rápidamente la hipertermia, aunque a dosis tóxicas generan un efecto pirético acompañado de sudoración, estimulación y depresión, confusión, mareos, tinnitus, hipoacusia para tonos altos, delirio y hasta coma; graves perturbaciones del equilibrio ácido-base con hiperventilación.

Los salicilatos a dosis bajas (1-2 g/día) disminuyen la excreción de uratos, y aumentan su concentración en plasma; a dosis intermedias (2-3 g/d) raramente modifican la excreción de uratos, mientras que dosis mayores a (5g/d) inducen uricosuria con disminución de niveles plasmáticos de ácido úrico.

La ingestión de salicilatos pueden ocasionar molestias epigástricas, náusea y vómito; hemorragia, perforación y sangrado de aparato digestivo alto, menos comúnmente hay expresión clínica de aparato digestivo bajo.

El acetaminofén es un fármaco con eficacia menor que los AINE convencionales o los denominados coxibes (selectivos para inhibir COX-2) y a dosis terapéuticas (2-3 g/d para adultos) los eventos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y de pérdidas sanguíneas, comparables a cualesquier AINE.

Derivados pirazólicos. Utilizados con fines analgésicos y antitérmicos se emplean el metamizol o dipirona y la propifenzona. Con fines antiinflamatorios y analgésicos la fenilbutazona. Tienen proclividad para eventos adversos mielosupresivos.

Derivados del ácido propiónico. Con propiedades similares a otros AINE, empleados para diversos padecimientos reumatológicos, dismenorrea, cefalea, traumatismos, etc. Se absorben de forma bastante completa por vía oral, aunque los alimentos reducen la velocidad de absorción, sin afectar la cantidad absorbida, por vía rectal la absorción es más lenta e irregular. Se unen a la albúmina plasmática en aproximadamente 99%, razón por la que puede aumentar la fracción libre ante ciertos estados (cirrosis hepática y ancianos).

Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en leche materna, el metabolismo es intenso y variado por lo que la excreción renal es mínima, mantienen semividas de eliminación que oscilan entre 2 y 4 horas excepto en caso del naproxeno. En general con menor incidencia de alteraciones gastrointestinales que el ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o indometacina, pero mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Oxicanes. Son ácidos enólicos de semivida larga lo que permite dosis única diaria (piroxicam, tenoxicam y meloxicam).

Derivados del ácido antranílico. Conocidos como fenamatos e incluyen el ácido mefenámico, meclofenámico. Con efectos menores en agregación plaquetaria, pero sin ninguna otra ventaja con otros AINE.

Alcanonas. La nebumetona es un pro-fármaco de naturaleza no ácida que, tras absorberse en el tracto gastrointestinal es metabolizado en hígado para generar metabolitos activos

entre los que destaca el ácido 6-metoxi-2naftilacetico (6-MNA) que es un potente inhibidos de las ciclooxigenasas particularmente COX2. Su biodisponibilidad es del 35% y su unión a proteínas plasmáticas mayor a 99%, posee semivida de 23 horas y su eliminación es completamente renal. Atraviesa placenta y alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en leche materna y el 50% de estas en líquido sinovial. Buena tolerancia.

Nimesulida. Es una sulfoanilida con actividad similar a otros AINE. Buena tolerancia GI.

Consideraciones generales

Factores a tomar en cuenta en la selección de AINE.

- Disponibilidad del fármaco.
- Régimen de dosificación
- Costo de adquisición.
- Condición del paciente.
- Incidencia de toxicidad gastrointestinal.

Fármacos como el celecoxib, etoricoxib, meloxicam (dosis 7.5mg/d) y nabumetona son opciones en pacientes de alto riesgo en cuanto a toxicidad renal y gastrointestinal.

La gastropatía es más frecuente en mayores de 60 años, con mayor gravedad de artropatía inflamatoria, con empleo conjunto de otros medicamentos potencialmente gastropáticos (aspirina, anticoagulantes, inhibidores de recaptura de serotonina, esteroides a dosis >15 mg prednisona) con H. pylori positivo, en disminución de reserva funcional renal-hepática-cardiovascular y a mayores dosis.

Los eventos adversos renales frecuentemente subclínicos y relacionados a disminución de flujo plasmático renal, es rara la nefritis intersticial y muy rara la insuficiencia renal aguda.

Todos los AINE pueden asociarse a retención hídrica, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio.

La elevación de aminotransferasas séricas (transaminasas) se asocian a AINE, particularmente diclofenaco.

Aunque la dermatosis puede presentarse con cualquier AINE, e incluye al síndrome de Steven-Johnson; mas prevalente con derivados de ácido propiónico y oxicames. Es rara la anafilaxia. Los atópicos son susceptibles para alergia grave.

La fenilbutazona e indometacina pueden asociarse a neutropenia y aplasia medular.

Al igual que cualesquier eventos adversos, la meningitis aséptica puede relacionarse a cualquier AINE pero es característico de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

Aunque las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomiendan al acetaminofén de primera elección en osteoartritis, es probable que dosis bajas de otros AINE sean mejores tanto para eficacia como para menores eventos adversos. La dosis máxima recomendada de acetaminofén es de 3g/d, aunque se describe toxicidad hepática con dosis menores.

No se debe de emplear más de un AINE porque no incrementa eficacia a dosis farmacológicas y si aumentan los eventos adversos.

El uso profiláctico de AINE puede disminuir la incidencia y gravedad artritis por cristales. Debemos de utilizar las dosis menores posibles, particularmente en pacientes con co-morbilidades, en baja reserva funcional renal, hepática y cardíaca y en personas de edad avanzada. Hay efectos benéficos adicionales del empleo de AINE, disminuye el cáncer colo-rectal y en general gastrointestinales, probablemente al inhibir COX-2.

Bibliografía recomendada

1. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
2. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24. Review.
3. Atchison JW, Herndon CM, Rusie E. NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *J Manag Care Pharm.* 2013 Nov-Dec;19(9 Suppl A):S3-19. Review.
4. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24. Review.
5. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24. Review.
6. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA.* 2014 Aug 27;312(8):825-36.
7. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 16;9:CD010120. doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
8. Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, Tse F, Armstrong D, Leontiadis GI. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jun;109(6):811-9
9. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Jun;22(6):559-70. Review.
10. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014 Feb 6;5(1):40-9

GLUCOCORTICOIDES

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Los glucocorticoides (GC) son medicamentos ampliamente usados por diversas especialidades médicas.

Desde 1949 que Hench sentó las bases de los compuestos que dieron origen a los GC en una paciente con artritis reumatoide, ha incrementado el conocimiento sobre los diversos mecanismos de acción, beneficios y potenciales eventos adversos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los GC se puede dividir en efectos genómicos (interacción con el citoplasma, el receptor de GC y finalmente los genes) y no genómicos (por ejemplo interacción con las membranas celulares). (Ver figura 1).

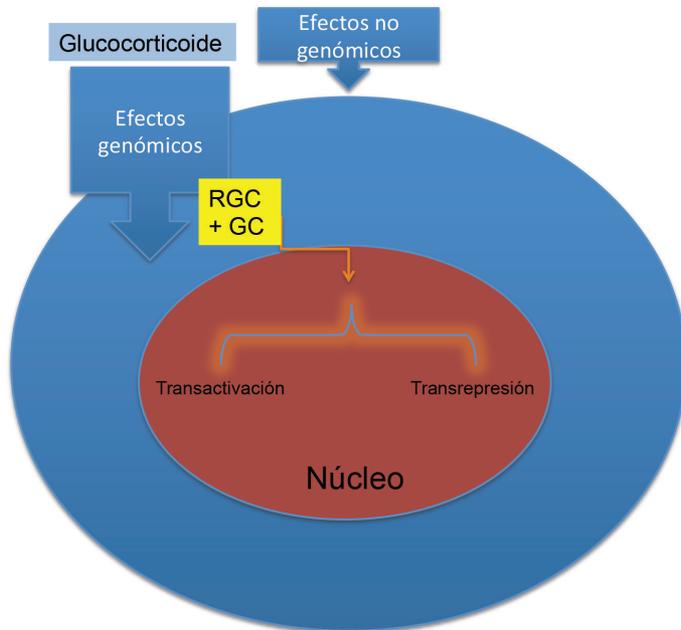


Figura 1. Mecanismo de acción de los glucocorticoides. Abreviaturas: GC: glucocorticoides, RGC: receptor de GC.

Los efectos genómicos se llevan a cabo posterior a unirse al receptor citosólico de GC y transportados al núcleo; llevan a cabo dos efectos uno llamado *transrepresión* (inhibición de la síntesis de proteínas regulatorias) y otro llamado *transactivación* (inducción de síntesis de proteínas regulatorias); parece ser que la mayoría de los efectos anti-inflamatorias de los GC se llevan a cabo por transrepresión ya que por este mecanismo el complejo receptor de GC -GC inhibe la transcripción de factores como el factor nuclear kappa B (NF-kB) por sus siglas en inglés y la proteína activadora 1 (AP-1 por sus siglas en inglés); aunque se reconoce también que la transactivación puede estimular la producción de sustancias anti-inflamatorias como la IL-10. A pesar de que ciertos eventos adversos se llevan a cabo por transactivación y la mayoría de los anti-inflamatorios por transrepresión el separar los efectos “benéficos” de los eventos adversos resulta difícil solo por el mecanismo de acción.

Los efectos finales de los GC se llevan a cabo sobre diversos tipos celulares (por ejemplo leucocitos y sus subpoblaciones como linfocitos, basófilos, neutrófilos etc.), citocinas, interleucinas y apoptosis como parte principal de los efectos no genómicos.

Conceptos importantes de farmacocinética y farmacodinamia

Los GC que podemos usar en la clínica actual se pueden clasificar en base a su equivalencia GC, actividad relativa GC y/o mineralocorticoide. La siguiente tabla describe los algunos de los GC que se utilizan comúnmente en la clínica.

Tabla 1.

Equivalencia a dosis	GC (mg)	Actividad GC relativa	Actividad MC relativa
Cortisol	20	1	1
Metilprednisolona	4	5	0.5
Prednisolona	5	4	0.6
Prednisona	5	4	0.6
Triamcinolona	4	5	0
Dexametasona	0.75	20-30	0

GC: Glucocorticoide, MC: Mineralocorticoide, (t): Transcortina. Traducido y modificado de (6).

Es importante hacer notar que la triamcinolona y la dexametasona prácticamente no tienen efecto mineralocorticoide. Uno de los GC no incluidos en la tabla es el deflazacort el cual su potencia comparable con la prednisolona es de 0.69 a 0.89 y en promedio 6 mg de deflazacort es equivalente a 5 mg de prednisona.

Los GC pueden unirse a la albúmina o a la globulina fijadora de GC y puede haber diferencias en el metabolismo en pacientes con hipoalbuminemia.

De acuerdo a su solubilidad y morfología existen GC con características que les permiten largo tiempo de duración como el acetato de metilprednisolona que permite ser administrado intramuscular o intra-articular a diferencia del corto plazo del succinato de metilprednisolona.

Los GC también pueden dividirse en fluorinados (dexametasona y betametasona) y no fluorinados (prednisona, prednisolona y metilprednisolona); los esteroides fluorinados no son metabolizados por la placenta y tienen biodisponibilidad para el feto cuando se administran a la madre y pudieran ser utilizados cuando se requiere acciones en el feto, por ejemplo duración pulmonar.

Dosis

La dosis a utilizar para las diversas enfermedades dependerá del tipo de enfermedad y justificación de acuerdo a riesgo-beneficio: Nomenclatura sugerida para dosis de GC:

- Dosis baja: ≤ 7.5 mg al equivalente de prednisona al día
- Dosis intermedia: entre 7.5 a 30 mg del equivalente de prednisona al día
- Dosis alta: > 30 a ≤ 100 mg del equivalente de prednisona al día
- Dosis muy alta: > 100 mg del equivalente de prednisona al día
- Pulsos: ≥ 250 mg del equivalente de prednisona al día por uno o varios días.

Tanto dosis bajas como dosis altas ejercen efectos genómicos y el efecto es dependiente de dosis, los efectos no-genómicos parecen ser mas evidentes con las dosis muy altas o pulsos de metilprednisolona.

Retiro de los glucocorticoides

La producción endógena diaria de cortisol en promedio es de 20-30 mg por día en voluntarios sanos y puede incrementarse hasta 300-400 mg en condiciones de estrés grave. Las concentraciones de cortisol endógeno son mas altas por la mañana (entre 6 y 9 a.m.), y bajas por la noche (8:00 pm a 2:00 a.m.). Es importante tomar en cuenta que el uso a largo plazo de GC pudiera condicionar insuficiencia suprarrenal por lo que cuando se utilizan estos medicamentos se debe descender la dosis de forma gradual.

Eventos adversos

Debido a los diversos mecanismos de acción, se reconoce que los GC tienen múltiples eventos adversos, algunos son dependientes de la dosis, otros dependientes del tiempo de uso (cronicidad); también se reconoce que la susceptibilidad hacia los eventos adversos no es paralela a los efectos benéficos.

Los eventos adversos mas comunes y reconocidos son:

- Cardiovascular: edema, hipertensión arterial sistémica, incremento en el riesgo de aterosclerosis, arritmias.

- Cutáneos: atrofia, equimosis, acné, hirsutismo
- Inmunológicos: infecciones
- Endocrinológicos: hiperglucemia
- Gastrointestinal: úlcera péptica, pancreatitis, hígado graso
- Oftalmología: glaucoma, catarata
- Osteomuscular: osteoporosis, osteonecrosis, miopatía
- Sistema nervioso: alteraciones en la memoria, inducción de psicosis

Cronoterapéutica

La hora del uso de las diferentes formulaciones de los esteroides dependerá de la vida media, del tiempo para la absorción y el efecto deseado. Un punto importante es el ciclo circadiano de producción endógena del cortisol cuando se está tratando de retirar el medicamento.

Por otro lado, se reconoce que en artritis reumatoide (AR) la respuesta inflamatoria es mayor por la noche lo que conduce a mayor fatiga, rigidez e inmovilidad por la mañana. Se sabe que si el GC se administra a las 6-8 a.m. el pico de concentración sérica no es el óptimo para prevenir los síntomas mencionados. Existen estudios de formulaciones de prednisona de liberación tardía, la cual está diseñada para liberarse 4 horas después de la ingestión (por ejemplo al tomarse al acostarse se libera por la madrugada) y tener beneficio al momento de incremento en la respuesta inflamatoria.

Perspectivas a futuro

Basados en el conocimiento de los mecanismos de acción, se han desarrollado medicamentos como los agonistas selectivos del receptor de GC (SEGRA, por sus siglas en inglés) que se dirigen a los efectos de la transrepresión principalmente y no a los de transactivación tratando de evitar eventos adversos.

Otros desarrollos importantes es la producción de formulaciones liposomales las cuales se liberan solamente en el sitio de inflamación.

Bibliografía recomendada

1. Buttgerit F. A fresh look at glucocorticoids how to use an old ally more effectively. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012 Jan;70 Suppl 1:26–9.
2. Lightman SL, George CL. Steroid hormones in 2013: Glucocorticoids: timing, binding and environment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Feb;10(2):71–2.
3. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005 Jan;44(1):61–98.
4. Buttgerit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet.* 365(9461):801–3.
5. Strehl C, Buttgerit F. Optimized glucocorticoid therapy: teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Nov 5;380(1-2):32–40.

6. Saag KG. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Winblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Fifth edit. Philadelphia PA: Elsevier; 2011. p. 495–503.
7. Nayak S, Acharjya B. Deflazacort versus other glucocorticoids: a comparison. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan;53(4):167–70.
8. Patt H, Bandgar T, Lila A, Shah N. Management issues with exogenous steroid therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Dec;17(Suppl 3):S612–7.
9. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii35–7.
10. Buttgereit F, da Silva JAP, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):718–22.
11. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Koulouras 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 Jun;69(6):1010–4.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON LUMBALGIA

Dr. Ricardo Moreno-Valdés

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

El dolor lumbar bajo es un problema médico común, que constituye la segunda causa más frecuente de dolor y es causa importante de discapacidad, principalmente en mayores de 45 años, que conduce a considerables costos sanitarios en todo el mundo. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes persiste con lumbalgia de intensidad moderada, al menos 1 año después de un episodio agudo y 1 de cada 5 pacientes, informa limitaciones sustanciales en sus actividades cotidianas y laborales.

Epidemiología

La lumbalgia puede presentarse a cualquier edad, sin diferencias en cuanto a género o raza, ocurre con mayor frecuencia entre los 30 a 50 años de edad, con prevalencia de hasta 70% en países industrializados e incidencia anual del 15-20% (EUA); es causa importante de pérdidas laborales (2% de la fuerza de trabajo). Aproximadamente el 25% de los adultos presentan un episodio de dolor lumbar durante al menos 1 día en los últimos 3 meses y la prevalencia puede incrementarse hasta 41.8% en los siguientes 6 meses; afortunadamente el dolor incapacitante ocurre solamente en el 8.2% de los pacientes (y 20% pueden presentar secuelas importantes).

Abordaje diagnóstico

El “dolor lumbar no específico” (mecánico), se considera benigno, a diferencia del “dolor lumbar específico” (inflamatorio o neuropático), en el que la lumbalgia ocurre como la manifestación inicial de una patología más grave, como por ejemplo neoplasias, fracturas vertebrales o infecciones, patologías que requieren de tratamiento más especializado. Para este último apartado, utilizamos “banderas rojas” o señales de alerta que ayudan a identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de tener como causa precipitante de lumbalgia, las patologías ya mencionadas.

Las siguientes recomendaciones mejoran el abordaje diagnóstico y terapéutico de la lumbalgia:

Recomendación 1: Evaluación inicial

Se debe realizar historia clínica dirigida y exploración física adecuada, orientada a identificar o definir el tipo de dolor lumbar, ya sea “dolor lumbar mecánico o inespecífico”, neuropático (potencialmente asociado a radiculopatía, estenosis espinal o asociado con otras causas espinales específicas) o inflamatorio (como el asociado a espondiloartropatías). Se considera

un episodio agudo, cuando la duración es menor a 6 semanas; subagudo, de 6 semanas a 3 meses y crónico, cuando se prolonga más allá de 3 meses. El 70-90% de los episodios, remite en aproximadamente 6-12 semanas.

La mayoría de los episodios de lumbalgia (90%) son de características mecánicas, debido al sobreuso (trauma, deformidad, cambios degenerativos, etc.), autolimitados, se exacerbaban con actividades físicas y mejoran con el reposo (algunos disminuyen al asumir posición supina). Hasta 50% de los pacientes mejoran después de una semana y prácticamente en el 90%, los síntomas desaparecen en 8 semanas. Solamente el 10%, persisten con dolor intenso después de 6 semanas. Este tipo de dolor no requiere mayor evaluación diagnóstica y su pronóstico es favorable.

El dolor lumbar inflamatorio es de inicio insidioso, de semanas a meses, empeora con el reposo (predominio matutino) y tiende a mejorar con la actividad física. No hay afección neurológica secundaria y típicamente los reactantes de fase aguda se encuentran elevados. Los estudios radiológicos son anormales en etapas avanzadas de la enfermedad y pueden ser normales o con alteraciones mínimas en etapas iniciales. En el caso de las espondiloartropatías se encuentra en porcentaje variable, asociación con el antígeno del HLA-B27.

El dolor neuropático, es resultado de daño o enfermedades que afectan el sistema somatosensorial y puede estar asociado con disestesias o parestesias; puede tener componentes continuos y/o episódicos (paroxísticos). Estos últimos se describen como descarga eléctrica. Síntomas comunes son la sensación de ardor o frialdad, sensaciones de “alfileres y agujas”, entumecimiento y picazón. A la exploración física se debe tratar de identificar si existe algún nivel de afección neurológico.

Recomendación 2: Estudios de imagen

En el abordaje inicial y más para el dolor mecánico, no deben realizarse estudios de imagen (convencional, TC o MRI), son innecesarios, se somete a radiación, no rara vez hay cambios estructurales que no tienen correlación con el dolor o son espectadores inocentes (incluyendo osteofitos, hernias discales, escoliosis, etc.) y hasta pueden llevar a cirugías innecesarias.

Recomendación 3. Enfermedades subyacentes

Retraso en el diagnóstico de enfermedades subyacente como condicionante del dolor lumbar se asocia a mal pronóstico. Algunas patologías se presentan con dolor neuropático y en estos casos es necesario considerar como posibilidad: hernias de disco sintomáticas (4%), fractura o aplastamiento vertebral (4%), estenosis espinal (3%), neoplasias (0.7%) y síndrome de cauda equina (0.04%). Algunas otras incluso, pueden deberse a causas extraespinales (pancreatitis, nefrolitiasis, aneurismas de aorta y otras enfermedades sistémicas o las de origen autoinmune). En casos de sospecha, se prefiere la realización de resonancia magnética, ya que permite una mejor visualización de tejidos blandos, en especial el canal espinal y la médula. En los pacientes con cáncer, 50% de ellos tienen alteraciones neurológicas al momento del diagnóstico y el retraso en el mismo, se acompaña de secuelas permanentes en el 70%. Potencialmente cualquier neoplasia puede ocasionar lumbalgia, aunque las más frecuentes

son cáncer de mama, pulmón y próstata (80%). Los datos que deben alertar al clínico ante esta posibilidad son la historia previa de cáncer (14.7 OR), falla al tratamiento de la lumbalgia, después de 1 mes (OR 3), pérdida inexplicable de peso (OR 2.7), edad mayor de 50 años (OR 2.7) y hematocrito menor de 30% (OR 15.4).

Recomendación 4: Cirugía

El médico debe evaluar a pacientes con lumbalgia y signos o síntomas de radiculopatía o estenosis espinal mediante tomografía o resonancia, solamente si son potenciales candidatos para cirugía o inyección epidural de esteroides, aunque esta medida resulta controvertida ya que la mayoría de los pacientes presenta mejoría en las primeras 4 semanas de tratamiento no invasivo. La cirugía no es la vía final común para cada una de las condiciones dolorosas de la región lumbar ya que es común encontrar hallazgos incidentales en los estudios de imagen, que no explican la sintomatología del dolor lumbar e incluso las estrategias de cirugía temprana no resultan en mayor tasa de recuperación global. En términos generales la principal “ventaja” del tratamiento quirúrgico temprano es alivio más rápido del dolor, aunque esto también es debatible, ya que la mayoría de los pacientes sin tratamiento quirúrgico no empeoran, sino que tienden a mejorar y al año de evaluación, ambas estrategias tienen resultados similares.

Recomendación 5: Medidas generales

El dolor lumbar suele resolverse sin tratamiento, sin embargo es importante, limitarlo y mantener la función mientras que los síntomas comienzan a disminuir. El paciente debe asumir la responsabilidad personal de su tratamiento a fin de prevenir nuevas exacerbaciones y evitar la cronicidad del padecimiento. El resultado funcional depende más de la conducta del paciente que de los tratamientos médicos. La responsabilidad del médico debe ser el proveer la información necesaria (basada en la evidencia científica) acerca del dolor bajo de espalda, con énfasis en el pronóstico favorable del padecimiento (con o sin ciática), lo innecesario de los estudios de imagen, el pronto retorno a las actividades cotidianas, promover medidas de autocuidado generales (descanso o reposo relativo) y específicas (aplicación de calor local, ejercicio, etc.). El reconocimiento temprano de algunos factores, permite identificar aquellos pacientes con riesgo de continuar con dolor persistente o discapacidad: bajo ingreso económico, desempleo, conducta pasiva, mayor intensidad basal del dolor, mayor grado de discapacidad basal, episodios previos de dolor lumbar y otros problemas crónicos dolorosos. En ausencia de estos datos, sólo el 5% de los pacientes persiste con dolor o discapacidad a 3 meses, mientras que en presencia de estas condiciones, hasta el 87% de los pacientes continuará con la sintomatología.

Recomendación 6: Terapia farmacológica

Cada grupo de medicamentos conlleva riesgos, beneficios y costos, por eso es necesario individualizar cada tratamiento, prescribirlos a la menor dosis efectiva y por periodos cortos de tiempo. Los medicamentos de primera línea continúan siendo el paracetamol y los AINE; éstos últimos más efectivos que los analgésicos. Los opioides y relajantes musculares no han mostrado ser más efectivos que los AINE y analgésicos en el control del dolor agudo, subagudo y crónico, más aún los mayores efectos colaterales asociados a ellos, limitan y no justifican su uso en la actualidad. El papel de los antidepresivos no está bien definido, ya

que mientras que en el tratamiento del dolor crónico, el uso de antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina (antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos) está justificado, ya que mejoran los síntomas, (aunque no el estado funcional); en la etapa aguda no han mostrado ser más efectivos que el placebo. Los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina tampoco han mostrado beneficio en el alivio del dolor o mejoría en el estado funcional. Los anticonvulsivos, como la gabapentina, pregabalina y carbamazepina, son útiles en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Los esteroides no deben ser utilizados.

Recomendación 7: Terapia no farmacológica

En pacientes que no mejoran con los cuidados instituidos, debe considerarse la terapia no farmacológica con beneficios probados, tales como ejercicio supervisado (después de 2 a 6 semanas, de iniciado el periodo agudo), permanecer activo, evitando el reposo en cama, la tracción mecánica y el uso de TENS. Algunas terapias alternativas han mostrado cierto beneficio durante la etapa aguda (manipulación vertebral, masaje y acupuntura), aunque la mejoría es similar a la obtenida con el ejercicio y no se recomienda utilizarse como primera línea de tratamiento. En la etapa crónica se ha encontrado evidencia favorable a favor también de permanecer activo y realizar ejercicio; a diferencia del empleo de acupuntura, manipulación vertebral y masajes. Es conveniente identificar factores de mal pronóstico que limiten de alguna manera los resultados favorables tales como: depresión, insatisfacción en el trabajo, mayor discapacidad, somatización y disputas laborales.

En conclusión, la lumbalgia es una enfermedad común, aunque en su mayoría autolimitada, en la que las enfermedades sistémicas subyacentes son raras y los factores psicosociales a menudo contribuyen, de manera importante. La historia clínica es invaluable, para un diagnóstico adecuado, que permita diferir la mayoría de estudios diagnósticos e identificar aquellos pacientes que si los requieran. Se debe referir al paciente si hay disfunción neurológica progresiva, sospecha de enfermedad subyacente o si no responde al tratamiento conservador.

Bibliografía

1. Chou R. In the clinic. Low back pain. *Ann Intern Med.* 2014; 160(11):ITC6-1-16.
2. Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am* 2014; 98(3):405-28.
3. Van der Windt DA, Dunn KM. Low back pain research--future directions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(5):699-708.
4. Downie A, Williams CM, Henschke N et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ* 2013; 347:1-9.
5. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007; 147(7):478-491.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON CERVICALGIA

Dra. Eva N. Santillán Guerrero

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Palabras Clave: Dolor de cuello, espondilosis cervical, radioculopatía, mielopatía, dolor crónico.

El dolor de cuello junto con el dolor lumbar son las principales causas de dolor musculoesquelético, con incidencia del 15 a 20% anualmente.

El dolor de cuello puede originarse en una variedad de estructuras que incluyen tejidos blandos, raíces nerviosas o médula espinal; sin embargo también pueden originarse en otras estructuras fuera del cuello y ser manifestación de dolor referido (Tabla 1).

Causas de dolor de cuello
Trastornos de los tejidos blandos Dolor muscular inespecífico, espasmódico. Lesiones por latigazo.
Artritis Osteoartritis, espondilosis cervical. Enfermedad degenerativa del disco intervertebral con hernias de disco. Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante Artritis idiopática juvenil
Enfermedades óseas Fracturas (relacionadas a traumatismos u osteoporosis), luxaciones Lesiones metastásicas Osteomielitis
Otras Meningitis Espondilodiscitis infecciosas (ej.: E coli, tuberculosis) Tiroiditis Dolor referido de órganos intratorácicos o intra-abdominales

Tabla 1.

Hasta un 90% de los pacientes con dolor de cuello tienen en una causa mecánica su origen. Característicamente el dolor mecánico es aquel que mejora con el ejercicio y empeora con el reposo. El dolor de tipo inflamatorio empeora con el reposo y mejora con el ejercicio. Este último es el que se presenta en las enfermedades inflamatorias sistémicas

como artropatías inflamatorias y que habitualmente se acompaña de rigidez matutina. Más del 50% de los pacientes mejoran después de una semana, y más del 90% lo hacen antes de 8 semanas.

Abordaje

Durante la evaluación inicial debemos determinar si el dolor es de tipo mecánico o es de tipo inflamatorio. Para el correcto diagnóstico diferencial es fundamental la historia clínica y exploración física con evaluación completa del sistema musculoesquelético, particularmente del esqueleto axial. Es esencial la exploración neurológica detallada para la detección de compromiso medular espinal y compresión radicular. La mayoría de los pacientes no requieren de exámenes de laboratorio ni radiografías.

Durante la evaluación inicial se deben detectar trastornos que requieran de una intervención de urgencia como miopatía cervical. En columna cervical las mielopatías con afección de las vías piramidales indican compresión de la médula espinal. A este nivel las principales causas de mielopatía son hernias de disco y osteofitos relacionados a osteoartritis avanzada. La resonancia magnética es la técnica más sensible y específica para visualizar la columna cervical. Los pacientes con antecedentes de trauma, alteraciones neurológicas, sospecha de fractura, metástasis o lesiones óseas deberán ser evaluados con tomografía computada (TC) o imagen por resonancia magnética (IRM).

Trastornos sistémicos. Las manifestaciones que nos hacen pensar en una manifestación sistémica son fiebre, pérdida ponderal no intencional, dolor de decúbito, rigidez matutina de una hora o mayor, dolor óseo localizado o dolor visceral.

Fiebre y pérdida de peso: la historia de fiebre o pérdida ponderal frecuentemente se encuentra asociada a infecciones o tumores. La osteomielitis causa dolor de inicio insidioso y progresivo, que puede ser intermitente o continuo, se presenta en reposo y se exacerba con el movimiento. El dolor por un tumor progresa más rápidamente. Las radiografías simples pueden ser normales. Cuando suelen aparecer las anomalías es cuando se ha perdido más del 30% del calcio en sitio de la lesión. El gammagrama óseo es un estudio sensible pero inespecífico en las lesiones óseas. Las áreas de afección del hueso se detectan con mayor sensibilidad en TC y RM.

Dolor en decúbito: las principales causas de dolor nocturno o de decúbito son tumores benignos o malignos. La compresión de los elementos nerviosos por masas en crecimiento y la inflamación asociada son los responsables del dolor. Durante la exploración física se evidencia dolor localizado a la palpación. En caso de compresión medular espinal o radicular puede haber disfunción neurológica. *Tabla 2.* La RM es el método más sensible para la detección de anomalías del hueso.

Hallazgos neurológicos en radiculopatía cervical			
Raíz nerviosa	Alteración sensorial	Músculo afectado	Reflejo
C5	Lateral del cuello, hombro, brazo.	Deltoides	Bicipital
C6	Lateral del brazo, dedo pulgar e índice	Bíceps	Braquio-radial
C7	Antebrazo dorsal y palmar	Tríceps	Tríceps
C8	Antebrazo medio, dedo medio y anular	flexor de los dedos	---

Tabla 2.

Rigidez matutina: la rigidez matinal de minutos o menor de 1 hora de duración es característica de trastornos mecánicos, en contraste de >1 hora en los trastornos inflamatorios como en las espondiloartropatías seronegativas. En la exploración física se evidencia rigidez y limitación en todos los planos.

Dolor óseo localizado: El dolor que se localiza en la línea media sobre las estructuras óseas se asocia a trastornos que expanden o fracturan en hueso. Los pacientes con fracturas óseas presentan dolor localizado de inicio súbito. Las microfracturas pueden no ser evidentes en las radiografías simples. El gammagrama ósea puede detectar incremento en el recambio óseo poco después de ocurrida la fractura y la TC puede detectar los trazos de fractura. Los estudios de laboratorio y gabinete serán orientados en el diagnóstico diferencial de trastornos metabólicos o neoplásicos.

Dolor visceral. Los órganos que comparten inervación con el esqueleto axial pueden causar dolor referido de cuello. Puede originarse de sistemas cardiovascular o gastrointestinal. El dolor tipo cólico se asocia a espasmo en estructuras huecas como el esófago. El dolor palpitante es característico de lesiones vasculares. El dolor que se desencadena con ejercicios y se irradia al brazo en el territorio de C7 puede asociarse a angina y cardiopatía coronaria. Cuando el dolor del cuello se presenta además con historia de reflujo puede deberse a hernia hiatal o reflujo gastroesofágico con o sin esofagitis. En pacientes con algún factor de riesgo coronario se deberá realizar electrocardiograma, en aquellos con historia de ERGE, endoscopia. El trago de bario puede revelar anomalías como divertículos esofágicos o alteraciones en la motilidad esofágica como las relacionadas con escleroderma.

Trastornos Mecánicos de la Columna Cervical

Los trastornos mecánicos de la columna cervical son menos frecuentes que los de la columna lumbar.

Causas de dolor cervical de tipo mecánico
Esguince cervical
Hernia de disco
Osteoartritis
Mielopatía
Lesiones por latigazo

Tabla 3.

Distensión muscular

La distensión muscular cervical causa dolor en la parte media o inferior en cara posterior del cuello, puede ser unilateral, bilateral o difuso. Con frecuencia se irradia a la cabeza y hombro, asociado a problema postural o voltear la cabeza rápidamente. Hay dolor a la palpación de músculos paravertebrales, disminución de la amplitud de movimientos y pérdida de la lordosis cervical. No se requieren estudios de laboratorio ni radiografías. El tratamiento de la distensión muscular puede incluir, ejercicios de relajación, relajantes musculares (derivados de benzodiazepinas), puede ayudar amitriptilina, inhibidores de recaptura de serotonina, pregabalina y gabapentina. Ejercicios isométricos para mantener la fuerza muscular del cuello. L

Hernia de disco

La hernia de disco de la columna cervical causa dolor radicular irradiado al hombro, antebrazo y mano en los territorios de los dermatomas afectados. El dolor de cuello es mínimo o ausente. El dolor neuropático puede ser importante y limitar la función del brazo. La hernia de disco cervical ocurre durante una maniobra de valsalva al levantar un objeto pesado o durante un ejercicio súbito. Hay aumento del dolor radicular con cualquier maniobra que disminuya el foramen intervertebral y aplique presión al nervio afectado, déficit sensitivo, debilidad motora o asimétrica de los reflejos. La velocidad de conducción nerviosa y electromiografía pueden evidenciar anomalías. La RM es el método de imagen de mayor sensibilidad y especificidad para identificar la localización de la hernia de disco. El tratamiento incluye actividad física controlada, ortesis cervical y lo referido para distensión muscular. El dolor desaparece en la mayoría de los pacientes dentro de los 3 meses siguientes, menos del 20% requieren de cirugía.

Espondilosis cervical

Los cambios degenerativos del disco intervertebral cervical pueden asociarse a inestabilidad, formación de osteofitos en las articulaciones uncovertebrales e interapofisiarias (espondilosis cervical). El dolor cervical es difuso y puede irradiarse a los hombros, región suboccipital, interescapular o cara anterior del tórax. La afección del sistema nervioso simpático puede causar visión borrosa, vértigo o tinnitus. La exploración física puede ser normal; el dolor a la palpación y durante el movimiento activo es lo más común. Las radiografías simples de la columna cervical evidencian disminución del espacio intervertebral, esclerosis facetaria y osteofitos. Sin embargo la correlación clínica de los hallazgos radiográficos es baja. Por RM se identifica espondilosis en el 50% de los mayores de 40 años, habitualmente asintomáticos.

Los AINE son eficaces en el tratamiento del dolor cervical y referido. No se recomienda el uso de opioides. La inmovilización puede aumentar la rigidez del cuello y el dolor. La mayoría de los pacientes tienen episodios recurrentes ante lo que la terapia física debiera continuarse.

Mielopatía

La secuela más grave de la espondilosis cervical es la mielopatía: compresión de la médula espinal por osteofitos, ligamento amarillo engrosado o por prolapso del disco intervertebral. La mielopatía espondilítica es la causa más frecuente de disfunción medular espinal cervical en pacientes mayores de 55 años. Los síntomas de estenosis del canal medular se asocian a un diámetro anteroposterior de 10 mm o menor. La estenosis puede ser dinámica debido a que la inestabilidad produce compresión de la médula espinal con la flexión o extensión del cuello. La compresión de la arteria vertebral anterior en el segmento inferior de la columna cervical es otro mecanismo de daño medular espinal. El dolor cervical es sólo mencionado en el 25% de los pacientes con mielopatía cervical.

Los síntomas clínicos incluyen alteraciones sensoriales de las manos asociadas a debilidad y falta de coordinación. En las extremidades inferiores puede haber alteraciones en la marcha, espasticidad, debilidad o movimientos espontáneos de las piernas. Los pacientes adultos mayores pueden tener rigidez en las piernas que les ocasione marcha arrastrando los pies. Las alteraciones en el control de esfínteres son una manifestación tardía. La exploración física muestra debilidad de las extremidades, espasticidad y fasciculaciones. En el déficit sensitivo se encuentra además de disminución de la sensibilidad al dolor en dermatomas, pérdida de la propiocepción. En extremidades inferiores encontramos hiperreflexia, clonus y signo de Babinski. En la radiografía de columna cervical se evidencia disminución de los espacios intervertebrales, osteofitos y esclerosis de articulaciones interfacetarias. La RM es el método más útil para detectar el grado de compresión de la médula espinal y sus efectos sobre la integridad del canal medular. Aunque algunos pacientes mejorarán con el tratamiento conservador la mielopatía progresiva requiere cirugía para prevenir mayor compresión medular y compromiso vascular.

Latigazo

Las lesiones cervicales en hiperextensión del cuello se asocian más frecuentemente con accidentes automovilísticos con impacto posterior, con lesión por aceleración-desaceleración, los músculos paracervicales: esternocleidomastoideo y largo del cuello se estiran y distienden. Puede haber lesión de los ganglios simpáticos con síndrome de Horner (ptosis, miosis, anhidrosis), náusea o mareo. También pueden ocurrir lesiones del disco intervertebral cervical. Los síntomas consistentes con dolor durante el movimiento y rigidez aparecen entre 12 a 24 horas posteriores al accidente. La cefalea también es síntoma frecuente y puede haber dificultad para la deglución o masticación y parestesias de las extremidades superiores. Hay disminución de los movimientos. El examen neurológico es normal, y las radiografías no muestran anomalías de los tejidos blandos, adicional a la pérdida de la lordosis cervical.

El tratamiento de latigazo incluye la inmovilización con uso de collarín cervical durante períodos mínimos de tiempo. AINE y relajantes musculares. Se recomiendan además ejercicios

suaves del cuello. La mayoría mejora en 4 semanas. La persistencia de los síntomas por más de 6 meses es un signo de peor pronóstico.

Puntos clave

- Identificar datos de alarma que indiquen la presencia de enfermedad subyacente.
- Distinguir las causas mecánicas de la radioculopatía y mielopatía
- El uso de TC o IRM no se recomienda como método de tamizaje o escrutinio
- El tratamiento conservador incluye educación al paciente, ejercicio, AINE, relajantes.
- No se recomienda la cirugía como parte del tratamiento del dolor mecánico del cuello.
- La mielopatía o radiculopatía graves o progresivas pueden requerir cirugía
- En radículo o mielopatía leve a moderada no hay ventaja a largo plazo de manejo quirúrgico sobre conservador.

Bibliografía

1. Evans G. Identifying and treating the causes of neck pain. Review. Med Clin North Am 2014, May;98(3):645-61.
2. Feng ZY et al. Literature review and clinical presentation of cervical spondylitis due to salmonella enteritidis in immunocompetent. Asian Spine J 2014; 8(2): 206-210.
3. Del Grande M et al. Cervical spine involvement early in the course of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2014; 43(6):738-44
4. Darren R et al. Cervical spondylotic myelopathy: Pathophysiology, clinical presentation and treatment. HSS J 2001 7(2): 170-178
5. Dederling A et al. Neck-specific training with a cognitive behavioral approach compared with prescribed physical activity in patients with cervical radiculopathy :a protocol of a prospective randomized clinical trial. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15(1):274, doi : 10.1186/1471-2474-15-274 [Epub ahead of print]
6. Lee DG et al. Effectiveness of intra-articular steroid injection for atlanto-occipital joint pain. Pain Med 2014, Aug 8. Doi:10.1111/pme.12474. [Epub ahead of print]
7. Amorim Cs et al. Effectiveness of global postural reeducation compared to segmental exercises on function, pain, and quality of life patients with scapular dyskinesis associated with neck pain: A preliminary clinical trial.
8. Bhatia R et al. The surgical management of rheumatoid spine: Has the evolution of surgical intervention changes outcomes? J Craniovertebr Junction Spine 2014; Jan;5(1) doi:10.4103/0974-8237.135221. [Epub ahead of print]
9. Takasaki H et al. Mechanical diagnosis and therapy has similar effects on pain disability as "wait and see" and other approaches in people with neck pain: a systematic review. J Physiother. 2014 Jun; 60(2):78.84. doi 10.1016/j.jphys.2014.05.006. . [Epub ahead of print]
10. Zhang C et al. Progressive dysphagia and neck pain due to diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine: a case report and literature review. Clin Interv Aging.2014 Mar 31;9:553-7. Doi:10.2147/CIAS60146.eCollection 2014. . [Epub ahead of print]

FIBROMIALGIA

Dra. Claudia Mendoza Pinto

*Investigadora del Hospital General Regional No. 36 "San Alejandro"
del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, México.*

Introducción

La fibromialgia (FM) se caracteriza por dolor crónico generalizado y se acompaña generalmente por uno o más síntomas concomitantes, los que incluyen fatiga, trastornos del sueño, disfunción cognitiva, ansiedad, cefalea, trastornos funcionales digestivos y depresión, entre otros. La FM es una de las causas más frecuentes de dolor crónico generalizado y comparte muchos rasgos comunes con síndromes fatiga crónica, síndrome de intestino irritable y dismenorrea. La FM a menudo ocurre concomitantemente con otras condiciones como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Epidemiología

Después de la osteoartritis, FM es la segunda alteración reumatológica más común. La prevalencia es de 2% a 8% de la población, de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados. La enfermedad tiene una proporción hombre: mujer de 2:1, similar a otras condiciones de dolor crónico. La FM se presenta a cualquier edad, aunque es más frecuente en edad productiva (perimenopausia); afecta a también a niños.

Fisiopatología y Patogénesis de Fibromialgia

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de FM: estrés, polimorfismos genéticos y predisposición familiar; sin embargo, la etiología y fisiopatología permanece sin esclarecerse completamente.

Percepción del dolor

El mecanismo patológico subyacente en FM es aumento del dolor y la integración sensorial mediados centralmente, aún en ausencia de factores psicosociales identificados. Los pacientes con FM son más receptivos a casi cualquier tipo de estímulo, incluyendo calor, frío, estímulo eléctrico, brillo de la luz o al volumen de tonos auditivos, hechos que sugieren puede estar asociada con problema global en la integración sensorial más que una alteración en el procesamiento del dolor. Estudios experimentales del dolor han identificado disminución en la actividad analgésica en FM. La aplicación de estímulos dolorosos intensos en individuos sanos produce un incremento en el umbral del dolor en regiones corporales remotas del sitio inicial del estímulo nociceptivo, un efecto también conocido como control inhibitorio nocivo

difuso (DNIC por sus siglas en inglés). La respuesta de DNIC depende de sistemas antinociceptivos descendentes (como el sistema opioidérgico y noradrenérgico entre otros) desde el tallo cerebral a la columna vertebral. Estos sistemas están bajo control de varias estructuras del prosencéfalo como la corteza cingulada anterior, la amígdala y la corteza frontopolar. Una cierta cantidad de señales nociceptivas (fibras C y fibras A δ), por lo tanto, pueden ser suprimidas a nivel espinal en individuos sanos, pero adquieren acceso al cerebro en pacientes con FM debido al control inhibitorio dañado.

Genética y Neurotransmisores

Un fenómeno establecido es la predisposición familiar a la FM, el riesgo de desarrollar FM es ocho veces mayor en los familiares de primer grado de pacientes con FM que en los individuos no relacionados. La evidencia actual sugiere que los factores genéticos son responsables de por lo menos 50% de la sensibilidad al dolor experimental. Estos factores incluyen polimorfismos en genes que codifican una variedad de canales de sodio, guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa y canales de potasio KCNS así como genes involucrados en el metabolismo de la serotonina y catecolamina. Los neurotransmisores facilitan la transmisión del dolor en el sistema nervioso central, como la sustancia P, glutamato y factor de crecimiento neuronal, que están aumentados en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con FM, mientras que los niveles de metabolitos de los neurotransmisores que típicamente inhiben la transmisión del dolor (serotonina, endorfinas, norepinefrina y dopamina) están reducidos.

Anormalidades periféricas

Algunos estudios han encontrado alteraciones leves en los músculos esqueléticos de pacientes con FM, pero en forma inconsistente. Sin embargo, las fibras nerviosas pequeñas en la piel puede estar dañada en algunos subtipos de fibromialgia.

Características clínicas

Dolor

La manifestación más frecuente en pacientes con FM es el dolor. A menudo este dolor fluctúa de una área a otra. En algunos pacientes existe historia de dolor crónico regional antes del desarrollo de dolor generalizado. El dolor característicamente es crónico, con espasmo agudo intenso o sensación de choque eléctrico. Las parestesias son frecuentes. Algunos pacientes describen sus músculos como tensos y “atados o en nudo”. El dolor empeora en ocasiones con esfuerzos o actividades físicas. Una de las características de FM es la hipersensibilidad, hiperalgesia o alodinia. La hiperalgesia es un dolor intenso excesivo inducido por estímulo nocivo, la alodinia es la percepción de dolor por estímulo inocuo o no nociceptivo. La discapacidad es característica y de magnitud similar o mayor que la que ocurre por artritis reumatoide.

Fatiga y sueño no reparador

La fatiga que afecta a 80-90% de los pacientes con FM, es el segundo síntoma más discapacitante y el sueño rara vez mejora la fatiga; el 70% de los pacientes con FM presentan calidad

de sueño pobre, con astenia o con falta de vitalidad matinal, que se adiciona al cansancio y dificultad para realizar actividad física.

Depresión y ansiedad

Los trastornos del estado de ánimo son frecuentes en FM, la prevalencia de depresión y ansiedad es mucho mayor entre pacientes tratados en centros hospitalarios (70-80%) que entre pacientes de la comunidad (30-50%).

Daño Cognitivo

Los pacientes con FM describen con frecuencia tener ellos mismos “cerebro nublado”, problemas con la memoria, dificultad para concentrarse en tareas, para retener nueva información, hacer cálculo mental o resolver problemas.

Rígidez matutina

Es común la rigidez matutina prolongada en pacientes con FM, con duración variable, lo que pudiera realizarse diagnóstico presuntivo de artropatías inflamatorias. En FM, la rigidez generalmente no se alivia con actividad física y hay ausencia de evidencia objetiva de sinovitis.

Otros síntomas

Náusea, vómito, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea o constipación. Es muy frecuente el diagnóstico concomitante de síndrome de intestino irritable. Los síntomas uro-ginecológicos también son frecuentes, especialmente urgencia, frecuencia, incontinencia, dolor pélvico (vejiga irritable) y dismenorrea, así como algo más frecuente el fenómeno de Raynaud y sequedad de mucosas.

Diagnóstico

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990 para FM fueron para clasificación, no para diagnóstico. Estos criterios requiere que los individuos tengan dolor generalizado (dolor en esqueleto axial, arriba y debajo de la cintura y en ambas partes del cuerpo) así como dolor a la palpación en 11 ó más de 18 posibles “puntos sensibles”. Los criterios alternativos de FM de 2010 fueron pensados para su uso en estudios epidemiológicos y representa un método alternativo para evaluar FM. Los nuevos criterios son más adecuados para atención primaria, el examen de los puntos sensibles se reemplaza con un índice de dolor generalizado (WPI) y gravedad de los síntomas (SS); en lugar del recuento de los puntos sensibles, los pacientes pueden indicar 19 regiones del cuerpo en las que se han experimentado el dolor durante la última semana (puntuación está entre 0-19); la segunda parte de la puntuación necesaria implica la evaluación de síntomas del paciente, quien califica sus síntomas específicos durante los últimos 7 días en escala de 0-3. (Cuadro 1). El diagnóstico se basa en la puntuación WPI y la puntuación SS ya sea WPI de al menos 7 y puntuación SS de al menos 5, o WPI de 3-6 y la puntuación SS de al menos 9. Los síntomas tienen que estar presentes como mínimo durante 3 meses y el paciente no tiene que

tener ninguna enfermedad que pueda explicar el dolor. En la práctica clínica, la FM debe ser sospechada en pacientes teniendo dolor multifocal no completamente explicado por lesión o inflamación.

Cuadro 1. Criterios diagnóstico de FM propuestos por el Colegio Americano de Reumatología.

Fatiga	Sueño no reparador	Síntomas Cognitivos
0= Sin problemas	0= Sin problemas	0= Sin problemas
1= Problemas leves e intermitentes	1= Problemas leves e intermitentes	1= Problemas leves e intermitentes
2= Problemas moderados considerables presentes a menudo	2= Problemas moderados considerables presentes a menudo	2= Problemas moderados considerables presentes a menudo
3= Problemas graves generalizados constantes.	3= Problemas graves generalizados constantes.	3= Problemas graves generalizados constantes.

Las pruebas de laboratorio no son útiles para establecer el diagnóstico de FM, pero sí para diagnóstico diferencial. La evaluación básica de laboratorio puede incluir biometría hemática completa, química sanguínea, tirotropina, vitamina D, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Los estudios serológicos como los anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, más frecuentes que en personas sanas, generalmente se evitan si no hay signos y síntomas que sugieran trastorno autoinmune.

Tratamiento

El mejor abordaje terapéutico para la FM es integrando tratamientos farmacológicos y no farmacológicos mientras se compromete a los pacientes como participantes activos en el proceso.

No farmacológico

Las 3 mejores terapias no farmacológicas son educación, terapia cognitiva conductual y ejercicio. Todas ellas con evidencia fuerte para eficacia hasta por >1 año, aunque hay dificultades en acceso y adherencia.

Farmacológico

Las terapias farmacológicas dirigidas para reducir la actividad de neurotransmisores facilitadores o incrementando la actividad de neurotransmisores inhibidores como la norepinefrina o serotonina, o ácido gama-amino butírico. El cuadro 2 resume las recomendaciones farmacológicas de las Guías Canadienses para FM. Contamos con diversos agentes farmacológicos solos o en combinación, aunque sólo tres están aprobados por la FDA: dos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN), duloxetina y milnacipran, y la pregabalina, un anticonvulsivo. Otros medicamentos incluyen anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), acetaminofén, opioides, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antiespasmódicos, agonistas de dopamina, hipnóticos, benzodiacepinas y relajantes musculares.

Conclusiones

La fibromialgia es común y constituye diagnóstico de exclusión, frecuentemente representa reto diagnóstico, se asocia con otros trastornos reumatológicos o psiquiátricos. Recientemente ha cambiado el sistema de puntos dolorosos como únicos datos para diagnóstico, se reemplazó por uno más integral que incluye fatiga, trastornos del sueño y cognitivos.

Cuadro 3. Resumen de tratamiento farmacológico de las Guías Canadienses para FM.

Tratamiento	Características	Efectos adversos
Componentes tricíclicos	Amitriptilina, 10-70 mg/d >30' antes de dormir. Ciclobenzaprina, 5-20 mg/d antes de dormir (Poco útil)	Boca seca, ganancia de peso, constipación, sensación de estar mareado.
Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina	Duloxetina 30-120 mg/d Milnacipran, 100-200 mg/d	Náuseas, palpitaciones, cefalea, fatiga, taquicardia, hipertensión
Gabapentinoides	Gabapentina 800-2400 mg/d en dosis dividida Pregabalina >600 mg/d en dosis dividida	Sedación, ganancia de peso y mareo
Gamma-hidroxitirato	4.5-6 g por noche dividido en dosis	Sedación, depresión respiratoria, y muerte
Naltrexona dosis bajas	4.5 mg/d	
Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina	Fluoxetina, sertralina, paroxetina	Náusea, impotencia sexual, ganancia de peso, trastornos del sueño
Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos	No evidencia de eficacia.	Efectos adversos gastrointestinales, renales y cardíacos
Opioides	Tramadol con y sin acetaminofén, 50 a 100 mg cada 6 horas. No hay evidencia de eficacia para opioides potentes.	Sedación, adicción, tolerancia, hiperalgesia inducida por opioides.

Bibliografía

1. Clauw DJ. Fibromyalgia. Clinical Review. JAMA 2014; 311: 1547-1555.
2. Schmidt-Wilcke T, Clauw J. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 518-527.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care & Res. 2010; 62: 600-610.

4. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association recommendations for rational care of persons with fibromyalgia. Summary report. *J Rheumatol.* 2013 ; 40: 1388-1393.
5. Carville SF, Nielsen-Arendt S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendation for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 536-541.
6. Nüesch E, Häuser W, Bernady K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 955-962.
7. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12: CD010884
8. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Uçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD010292.

REUMATISMO DE TEJIDOS BLANDOS

Dr. David Vega Morales

*Reumatólogo, Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González"
Monterrey, Nuevo León.*

Dr. José Álvarez Nemegeyi

Hospital de Especialidades CMN, IMSS, Mérida, Yucatán.

Según la definición del diccionario MeSH (Medical Subject Headings), las lesiones de los tejidos blandos (músculo, tendones, ligamentos, piel o grasa) son excluyentes del tejido óseo. El término de reumatismo de tejidos blandos engloba a los síndromes de dolor regional, tendinopatías, fibrositis, tendinitis y reumatismo no articular. La fisiopatología compartida de estas lesiones es el uso repetitivo de los tendones, entesis, ligamentos y bursas y la subutilización del tendón posterior a su lesión, conlleva a la degeneración de las fibras tendinosas. Con una lógica similar, en donde los canales ligamentarios se alteran en su estructura y tamaño, se producen los síndromes de atrapamiento nervioso. Aunque mal denominados con el sufijo "itis", en las lesiones del tendón, bursa y epicóndilo, a través de estudios histopatológicos, de resonancia magnética y ultrasonido, no hay inflamación alguna.

Describiremos los principales síndromes incluidos en el reumatismo de tejidos blandos por sitios anatómicos.

Miembro superior

Tendinopatía de hombro

Es el síndrome de tejidos blandos más común y la causa más frecuente de dolor de hombro; con prevalencia en la población general de 2.36%. Es debida a la compresión anatómica o dinámica del manguito rotador, lo cual provoca lesión angiofibroblástica, que en algunos casos, progresa hacia la ruptura tendinosa parcial o completa.

El manguito rotador está constituido por los tendones de los músculos subescapular, supraespinoso, infraespinoso y redondo menor; ocupa un estrecho desfiladero limitado en su parte superior por estructuras osteoligamentosas (acromion, ligamento coracoacromial y cara inferior de la articulación acromioclavicular) y por la cabeza humeral en su parte inferior. Entre el tendón y las estructuras osteoligamentosas se encuentra la bursa subacromial o subdeltoides, y entre el manguito rotador y la cabeza humeral, la cápsula articular. El manguito rotador durante la abducción comprime (fija) la cabeza humeral contra la glenoides, evitando la elevación del húmero por acción del deltoides.

Las compresiones dinámicas ocurren por fatiga muscular del manguito rotador, como en el sobreesfuerzo deportivo. Los casos de compresión anatómica son generalmente ocasionados por malformaciones del acromion u osteofitos de la articulación acromioclavicular. En estos ca-

sos, ocurre compresión del manguito durante la abducción, desde abajo hacia arriba, contra la bóveda acromial. Normalmente entre 40 y 60 grados de abducción, el espacio subacromial se estrecha, y aún más en pacientes con pinzamiento. La compresión del tendón repetitiva causa dolor y tendinopatía angiofibroblástica y subsecuentemente ruptura tendinosa. El supraespinoso es el tendón más vulnerable, seguido por la porción larga del bíceps y el infraespinoso.

Hay dolor en la región superolateral del hombro (el dolor se proyecta sobre el deltoides); es de curso recurrente y resulta en la discapacidad para realizar actividades que implican la abducción y/o la rotación interna del hombro. Aunque hay diversas maniobras clínicas que se han utilizado en la detección de pinzamiento subacromial (Tabla 1), una revisión sistemática reciente y reevaluada ha demostrado que el diagnóstico puede confirmarse en bases clínicas sí las maniobras de Hawkins-Kennedy, de Neer, y de Jobe son positivas de manera concomitante. Además de estar asociadas a un historial clínico compatible. Ante la sospecha clínica de la lesión tendinosa, la exploración física también debe de descartar la presencia de ruptura tendinosa.

Las radiografías de hombro pueden ser normales, mostrar esclerosis o erosión del borde superior de la tuberosidad mayor del húmero como evidencia de ruptura parcial o total del supraespinoso, o mostrar artrosis de la articulación acromioclavicular. En casos tardíos de ruptura tendinosa, se observa elevación del extremo proximal del húmero hacia el acromion por falta del tendón normalmente interpuesto entre los dos huesos. Los estudios de ultrasonido sirven para demostrar la lesión tendinosa y derrames reactivos en la bursa subacromial. La resonancia magnética (MRI) es útil en la evaluación preoperatoria de pacientes referidos para cirugía.

El tratamiento incluye los AINE y ejercicios pendulares. Ocasionalmente se puede hacer una infiltración subacromial de glucocorticoide por vía lateral o anterior. En casos refractarios, en compresión anatómica o ruptura tendinosa, el procedimiento quirúrgico descompresivo reseca el borde acromial, el ligamento coracoacromial y los osteofitos de la articulación acromioclavicular, responsables de los síntomas, en forma abierta o artroscópica.

Epicondilitis

El codo de tenista es una tendinopatía angiofibroblástica por sobreuso de los tendones extensores de la muñeca y usualmente se autolimita sí los factores causales se pueden modificar. Su prevalencia en la población general se ha estimado en 0.63%. A pesar de su nombre, sólo una minoría de casos ocurre en tenistas. La causa es el abuso laboral o deportivo, o un leve esfuerzo de carga. El tendón del músculo extensor breve del carpo, que se inserta distalmente en la base del tercer metacarpiano es el tendón afectado a nivel de su origen en el epicóndilo. Estudios recientes han sugerido de manera consistente que la presencia de sensibilización central o periférica al dolor es un factor de riesgo para el padecimiento y puede ser factor pronóstico para la recuperación.

Los pacientes tienen dolor lateral de codo; se encuentra un punto hipersensible inmediatamente distal al epicóndilo. Además la extensión resistida de muñeca reproduce el dolor (Figura 5). El cuadro clínico es patognomónico y no se requieren estudios de imagen excepto cuando se sospecha de otra etiología o un proceso tumoral de tejidos blandos. El cuadro es

regresivo; cuando se evitan esfuerzos mayores, el dolor desaparece espontáneamente en unos meses o un año. Los AINE pueden ser útiles. Con frecuencia se prescriben bandas compresivas (aplicadas en el tercio superior del antebrazo) pero su eficacia no ha sido demostrada. La infiltración local con glucocorticoide puede ayudar pero en 15% exacerba el dolor.

Dedo en gatillo

El dedo en gatillo (dedo en resorte, tendinopatía flexora digital por atrapamiento), es una tendinopatía por compresión de los tendones flexores digitales de la mano durante su paso por debajo de las poleas flexoras a nivel de la cara palmar de las articulaciones metacarpofalángeas, con prevalencia de 0.42%. Es consecuencia del atrapamiento del tendón flexor digital por una polea flexora A1 (el primer retén de los tendones flexores en la vaina fibrosa digital) que ha experimentado hipertrofia por lesión angiofibroblástica debida a abuso biomecánico. Es más frecuente en sujetos con actividades laborales que implican estrés biomecánico manual y en pacientes con diabetes. En estos últimos produce afección recidivante y puede afectar varios dedos simultáneamente.

El diagnóstico es muy sencillo; el dedo se bloquea en flexión y al extenderlo se desbloquea con un chasquido palmar. Casi siempre se palpa un nódulo firme. Como los músculos flexores son más débiles que los extensores, la extensión del dedo afectado suele requerir un sobre esfuerzo o la ayuda de la mano contralateral para vencer el atrapamiento.

El 15% de los pacientes mejoran espontáneamente, los AINE y las férulas no tienen efecto demostrado. La infiltración local con glucocorticoide de depósito (Figura 1) resulta eficaz en 50%. En tres semanas se pueden re-infiltrar. Los sujetos con diabetes tienen menor tasa de éxito terapéutico y mayor probabilidad de recidiva. La liberación quirúrgica cerrada o abierta puede ser una alternativa para sujetos con falla al manejo médico o con contraindicación para la inyección local con glucocorticoide. Debido a la eficacia y seguridad de la infiltración con glucocorticoides, así como la probabilidad de complicaciones posquirúrgicas: 3% de complicaciones mayores (fístula sinovial y contractura articular) y 28% de complicaciones menores (dolor, eritema y disminución del arco de movimiento, el tratamiento quirúrgico no es la primera elección.

Tendinopatía de De Quervain

También llamada tendinopatía estenosante del primer túnel dorsal. Se produce por compresión mecánica de los tendones que conforman la tabaquera anatómica (extensor breve y abductor largo del pulgar) cuando pasan debajo del retináculo que ha experimentado lesión angiofibroblástica por abuso biomecánico a nivel del primer compartimiento extensor en la región radial de la muñeca. Los tendones son normales desde el punto de vista histopatológico en la inmensa mayoría de los casos.

La frecuencia de afección en la población general es de 0.30%, pero se eleva de manera significativa en sujetos que tienen actividades laborales que implican estrés biomecánico con uso de herramientas manuales. Ocurre en madres nóveles o cuidadoras de infantes, resulta del esfuerzo que implica el cuidado del niño. La patogenia es similar a la del dedo en gatillo

en el sentido de que se trata de una tendinopatía por atrapamiento compresivo por una banda ligamentaria hipertrófica, en este caso el retináculo extensor.

El cuadro clínico es característico, dolor en la cara radial muñeca con importante dificultad para realizar labores como girar el pomo de una puerta, manipular llaves o abrir botellas con tapón de rosca. Con frecuencia hay tumefacción en la vaina tendinosa afectada y puede haber crepitación en el borde palmar de la tabaquera anatómica. Al sospechar el diagnóstico, se efectúa la maniobra de Finkelstein, patognomónica del padecimiento: el paciente coloca el pulgar en la palma de la mano y cierra sobre él los demás dedos; ya en esa posición, con sumo cuidado, el médico desvía la muñeca en sentido cubital, que reproduce o incrementa el dolor.

La infiltración con glucocorticoide de depósito es el tratamiento de elección. La ferulización aislada no es eficaz. Rara vez se escala a tratamiento quirúrgico.

Miembro inferior

Síndrome trocantérico

Este síndrome, que se caracteriza por dolor en la región peritrocantérica, es debido a tendinopatía por abuso biomecánico de los tendones glúteos en sitio cercano a su inserción en el trocánter mayor. Su prevalencia en población general es 0.11%, pero hasta el 15% en la tercera edad. El sexo femenino, la distensión de la banda iliotibial y la presencia de osteoartritis de rodilla son factores de riesgo y han descartado una pretendida asociación con asimetría en la longitud de los miembros inferiores. Puede ser complicación tardía que se presenta hasta en 12% de pacientes que han sido sometidos a artroplastia de cadera. A través de MRI en la mayoría de casos, la causa anatómica es una tendinopatía o desgarro peri-insercional del glúteo medio o del menor y análisis retrospectivos de casos quirúrgicos han demostrado que las bursas peritrocantéricas son esencialmente normales.

Hay dolor lateral de cadera durante la marcha y a menudo cuando se acuesta sobre el lado afectado. El dolor se puede extender lateralmente hasta la rodilla y en algunos casos llega a la pierna. A la palpación profunda hay hipersensibilidad en el ángulo posterior del trocánter mayor, así como dolor en la cara lateral de la cadera con la maniobra de Patrick. Adicionalmente, se determina si existe o no contractura de la banda iliotibial por la maniobra de Ober: con el paciente acostado sobre su lado sano y los muslos semiflexionados, el examinador eleva el muslo del lado afectado, lo extiende hasta alinearlos con el cuerpo y con cuidado lo baja hacia la camilla. Si no hay contractura el descenso es completo. Si existe, el muslo queda suspendido por la banda iliotibial. En la mayoría de casos el diagnóstico se hace con base en la clínica. Los estudios de imagen están indicados cuando existen dudas diagnósticas (sospecha de tumor) y, en casos refractarios al tratamiento, se considera cirugía.

El tratamiento debe incluir la corrección de la anomalía biomecánica considerada causal; las diferentes maniobras de tratamiento han demostrado mejoría en el dolor y función con AINE y programa de fisioterapia, pero dada la naturaleza multifactorial de la patología los resultados

no son consistentes. Si se demuestra contractura de la banda iliotibial, se indican ejercicios para elongarla. Los casos refractarios a estas medidas, generalmente responden a la infiltración de glucocorticoide de depósito en la región trocantérica. El tratamiento quirúrgico, excepcionalmente requerido, consiste en hacer un ojal en la fascia lata para descomprimir los tejidos peritrocantéricos y si hay ruptura muscular se aproximan los bordes.

Síndrome Anserino

Esta entidad es una causa frecuente y fácilmente remediable de dolor inferomedial de rodilla. Un aspecto relevante es que aún no se ha identificado la estructura anatómica que origina el padecimiento. Anteriormente reconocido como “bursitis anserina” pero por ultrasonido no han mostrado patología en la bursa anserina y los síntomas se pueden deber a una entesopatía del pie anserino o también reflejar procesos patológicos del compartimiento medial de la rodilla, como osteoartritis y rupturas o quistes del menisco.

Su prevalencia en la población general es de 0.34%, pero en ciertos grupos poblacionales, como en las mujeres de mediana edad con sobrepeso y/o obesidad, en los sujetos con osteoartritis de rodilla y en los pacientes diabéticos la frecuencia es mucho mayor. La inestabilidad colateral y la alteración de la alineación en valgo de la rodilla son factores de riesgo. Algunos pacientes refieren dolor nocturno cuando, acostados de lado, las rodillas contactan una sobre la otra. El examen físico de rodilla puede ser superficialmente normal, mostrar osteoartritis, o sugerir patología de menisco; el signo pivote para el diagnóstico –que requiere conocimiento del síndrome– es hipersensibilidad sobre la cara medial de la tibia, a unos 3 cm. por debajo de la línea articular (Figura 13). El diagnóstico es clínico; los estudios de imagen, excepto cuando se requieren para documentar osteoartritis o investigar posible lesión del menisco, no son necesarios.

El tratamiento inicial incluye control ponderal, AINE y fisioterapia; en casos refractarios se infiltra glucocorticoide con eficacia similar a AINE e infiltración de anestésico local.

Talalgia Plantar

Se denomina así a una entidad caracterizada por dolor en la región plantar del talón, específicamente percibido en el centro o en la región inferomedial del calcáneo. Es el síndrome de tejidos blandos más frecuente entre los que afectan a los miembros inferiores, su prevalencia en población general es de 0.64%. Relativamente frecuente en corredores recreativos o profesionales que tienen alteraciones biomecánicas en la marcha. En no atletas, se puede desarrollar de novo o como manifestación de espondiloartritis o artritis reumatoide. La bipedestación prolongada, el uso de calzado sin tacón y el sobrepeso son factores asociados. La prevalencia de espolón calcáneo en sujetos sin historia de talalgia plantar es aproximadamente del 20%.

Esta entidad es también conocida (erróneamente) como fascitis plantar o espolón calcáneo, ya que los estudios de imagen, gammagrafía ósea, ultrasonido o resonancia magnética han mostrado que, en la gran mayoría de pacientes, la anomalía corresponde a una fasciopatía angiofibroblástica en la región cercana a la inserción proximal de la fascia plantar.

En fases tempranas hay dolor durante los primeros pasos; en casos de evolución prolongada, el dolor, durante la marcha, es permanente. El diagnóstico se confirma por la hipersensibilidad en la región plantar, en la parte central del talón o en su región inferomedial, sobre la tuberosidad inferomedial del calcáneo. Debido a la naturaleza eminentemente clínica de la talalgia, generalmente no se requiere ningún estudio de imagen (en especial para demostrar espolón calcáneo) para el diagnóstico.

Aunque su eficacia no se ha demostrado pueden ser útiles: uso de calzado con tacón elevado, dispositivos ortóticos como “taloneras” y férulas nocturnas para mantener el pie en dorsiflexión, ejercicios de distensión del talón y diversas medidas físicas; los AINE, administración de glucocorticoides y muy rara vez cirugía; ésta última puede ocasionar cicatrices retráctiles dolorosas y colapso parcial del arco plantar longitudinal por sección de la fascia plantar. Las ondas de choque extracorpóreas pueden ser eficaces La talalgia plantar tiende a la regresión espontánea, por lo que se justifica una conducta conservadora en la enorme mayoría de los pacientes.

Tabla 1. Pruebas clínicas para la detección de pinzamiento subacromial. Modificado de referencia 3.

Maniobra	Descripción
Neer	Es positiva cuando se produce dolor durante la flexión anterior progresiva del hombro, presionando inferiormente la escápula con la otra mano para evitar su rotación. La prueba de la infiltración es positiva cuando la maniobra se negativiza después de la inyección de 10 mL de lidocaína al 1% en el espacio subacromial por vía lateral o anterior.
Hawkins (Hawkins-Kennedy)	Es positiva cuando se produce dolor durante la rotación interna del hombro desde una posición neutral con el hombro en flexión anterior de 90°.
Jobe	Es positiva cuando se produce dolor durante la realización de rotación interna simultáneamente con el desplazamiento anterior a 30° desde una posición con el hombro a 90° de abducción y rotación neutral (los pulgares deben apuntar hacia abajo)

Bibliografía

1. Soft tissue injuries MeSH: NCBI; 2014 [cited 2014 05/11/2014]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017695>.
2. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. [In Process Citation]. Reumatología clínica. 2007 Jul;3(4):151-2. PubMed PMID: 21794419. Nombre y clasificación de los reumatismos de tejidos blandos.
3. Alvarez-Nemegyei J, Vega Morales D. Reumatismo de Tejidos Blandos. En: Molina LJ, Molina RJF. Eds, Reumatología. Séptima Edición. Fondo Editorial de la Corporación de Investigaciones Biológicas, Bogotá Colombia, 2012. p 827-840
4. Hast MW, Zuskov A, Soslowsky LJ. The role of animal models in tendon research. Bone & joint research. 2014 Jun;3(6):193-202. PubMed PMID: 24958818. Pubmed Central PMCID: 4116644.
5. Chen W, Deng Y, Zhang J, Tang K. Uniaxial repetitive mechanical overloading induces influx of extracellular calcium and cytoskeleton disruption in human tenocytes. Cell and tissue research. 2014 Oct 31. PubMed PMID: 25358401.

6. Alvarez-Nemegyei J, Pelaez-Ballestas I, Rodriguez-Amado J, Sanin LH, Garcia-Garcia C, Garza-Elizondo MA, et al. Prevalence of rheumatic regional pain syndromes in adults from Mexico: a community survey using COPCORD for screening and syndrome-specific diagnostic criteria. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2011 Jan;86:15-20. PubMed PMID: 21196594.
7. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakis J, McCarthy MB, Barden B, Cote MP, et al. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2014 Jan;4(1):66-73. PubMed PMID: 24932450. Pubmed Central PMCID: 4049653.
8. Vargas A, Chiapas-Gasca K, Hernandez-Diaz C, Canoso JJ, Saavedra MA, Navarro-Zarza JE, et al. Clinical anatomy of the hand. *Reumatologia clinica*. 2012 Dec-2013 Jan;8 Suppl 2:25-32. PubMed PMID: 23219083.
9. Navarro-Zarza JE, Villasenor-Ovies P, Vargas A, Canoso JJ, Chiapas-Gasca K, Hernandez-Diaz C, et al. Clinical anatomy of the pelvis and hip. *Reumatologia clinica*. 2012 Dec-2013 Jan;8 Suppl 2:33-8. PubMed PMID: 23228531.
10. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. Evidence-based soft tissue rheumatology: III: trochanteric bursitis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2004 Jun;10(3):123-4. PubMed PMID: 17043484.
11. Beeson P. Plantar fasciopathy: revisiting the risk factors. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*. 2014 Sep;20(3):160-5. PubMed PMID: 25103701.

ABORDAJE DE MONOARTRITIS Y POLIARTRITIS

Dr. Víctor Manuel Dimas Pecina

Hospital Regional ISSSTE San Luis Potosí.

Los problemas musculo-esqueléticos representan la tercera parte de consultas de adultos. La evaluación por el reumatólogo se requiere ante limitación funcional o física, dolor localizado o generalizado, manifestaciones sistémicas con compromiso articular o ante alteración en examen de laboratorio que sugiera enfermedad reumática. Muchos problemas músculo esqueléticos son limitados y requieren únicamente tratamiento sintomático, otros requieren de análisis y evaluación de varias visitas antes de definir un diagnóstico.

El 40% de las personas mayores de 60 años, padecen de artralgiyas y las enfermedades son generalmente crónicas, incapacitantes, difíciles de tratar y tienen diagnóstico diferencial amplio.

La evaluación incluye la historia clínica y examen físico exhaustivo, haciendo énfasis en los datos que puedan orientar a una entidad reumatológica determinada, ante lo que nos preguntamos acerca del problema:

- ¿Inflamatorio o no inflamatorio?
- ¿De origen articular o peri-articular?
- ¿Agudo o crónico?
- ¿Mono, oligo o poliarticular?

- El tipo de articulaciones afectadas (grandes, pequeñas articulaciones)
- Localización articular predominante (predominio en manos, o en extremidades inferiores)
- Simetría o no de síntomas articulares
- Distribución del compromiso articular (periférico, axial)
- Curso evolutivo (intermitente, aditiva)
- Rigidez articular significativo mayor a 1 hora

Así, podemos considerar el problema mono/articular inflamatorio agudo (menor a 6 semanas) o poliarticular crónico (mayor a 6 semanas). La identificación de otros signos distintivos articulares o extra articulares pueden ser clave diagnóstico. Afortunadamente en Reumatología, hay pocas enfermedades urgentes como fracturas, artritis o bursitis infecciosas y artritis producidas por cristales.

El dolor articular puede ser según su localización:

- Monoarticular (en una sola articulación).
- Oligoarticular (en 2-4 articulaciones).
- Poliarticular (en más de 4 articulaciones).

Además puede presentarse como de pequeñas o grandes articulaciones, con o sin inflamación. (tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre procesos articulares inflamatorios y no inflamatorios

Síntoma o signo	Inflamatorio	No inflamatorio
Dolor	Matutino	Al final del día
Derrame articular	Si	No
Calor	Presente	Generalmente ausente
Rubor	Presente	Generalmente Ausente
Rigidez articular matinal	Mayor a 1 hora	Menor a 30 minutos
Compromiso sistémico	Presente algunas veces	Ausente
Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)	Frecuentemente elevados	Ausente
Leucocitos en líquido sinovial	Mayor a 2000 ml	Menor a 2000 ml
Ejemplos	Artritis infecciosa Artritis reumatoide Gota	Osteoartritis Tendinosis Bursitis

Articular versus peri articular

Al momento de la historia y examen físico el médico debe diferenciar si el problema se origina en las estructuras intra-articulares (membrana y líquido sinoviales, cartílago o cápsula) o periarticulares.

Se debe descartar que otras patologías, en particular infecciones o cáncer, como causa de dolor, fiebre, pérdida de peso e inicio agudo. La probabilidad de que se trate de artritis es mayor cuando el dolor empeora con el movimiento, se asocia con limitación funcional y se acompaña de inflamación y/o eritema articular; las articulaciones profundas como hombros, caderas o sacroiliacas no presentan estos últimos signos.

La enfermedad generalizada se puede asociar con datos sistémicos (fiebre, pérdida de peso, fatiga). Los estudios de laboratorio deben someterse a análisis crítico ya que las enfermedades reumatológicas y las infecciosas comparten similitudes.

En el esquema 1 se propone algoritmo de abordaje de poliartritis.

Esquema 1. Abordaje inicial del paciente con síntomas poliarticulares

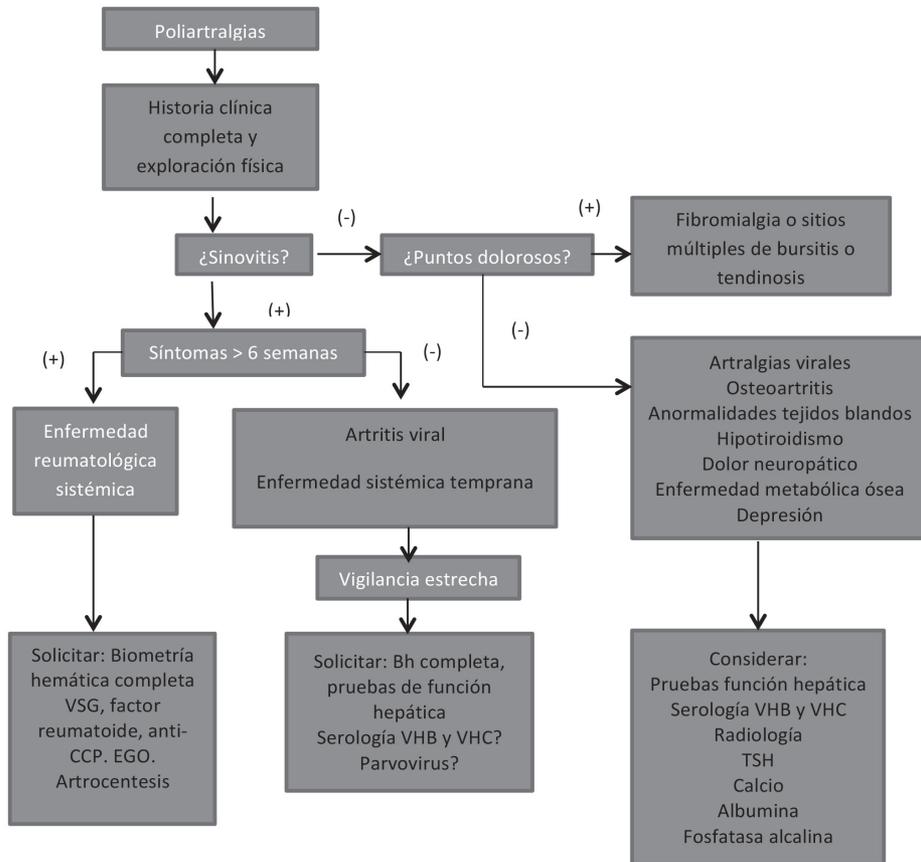


Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre poliartritis agudas y crónicas.

Poliartritis Aguda	Poliartritis crónica
Infecciones (Gonocócica, viral)	Infecciones (inusual)
Depósito de cristales (raro)	Depósito de cristales
Artritis reumatoide	Artritis reumatoide
Artritis seronegativa (reactiva)	Artritis seronegativas
Enfermedades difusas del tejido conectivo	Enfermedades difusas del tejido conectivo
Enfermedades sistémicas	Enfermedades sistémicas
	Osteoartritis

Tabla 3. Causas más importantes de poliartritis

Artritis infecciosa	Artritis inducida por cristales
Bacteriana	Enfermedades reumáticas sistémicas
Lyme	Lupus eritematoso generalizado
Endocarditis bacteriana	Vasculitis sistémica
Artritis post-infecciosa	Escleroderma
Fiebre reumática	Poliomiositis/Dermatomiositis
Artritis reactiva	Enfermedad de Still
Infección enteral	Enfermedad de Behcet
Espondiloartropatías seronegativas	Policondritis recurrente
Espondilitis anquilosante	Otras enfermedades autoinflamatorias
Artritis Psoriasisica	Otras enfermedades sistémicas
Enfermedad inflamatoria intestinal	Sarcoidosis
Artritis reumatoide	Reumatismo palindrómico
Osteoartritis	Fiebre familiar del mediterráneo
	Malignidad
	Hiperlipoproteinemias

Afección monoarticular

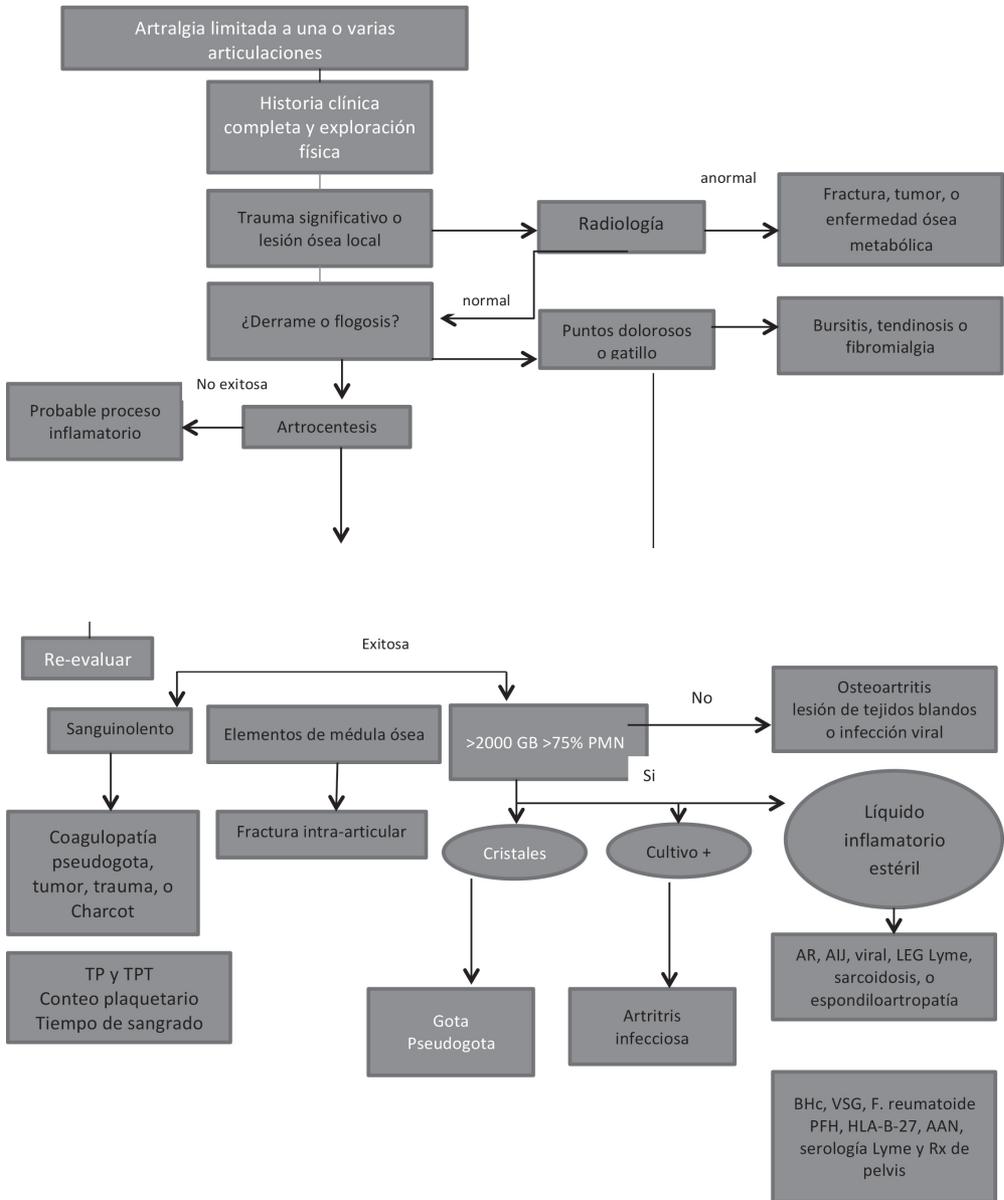
La afección poli-articular inflamatoria se puede presentar como monoartritis.

En toda monoartritis debe concentrarse en la posibilidad de etiología infecciosa, también trauma y enfermedad por depósito de cristales.

Tabla 4. Causas principales de monoartritis aguda y crónica

Monoartritis Aguda	Monoartritis crónica
Infección	Infección (mico bacterias atípicas)
Enfermedad por depósito de cristales	Enfermedad por cristales
Artritis reumatoide	Artritis reumatoide
Enfermedad del tejido conectivo de inicio monoarticular	Artritis seronegativa
Artritis seronegativa inicio monoarticular	Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedad sistémica (sarcoidosis)	Enfermedades sistémicas
Osteoartritis	Neoplasias
Neoplasia	Proceso neurovascular
Enfermedad articular neuropática	
Necrosis ósea isquémica y trauma	Osteoartritis y trauma

Esquema 2. Abordaje inicial del paciente con síntomas mono u oligoarticulares



Poliartritis y Raynaud: considerar escleroderma, LEG, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Poliartritis y dermatosis: infecciones, AR, artritis seronegativas, enfermedades difusa del tejido conectivo, vasculitis y otras (sarcoidosis, vasculitis)

Poliartritis mas nódulos: infecciones, gota, AR, artritis seronegativas, enfermedades del tejido conectivo (LEG, escleroderma o miopatías inflamatorias con calcinosis, Behcet, poliarteritis nodosa, osteoartritis, neoplasias.

Poliartritis y afección pulmonar: infecciones, AR, LEG, EMTC, vasculitis, neoplasias, sarcoidosis.

Poliartritis y afección cardiaca: infecciones, fiebre reumática, AR, EA, enfermedades del tejido conectivo y otras (hemocromatosis).

Poliartritis y afección renal: infecciones, cristales, enfermedades difusas del tejido conectivo (LEG, escleroderma), vasculitis y otras enfermedades sistémicas (amiloidosis).

Poliartritis y afección gastrointestinal: infecciones (whipple), EA (enfermedad inflamatoria intestinal, reactiva), enfermedades difusas del tejido conectivo (vasculitis, Behcet y escleroderma), enfermedad sistémica (amiloidosis, enfermedad celiaca, colitis microscópica), artritis por derivación intestinal.

Poliartritis y afección hepática: Infecciosas (Hepatitis B y C), artritis seronegativas, enfermedades difusas del tejido conectivo (LEG, escleroderma, Sjögren, vasculitis), enfermedad sistémica (hemocromatosis y amiloidosis).

Poliartritis e inflamación ocular: Infecciones, AR, EA, enfermedad difusa del tejido conectivo, vasculitis sistémicas y sarcoidosis.

En varias asociaciones debemos considerar infecciones agudas, subagudas y crónicas.

REHABILITACIÓN EN EL PACIENTE CON PADECIMIENTO REUMATOLÓGICO

Dr. Ricardo Moreno Valdés

*Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional
de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto".*

El dolor, síntoma cardinal de las enfermedades reumáticas, es la causa principal por la que pacientes buscan atención médica y también es el principal motivo de su inactividad física, al no utilizar las articulaciones inflamadas, perpetuando de esta manera, la sensación de rigidez, así como favoreciendo la atrofia y contractura muscular, manifestada posteriormente como debilidad y limitación funcional. Es por esto que para un más adecuado y eficiente tratamiento de los pacientes con enfermedades reumáticas, se ha propuesto que los profesionales de la salud trabajen en forma conjunta para abordar de la mejor manera posible la problemática del paciente, a fin de limitar las diversas discapacidades, que se puedan generar y que comprometen de manera importante las actividades de la vida diaria. En este contexto, la fisioterapia y el fisioterapeuta ofrecen apoyo terapéutico orientado a la reducción del impacto de la enfermedad reumática sobre la funcionalidad del paciente.

La fisioterapia es eficaz para el manejo del dolor, prevención o corrección de deformidades (mediante el empleo de ortesis) y mejoría de la capacidad funcional, tanto en el curso crónico, como en periodos agudos de recaída o exacerbación. El tratamiento fisioterapéutico mejora también la adherencia a las prescripciones, fomenta medidas de autocuidado y enseña al paciente a valerse por sí mismo, además de mejorar ciertos aspectos psicológicos que intervinen fundamentalmente en la percepción de la intensidad del dolor.

Los agentes físicos constituyen la medida más utilizada en el tratamiento de los padecimientos reumatológicos.

Reposo

Ejerce su efecto benéfico através de evitar la irritación mecánica que desencadena el movimiento en las regiones afectadas, alivia el peso que soportan las articulaciones. Asimismo, confiere sedación del dolor, reduce la inflamación y evita mayor daño articular. El reposo debe indicarse con las articulaciones en la posición más funcional posible, a fin de evitar contracturas, anquilosis o deformidades articulares.

Ejercicio

Tiene como finalidad el tratar de mantener el movimiento articular, evitando la atrofia muscular, además de fortalecer su contracción efectiva. Dependiendo de la enfermedad reumática, así como del impacto en el paciente se indicarán diversas modalidades de ejercicios. En sentido general, los ejercicios se pueden englobar en dos modalidades de terapia: pasiva y activa.

- Terapia pasiva: Utiliza como elementos importantes la inmovilización en posiciones funcionales y la movilización articular pasiva, trabajando con el rango de movimiento articular residual, en un solo plano de movimiento. Es útil para prevenir y corregir deformidades. Se debe evitar generar dolor con este tipo de terapia
- Terapia activa: Tiene dos métodos de aplicación mediante el uso de contracciones isométricas y contracciones isotónicas. En las contracciones isométricas, el músculo se contrae pero sin originar desplazamiento segmentario de miembros. Como no hay movimiento, el ejercicio no es bloqueado por el dolor o por la inflamación articular. Estos ejercicios contribuyen a mantener el tono muscular y la estabilidad articular. La segunda modalidad comprende los movimientos segmentarios mediante la contracción muscular libre o con resistencia. Permite una buena recuperación muscular y articular.

El ejercicio no debe sobrecargar ni lesionar la articulación. Los ejercicios de fortalecimiento muscular comprenden bailar, correr, caminar rápido, nadar y pedaleo en bicicleta. Algunos pacientes con enfermedades reumáticas tienen disminuida su capacidad aeróbica en forma significativa, por lo que se debe tomar en cuenta su estado funcional antes de recomendar un ejercicio determinado, que debe ser programado y paulatino.

Masaje

Proporciona un efecto relajante, además de mantener el tono muscular. Debe realizarse en estructuras musculares vecinas a la articulación inflamada y no sobre ésta.

Tracción

Se puede realizar en los miembros inferiores y en la columna. El peso a colgar será aumentado en forma progresiva, aunque en el caso de la tracción cervical, el peso de la misma cabeza es suficiente.

Manipulación

Consiste en un movimiento brusco y seco que se realiza a una articulación partiendo desde el final del arco de movimiento pasivo articular. No debe haber dolor. Se usa casi exclusivamente en procesos vertebrales mecánicos.

Calor

Puede aplicarse superficialmente o de manera profunda. El calor profundo se suministra mediante electroterapia de alta frecuencia o ultrasonido, diatermia o microondas. El calor superficial puede ser administrado mediante bolsas de agua caliente, mantas eléctricas, fomentos, chorros de agua caliente o por radiación infrarroja. El calor facilita la movilidad articular y preserva el tono muscular. Los baños de parafina en manos y pies son una forma de administrar este tipo de tratamiento.

Frío

Tiene efecto antiinflamatorio y analgésico. Se puede suministrar aplicando bolsas de hielo intermitente en zonas localizadas como esguinces o artritis aguda.

Hidroterapia

Tiene efecto sedante y facilitador de la movilidad, permite la realización de ejercicios dentro del agua, se realiza en centros de rehabilitación y balnearios. Es recomendable durante un lapso de 15 a 20 minutos. La espondilitis anquilosante, las lumbalgias mecánicas, la coxartrosis y la capsulitis adhesiva del hombro, son patologías que pueden beneficiarse de esta modalidad.

Electroterapia

Utiliza la corriente eléctrica con fines analgésicos, así como también en la re-educación motora de los músculos. Los electroestimuladores o electrodos, se colocan en zonas adyacentes al sitio doloroso, buscando que los impulsos eléctricos bloqueen a los impulsos dolorosos en su entrada en la médula espinal.

Ortesis

Son aparatos que ayudan a mantener la posición correcta en una zona determinada del cuerpo, como por ejemplo los collarines cervicales, fajas lumbares, plantillas ortopédicas para los pies, férulas de ortoposición y descanso, etc. Deben combinarse con ejercicios de mantenimiento o ampliación de los arcos articulares de movimiento.

Actinoterapia

Utiliza los rayos infrarrojos con efecto de calor superficial, ya que sólo penetran unos 3 mm. Se administran mediante lámparas de rayos infrarrojos.

Ultrasonido

Utiliza vibraciones mecánicas de alta frecuencia que producen estimulación celular. Constituye una de las formas de administrar calor profundo.

Laserterapia

Constituye también una forma de administrar calor con fines terapéuticos, con cierto efecto antiinflamatorio.

Magnetoterapia

Utiliza los campos magnéticos pulsátiles de baja frecuencia que, en algunas ocasiones, proporcionan alivio del dolor.

De esta manera los pacientes con enfermedades reumáticas obtendrán beneficios mayores si se derivan además con un fisioterapeuta que conozca bien las características y problemáticas específicas de la enfermedad, a fin de mejorar su calidad de vida y la capacidad de valerse por sí mismo.

Bibliografía

1. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014;312(8):825-36.

2. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease: a systematic review of meta-analyses. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:121.
3. Larmer PJ, Reay ND, Aubert ER, Kersten P. Systematic review of guidelines for the hysical management of osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(2):375-89.
4. Ilieva EM, Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Valero R, Berceanu M, Christodoulou N. Osteoarthritis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49(4):579-93.
5. Davis AM, MacKay C. Osteoarthritis year in review: outcome of rehabilitation. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21(10):1414-24.

HORMONAS Y ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES

Dr. Luis Javier Jara Quezada

Dirección de Educación e Investigación. Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza.

Dra. Gabriela Medina García, M en C.*

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza.

Dra. Rosa Angélica Carranza Muleiro, M en C.

Doctorante de Investigación en Medicina, Sección de Educación de Posgrado e Investigación del Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

Dr. Miguel A. Saavedra Salinas*

Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza, IMSS

**Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. México.*

Introducción

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes (ERA) afectan aproximadamente a 8% de la población y la mayoría de los pacientes son mujeres (2-9 por 1 hombre) predominantemente en edad reproductiva. Las hormonas endógenas y exógenas juegan un papel muy importante en el curso clínico y en la patogenia de las ERA.

La interacción entre las hormonas y las ERA indican la existencia de una comunicación entre el sistema inmune-neuro-endocrino (SINE); el papel patogénico de esta interacción se hace evidente por las anormalidades hormonales encontradas en etapas de actividad clínica/inmunológica o en remisión de las ERA, en condiciones fisiológicas como el embarazo y durante sus complicaciones, o frente a situaciones de estrés físico, psicológico o procesos infecciosos, como ocurre en lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, entre otras.

Sistema inmuno-neuroendocrino y respuesta al estrés

Ante estrés agudo o crónico, el organismo responde en forma integral con activación del SINE y los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), prolactina/hormona del crecimiento (PRL/HG) y sistema nervioso autónomo (SNA).

Hay comunicación bidireccional entre el SI y el sistema NE, a través de hormonas, neuropeptidos, neurotransmisores y citocinas; los ligandos, los receptores y las vías nerviosas autónomas configuran una red de comunicación intra e intersistemas que se hace evidente en situaciones de estrés en las ERA.

Durante el proceso inflamatorio/inmunológico, las citocinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α sintetizadas por el SI, cruzan la barrera hematoencefálica, llegan al hipotálamo,

estimulan a las neuronas responsables de la secreción de vasopresina y hormona liberadora de corticotropina (CRH). La estimulación hipotalámico-hipofisiaria aumenta la síntesis de hormonas pro-inflamatorias como estrógenos (E) y PRL, y anti-inflamatorias como los glucocorticoides (GC), los que resultan insuficientes para controlar la actividad inmunológica/inflamatoria. Niveles elevados de E y PRL por acción endocrina, parácrina o autócrina incrementan IFN γ , IL-2, activan linfocitos Th1 y la producción de anticuerpos a través de la activación de linfocitos Th2. PRL y E inducen la pérdida de la tolerancia, característica del inicio de las ERA.

Linfocitos, monocitos y otras subclases de células inmunológicas expresan receptores para hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos como GC, insulina, PRL, HC, somatostatina, E, testosterona (T), leptina, grelina, opioides, neuropéptido Y y péptido intestinal vasoactivo (VIP), además de receptores para citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento en neuronas (Figuras 1 y 2).

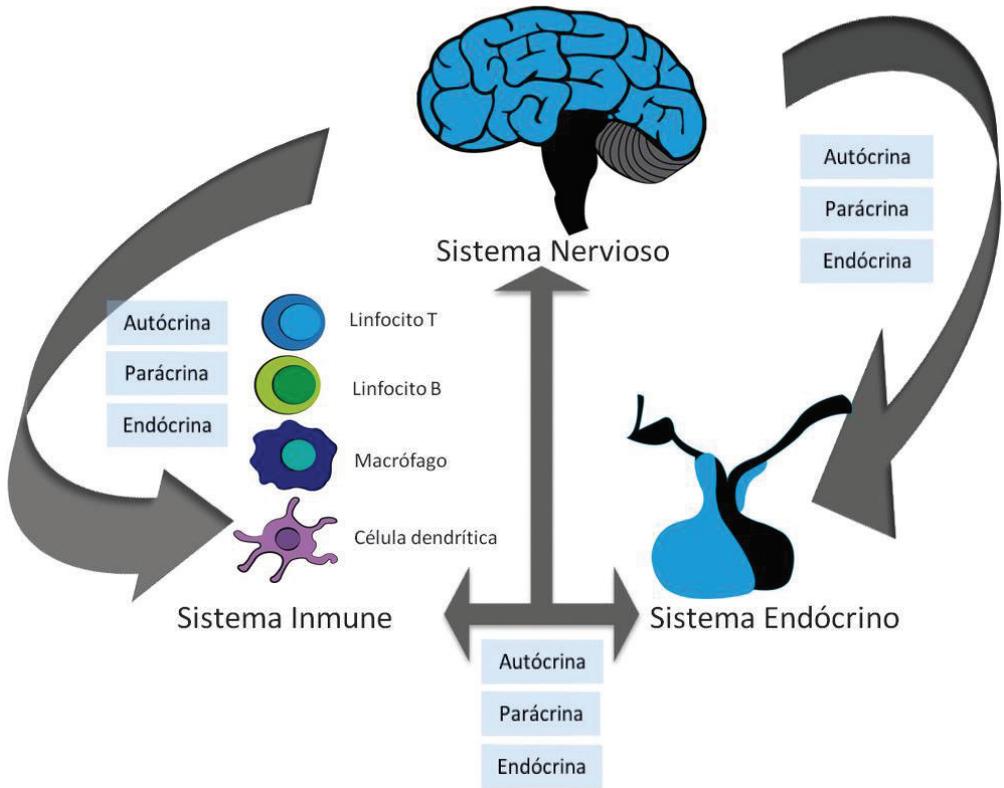


Figura 1.

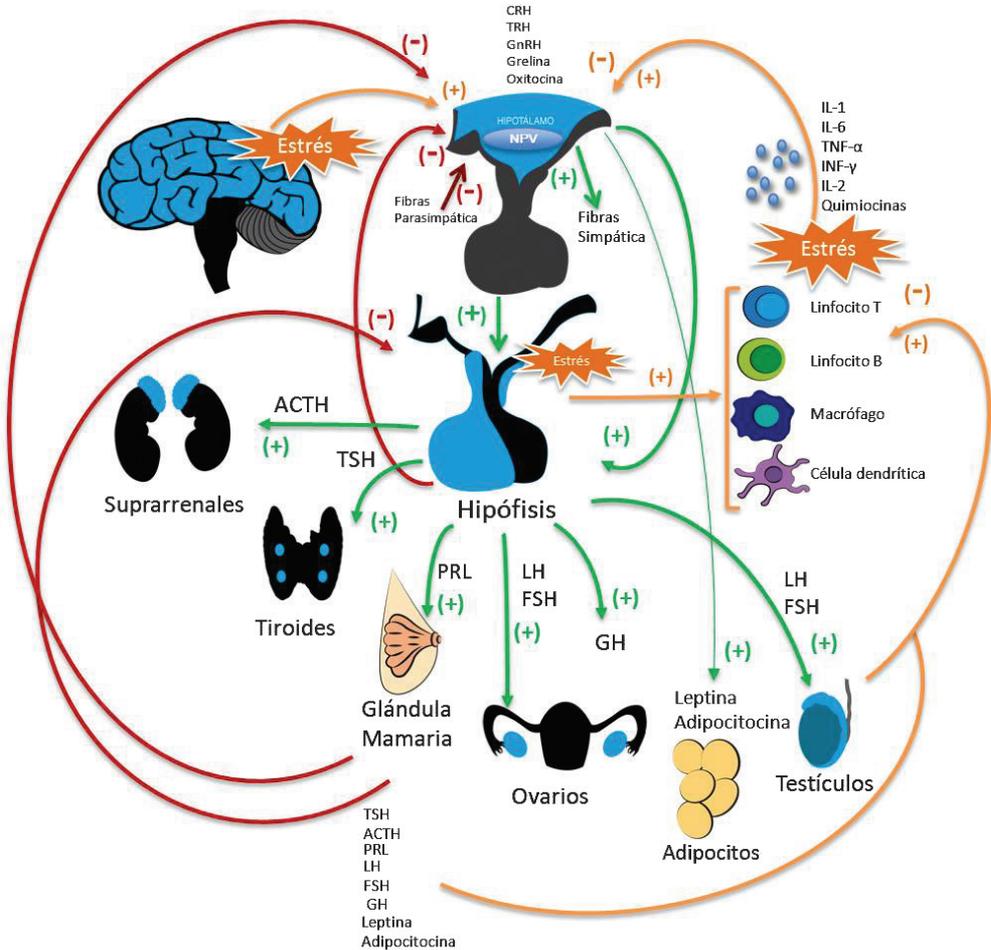


Figura 2.

Tanto hormonas, como neuropéptidos y neurotransmisores participan en respuestas inmunes innata y adaptativa.

Disfunción del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (HHA)

La AR es ejemplo de las alteraciones antes mencionadas y concurre con pérdida del ritmo circadiano de cortisol en los períodos de actividad, así como al someterlos a cirugía, con alteraciones del eje HHA. Pruebas de estimulación con CRH muestran resultados normales ante lo que se sugiere defecto hipotalámico. En la prueba de tolerancia a la insulina, los pacientes con AR presentan niveles bajos de cortisol plasmático comparado con los controles sanos,

a pesar de tener niveles elevados de IL-6. Es probable que el defecto este localizado a nivel suprarrenal y que tal vez tenga algún significado patogénico.

Una manera de estudiar las interacciones del SINE es a través del receptor de membrana específico para GC (mGR) en linfocitos de pacientes con AR; en pacientes con AR no tratados ocurre aumento significativo de los mGR, mientras los pacientes tratados con GC tienen disminución de la densidad del receptor. Los mGR están presentes no solo en células inflamatorias linfoides de pacientes con AR, sino también en sinoviocitos, lo que sugiere que los GC pueden actuar directamente en estas células.

En el LEG hay marcada insuficiencia suprarrenal y cambio en la esteroidogénesis de cortisol, pero función hipofisiaria normal. La respuesta de cortisol después de hipoglicemia es menor en LEG activo lo que sugiere disfunción del eje HHA, aunque recientemente la reserva total hipofisiaria anterior se evaluó en pacientes con LEG antes de iniciar el tratamiento con GC o inmunosupresores, sin mostrar alteraciones significativas del eje HHA, lo que resulta inadecuado debido al proceso inflamatorio continuo y constante, característico del padecimiento. Pacientes con LEG cursan con incremento en los niveles de neuropéptido Y, con ACTH y cortisol plasmáticos disminuidos, con incremento en el flujo del sistema nervioso simpático y disminución del tono del eje HHA (como se observa también en AR).

Los mGR de los leucocitos en pacientes con LEG están elevados, con o sin correlación con actividad de la enfermedad. Los análisis de polimorfismo revelaron mutación simple en el exón 9 del gen de mGR en pacientes con LEG y la expresión de mGR están aumentados y disminuyen bajo tratamiento con GC.

Los pacientes con SS tienen niveles significativamente bajos de ACTH y cortisol, con respuesta disminuida hipofisiaria y suprarrenal a CRH, lo que indica defecto a nivel de la hipófisis o/y disfunción adrenal. Se han descrito anticuerpos contra 21-hidroxilasa, como enfermedad adrenal autoinmune en pacientes con SS primario, en asociación con citocinas activadoras de linfocitos B e hipo-respuesta adrenal.

Disfunción del eje hipotálamo-hipófisis gonadal (HHG)

El eje HHG y las hormonas sexuales tienen papel inmunorregulador. Concentraciones fisiológicas de E aumentan la respuesta inmune; progesterona y andrógenos (A) como T y dehidroepiandrosterona (DHEA) son inmunosupresores naturales.

Condiciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas graves pueden cambiar los niveles de E séricos y/o la velocidad de conversión periférica, en ciclos menstruales, embarazo, postparto, menopausia, vejez, estrés crónico, así como citocinas inflamatorias, GC, anticonceptivos orales y restitución hormonal, incluyendo la proporción A/E.

Concentraciones séricas elevadas de 16 α -hidroxiestrone han sido descritas en pacientes con LEG, con patrones anormales del metabolismo de E e incremento de actividad estrogénica, elevación de formación de E y de la tasa de E/A en el líquido sinovial de pacientes con AR,

con aumento en actividad de aromatasa. Hay disminución en la concentración de DHEA y estrona e incremento en los niveles de E en hombres con AR que correlaciona con índices de inflamación. Además, los pacientes de AR y LEG tienen cambio para E mitogénico tal como 16 α -hidroxiestrona los cuales contribuyen para mantener el estado de proliferación celular en estas enfermedades. La relación entre E y los receptores E (ER) participan en la patogénesis del LEG, ER α y ER β son expresados en células del sistema inmune. Estudio reciente demostró que el genotipo codón 594 ER α quizá influya en el desarrollo del LEG a edad más temprana. Se ha descrito apoptosis y deficiencia de E en SS primario, con posibles acciones antiestrogénicas como un potente factor en la formación de autoantígenos patogénicos.

Estudios en humanos muestran bajos niveles de A gonadal y adrenal como también una reducción en la tasa A/E, detectados en fluidos corporales como sangre, líquido sinovial y saliva de pacientes con AR. La identificación de receptores de A funcionales en sinoviocitos y el efecto modulador de DHT sobre el proceso inflamatorio en la articulación sugiere una conexión directa entre hipoandrogenicidad y actividad de AR. Hay deficiencia de DHEA en ERA. Algunos hombres con LEG tienen niveles bajos de A y muy altos de E, sin embargo la mayoría tienen niveles normales de A y relación E/A quizá mínimamente elevada en algunos hombres; en las mujeres hay alteraciones en el metabolismo de A. Pacientes masculinos de AR tienen hipogonadismo con bajos niveles de hormona luteinizante, que sugiere un origen central de hipoandrogenicidad relativa.

Prolactina

Hay niveles séricos elevados de PRL en artritis por adyuvante (AA), inducida colágeno tipo II, LEG humano y murino, y diabetes tipo I y la hiperprolactinemia (HPRL) puede ser factor de riesgo para el desarrollo de la autoinmunidad y ERA.

El primer reporte de HPRL en LEG fue en hombres, los que además tenían aumento de estradiol y disminución de T y DHT; esto, ocurre en 20-30% de los pacientes y puede correlacionar con la actividad de la enfermedad. La HPRL puede participar en nefritis lúpica, lupus neurosiquiátrico, articular y cutáneo.

Al respecto, células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes con LEG activo tienen incremento de la producción de PRL de diferente peso molecular (60kDA) y parece derivarse de los linfocitos B. La PRL derivada de linfocitos puede contribuir a alterar la actividad funcional del sistema dopaminérgico hipotalámico en LEG y el nivel de PRL sérica se normaliza después del tratamiento.

HPRL se asocia con auto-anticuerpos (ANA, anti-dsADN, anti-cardiolipinas) e hipocomplementemia. HPRL en LEG y AR se asocia con anticuerpos antitiroideos, evidenciando la asociación de PRL y autoinmunidad.

El gen de PRL se encuentra próximo a la región HLA en el brazo corto del cromosoma 6, vínculo de desequilibrio entre los genes de HLA-DRB1 (alelos asociados con la susceptibilidad a LEG e AR) y PRL.

Pacientes con HPRL de larga evolución secundaria a microadenoma pueden desarrollar LEG, con mejoría de la expresión del mismo a cirugía o bromocriptina.

En LEG los estrógenos son factores de riesgo en mujeres genéticamente predispuestas, como por interactuar con INF, diferenciación de células CD4+ y aumento de linfocitos B autorreactivos.

Las complicaciones que se presentan durante el embarazo en LEG, están asociadas a hiperactividad del sistema inmune mediada por la producción de autoanticuerpos (anticuerpos aPL), disminución de citocinas producidas por linfocitos Th2 e incremento en las producidas por los linfocitos Th1; las citocinas y quimiocinas interactúan de manera sinérgica con diversas hormonas como PRL y estrógenos, amplificando la respuesta inflamatoria.

En la tabla I anotamos las alteraciones del sistema neuroendocrino en ERA.

Tabla 1

Enfermedad	Eje HPA	Eje HPG	Eje PRL
LES	↓ GC ↓ ACTH ↓ CRH	↑ E ↓ A	↑ PRL
AR	↓ GC ↓ ACTH ↓ CRH	↓ E ↓ A	↑↓ PRL
SS	↓ GC ↓ ACTH	↓ E ↑ A	↑ PRL
AS		↑ PG ↑ A	↑ PRL

Referencias

1. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):184-92.
2. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Aug 19;9(8):e104303. doi: 10.1371/journal.pone.0104303. eCollection 2014.
3. Jara LJ. Neuroimmunoendocrine interaction in autoimmune rheumatic diseases: a new challenge for the rheumatologist. *Reumatol Clin.* 2011; 7: 85-7.
4. ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Annals of Neurosciences* 2012; 19: 40-46.
5. Walker SE, Jacobson JD. Roles of prolactin and gonadotropin-releasing hormone in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:713-736.
6. Straub R.H. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(1): 203.
7. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic disease by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10: 740-751.
8. Costanza M, Binart N, Steinman L, Pedotti R. Prolactin: A versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun Rev.* 2014. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.11005 (Epub ahead of print)

9. Adán N, Guzmán MJ, Ledesma C. MG, Perales C. SI, Quintanar S. A, López B. F. Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. *J Clin Invest.* 2013; 123: 3902-13.
10. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cárdenas RV, Zevallos F, Medina M, Cucho-Venegas JM, Perich-Campos RA, et al. High prolactin levels are independently associated with damage accrual in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2014; 23; 969-74.
11. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0. Review.
12. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:604892. doi: 10.1155/2012/604892. Epub 2012 May 29. Review.
13. Yoshida K, Hashimoto T, Sakai Y, Hashiramoto A. Involvement of the circadian rhythm and inflammatory cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:282495. doi: 10.1155/2014/282495. Epub 2014 May 8. Review.
14. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: an overview. *J Autoimmun.* 2012 Dec;39(4):354-8. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.011. Epub 2012 Jun 12. Review.

ARTRITIS REUMATOIDE

Dr. Jorge A. Esquivel-Valerio

Hospital Universitario "Dr. Eleuterio González".

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional
de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central*

"Dr. Ignacio Morones Prieto".

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es la artropatía inflamatoria poliarticular, crónica, simétrica, progresiva, potencialmente invalidante y que acorta la supervivencia. Afeta articulaciones diartrodiales, con la membrana sinovial como blanco del problema. Los anticuerpos como factor reumatoide y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP o ACPA) en etapa inicial solo son vistos en 50% de las veces y persisten negativos en 20-30%. Tales anticuerpos y los carbamilados pueden anteceder hasta por más de 10 años la presentación clínica.

Es una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas; tiene prevalencia en México de 2% de la población general adulta, pero varía de 0.1% en áreas rurales de África hasta 5% en Indios Pima y Chippewa. Su pico de máxima incidencia es entre los 35-45 años de edad y afecta a las mujeres más frecuentemente 3:1. En mujeres mayores de 65 años de edad la prevalencia es mayor al 4%.

La etiología es desconocida; sin embargo, probablemente se deba a una mezcla de factores genéticos, hormonales y ambientales. Se ha visto una asociación con el HLA DR4 y HLA DR1. Entre los factores ambientales se incluyen agentes infecciosos como micoplasma, retrovirus, parvovirus, virus de Epstein-Barr entre otros. Los procesos infecciosos gingivales (*Porfiromonas gingivalis*), cambios en la microbiota intestinal con expansión de *Prevotella copri* y el tabaco participan en modificaciones epigenéticas (citrulinación de proteínas) para el desarrollo de la enfermedad.

El resultado es que a través de la intervención de factores humorales y celulares, particularmente linfocitos T CD4, se inicia un proceso en el cual las moléculas mediadoras de la inflamación como prostaglandinas, tromboxanos, citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleucina I y otras citocinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y metalo-proteasas, atraen y activan células de la sangre periférica, produciendo proliferación y activación de los sinoviocitos, invadiendo y destruyendo el cartílago articular, el hueso subcondral, tendones y ligamentos.

Cuadro clínico

El comienzo de la enfermedad usualmente es insidioso en el transcurso de días o semanas, con fatiga, malestar general, artralgiyas y mialgiyas difusas e incluso puede haber fiebre de bajo

grado antes de la aparición de la artritis. La rigidez matutina en manos es un dato frecuente y típico y usualmente mayor de 1 hora.

Las articulaciones metacarpofalángicas y las muñecas con las más frecuentemente afectadas, bilateral y simétricas. La fatiga es clínicamente importante en 41% de los pacientes con AR El alivio de la fatiga es considerado como de alta prioridad y correlaciona con la actividad de la enfermedad.

La historia natural de la enfermedad es a ser crónica, progresiva y lleva a deformidades tales como desviación cubital de las manos por subluxación de las articulaciones, deformidad en “cuello de cisne” causada por la contracción de los flexores de las metacarpofalángicas (MCF), lo cual produce contractura en flexión de la región MCF, hiperextensión de las interfalángicas proximales (IFP) y flexión de las interfalángicas distales (IFD). Entre 1-5% puede encontrarse signos y síntomas del síndrome del túnel carpiano. La deformidad en Butonniere o “en abotonador se caracteriza por flexión de las IFP e hiperextensión de las IFD.

También puede haber neuropatías por atrapamiento, tenosinovitis, ruptura de tendones, subluxación atlantoaxoidea

Un dato muy típico en los casos crónicos de AR es la limitación o anquilosis de las muñecas en forma bilateral. Otro dato típico es la afección de las articulaciones temporomandibulares en forma bilateral en 20-30% de los casos. Las articulaciones acromioclaviculares también pueden verse afectadas.

La artritis reumatoide puede cursar con manifestaciones extraarticulares, de las cuales lo más frecuente son los nódulos reumatoides en 20-35% de los pacientes; se presentan en pacientes típicamente positivos para el factor reumatoide y tienen una enfermedad muy agresiva, usualmente aparecen en etapas tardías. Éstos son indolores y tienden a presentarse en las superficies extensoras de los antebrazos, codos y otros sitios de presión. Otras manifestaciones extraarticulares son: episcleritis, escleritis, síndrome de Sjögren secundario, escleromalacia; fibrosis pulmonar, síndrome de Caplan (nódulos pulmonares con neumoconiosis), serositis, neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, vasculitis reumatoide.

Diagnóstico diferencial

Existen diversos padecimientos que deben tomarse en cuenta entre ellos: lupus eritematoso generalizado (la AR tiene anticuerpos antinucleares en 40%), y otras enfermedades difusas del tejido conectivo (Sjögren primario y miopatías inflamatorias), espondiloartropatías seronegativas sobre todo artritis psoriásica, gota poliarticular, osteoartritis y vasculitis sistémica, así como artritis asociada a virus C de hepatitis. Las infecciones virales como la rubéola, el parvovirus B19, y el virus de la hepatitis B (VHB) y alfa virus pueden causar poliartritis. Sin embargo, por lo general son autolimitados y rara vez de más de seis semanas.

Laboratorio

Puede haber anemia propia de las enfermedades crónicas que mejorará a medida que la artritis entre en remisión, puede haber leucocitosis y trombocitosis secundarias a la actividad inflamatoria. Puede haber leucopenia en los casos de Síndrome de Felty (neutropenia, esplenomegalia y artritis); la velocidad de sedimentación globular esta elevada y la proteína C reactiva alta como consecuencia del proceso inflamatorio.

El factor reumatoide (FR) carácterísticamente de tipo IgM (contra IgG) es positivo hasta en el 70%, aunque menos frecuente al inicio de la enfermedad y en sólo 50% de los que inician la AR posterior a los 50 años. de los casos al inicio y en un 85% después de 2 años de inicio de la enfermedad. El factor reumatoide puede estar presente en 5% de la población general, y en 10% de los ancianos, habitualmente a títulos bajos; también en otros proceso reumatológicos (LEG, vasculitis sistémica, Sjögren, Enfermedad Mixta) así como en varios padecimientos infecciosos (endocarditis bacteriana, tuberculosis) y neoplasias, sin que necesariamente indique AR. Se encuentra positivo entre un 20 a 30 por ciento de las personas con LEG, y prácticamente todos los pacientes con crioglobulinemia mixta (por lo general causada por infección del virus de la hepatitis C), y en muchas otras condiciones inflamatorias. Los títulos más altos de FR (por lo mas de tres veces el límite superior de la normalidad) tienen algo mayor especificidad para la AR.

Debemos solicitar tanto la determinación de FR y la prueba de anticuerpos anti-CCP o ACPA al evaluar inicialmente a un paciente con sospecha de AR. Un resultado positivo para cualquiera de las pruebas de diagnóstico aumenta la sensibilidad global, mientras que la especificidad diagnóstica se incrementa cuando ambas pruebas son positivas.

Los anti-CCP elevados y el factor reumatoide se asocian a gravedad de la enfermedad, afección cardiovascular y manifestaciones extra-articulares.

Radiología

Las manifestaciones radiológicas de AR incluyen:

- I. Aumento de tejidos blandos
- II. Osteoporosis yuxta-articular y disminución de los espacios articulares
- III. Erosiones óseas marginales y quistes óseos.
- IV. Anquilosis ósea y/o deformidades.

Recomendamos las radiografías PA y oblicua de manos basales. Hasta 22% de los pacientes tienen artropatía erosiva desde el inicio, evidenciable mediante ultrasonido y resonancia magnética.

Diagnóstico

En 2010 se publicaron los criterios para diagnóstico de AR, los que incluyen la afección de articulaciones pequeñas, la simetría, elevación de reactantes de fase aguda, seropositividad para factor reumatoide o anti-CCP.

Pronóstico

Aproximadamente 70% de pacientes tienen una enfermedad progresiva y la mayor parte de las erosiones se instalan en los primeros 2 años de la enfermedad.

La artritis reumatoide es una enfermedad grave que acorta las expectativas de vida de los pacientes y les ocasiona grandes limitaciones, el 50% de pacientes estarán en una clase funcional III o IV (severamente incapacitados), dentro de diez años y 90% a 30 años del inicio de la enfermedad. Además la tasa de mortalidad a 5-10 años es de 2-2.5 veces mayor que una población similar en edad y sexo sin AR, y comparable a la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad coronaria en muchos casos. Los marcadores de mal pronóstico son manifestaciones extra-articulares especialmente nódulos reumatoides y vasculitis, factor reumatoide positivo, erosiones radiológicas, HLA DR4 positivo, VSG o Proteína C reactiva persistentemente elevados entre otros.

Tratamiento

Es multidisciplinario, incluye educación para el paciente y familiares, medicamentos, fisioterapia, rehabilitación, apoyo psicológico, y en ocasiones, procedimientos quirúrgicos.

La meta del tratamiento es la remisión o por lo menos lograr la mínima actividad de la AR.

Los medicamentos disponibles hasta el momento para este fin son:

- A. Anti-inflamatorios no esteroideos
- B. Glucocorticoides
- C. Inductores de remisión sintéticos (FARME sintéticos o csDMARD por su abreviatura en inglés)
- D. Agentes biológicos

La tendencia actual de tratamiento se apoya en un enfoque adecuado y rápido y se basa en las observaciones de que el daño articular puede resultar en discapacidad, este daño empieza temprano en el curso de la enfermedad y cuanto más tiempo persista la actividad de la enfermedad, menos probable es que el paciente vaya a responder a la terapia.

Los AINE tienen un efecto analgésico inmediato que va desde 24 minutos a 4 horas, pero el efecto anti-inflamatorio óptimo puede necesitar hasta 2-3 semanas, no es conveniente combinar dos ó más AINE. Si un paciente tiene factores de riesgo para problemas gástricos deberemos usar misoprostol o inhibidores de bomba de protones; aunque los bloqueadores H2 pudieran ser una alternativa.

Glucocorticoides

Son los anti-inflamatorios más potentes.

Recuerde siempre que las indicaciones para usar esteroides son:

1. En uso previo de esteroides por tiempo prolongado: mantenerlos y disminuirlos paulatinamente para evitar crisis de insuficiencia suprarrenal aguda y exacerbación de los síntomas de AR.
2. Indicación "Puente": Mientras esperamos el efecto de determinado inductor de remisión. La dosis recomendada es menor o igual a 7.5 mg; nosotros empleamos frecuentemente sólo 2.5 mg/d para el manejo de las manifestaciones articulares.
3. Manifestaciones extraarticulares graves como mononeuritis múltiple, vasculitis necrosante, escleromalacia perforante etc.

Es conveniente emplear vitamina D3, por su efecto inmunomodulador como para profilaxis (relativa) de osteoporosis. Si la paciente va a recibir corticoesteroides es conveniente tener una lista de que otros factores de riesgo para osteoporosis tiene y solicitarle densitometría ósea, y si esta muestra Osteopenia marcada u osteoporosis debemos dar un agente antiresortivo del tipo de los bifosfonatos, denosumab o terapia de remplazo hormonal o anti-receptores estrogénicos.

Los esteroides intraarticulares deben de utilizarse de manera razonada en casos absolutamente indispensables.

Inductores de remisión (FARME o DMARD)

Tienen el potencial de detener la progresión clínica y radiológica de la enfermedad, no son analgésicos y tienen período de latencia de varias semanas antes de observarse beneficio.

Los principales inductores de remisión son:

1. *Antipalúdicos:*
 - a. Cloroquina(Aralén) a 3-5 mg/kg./día.
 - b. Hidroxicloroquina(Plaquenil) 5-7 mg/kg./día.
Período de latencia de 2 a 4 meses. Los efectos colaterales más comunes son gastrointestinales y cutáneos. El efecto más temido es la retinopatía aunque es muy raro.
2. *Metotrexato.*
Ha sido y sigue siendo el FARME de elección para usarse solo o combinado ante el diagnóstico de AR. Ha demostrado que retrasa las erosiones articulares y tiene un razonable perfil de seguridad-eficacia y es económico.
A dosis d 12.5 a 25 mg por semana por vía oral, subcutánea o intramuscular. Se inicia con dosis 7.5 a 10 mg y cada 4 semanas se puede escalar a 15 mg, posteriormente 20 y hasta 25 mg semanales, si por vía oral no hay buena respuesta después de 3 meses se puede intentar la vía parenteral. Los efectos secundarios mas frecuentes incluyen: náuseas, diarrea, dolor abdominal, estomatitis y alopecia; hasta el 30% de los pacientes elevan enzimas hepáticas de grado mínimo a moderado, excepcionalmente hay hepatotoxicidad grave; es rara la toxicidad medular y la neumonitis. Es recomendable solicitar radiografía de tórax, biometría hemática, creatinina y pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y posteriormente cada 4 semanas.

3. *Sulfasalazina*

Se administra por vía oral en dosis de 2-3 gr./día,. Tiene un período de latencia de 1-3 meses. Puede usarse como monoterapia o combinada con metotrexato.

Sus efectos secundarios son náuseas, vómitos, dolor abdominal, menos frecuentemente mielosupresión y alteraciones de la función hepática. Tasa de deserción 20-30%. Eficacia similar al metotrexato.

4. *Ciclosporina*

Este inhibidor de la síntesis y liberación de interleucina-2, es utilizado ampliamente en medicina de transplantes y en algunas enfermedades autoinmunes, es un eficaz inductor de remisión en AR. La dosis para AR es de 2.5-5 mg/kg./día. Su período de latencia es de 1-2 meses. Sus efectos secundarios: hiperplasia gingival, hipertricosis, síntomas gastrointestinales, hipertensión arterial y nefrotoxicidad. Debe vigilarse estrechamente la tensión arterial y la función renal.

5. *Leflunomida*

Eficacia similar a metotrexato.

Eventos adversos: diarrea, elevación de enzimas hepáticas, dermatosis y alopecia.

El mecanismo de acción de este medicamento es inhibiendo la síntesis de pirimidinas por bloquear la acción de la dehidroorotato-deshidrogenasa. La dosis recomendada es 20 mg/día por vía oral en monoterapia. Tiene una vida media larga de eliminación de 16 días. Está contraindicado su uso durante el embarazo y en caso de que la paciente quiera embarazarse o resulte embarazada requiere el uso de colestiramina a fin de capturar y eliminar el medicamento durante su recirculación enterohepática.

6. **Agentes biológicos**

Habitualmente en combinación con metotrexato.

Los inhibidores del TNF son de los más empleados y de mayor tiempo en el mercado (más de 10 años). Etanercept (ENBREL) es proteína de fusión, fabricada con dos moléculas proteicas de receptor p75 del factor de necrosis tumoral unidas por una fracción Fc de una IgG1 humana, se utiliza s/c 50 mg por semana.

Infliximab (Remicade®), es un anticuerpo quimérico, que se administra por vía IV, tiene una vida mucho mas larga y puede ser suficiente administrarlo cada dos meses. La dosis es de 3-5 mg/kg IV inicialmente, después se repite la dosis a las 2, 4 y 8 semanas de la dosis inicial y entonces si hay respuesta puede darse cada dos meses IV. Se usa combinado con metotrexato para reducir la aparición de anticuerpos contra el medicamento. También ha sido aprobado otro anticuerpo monoclonal humano llamado Adalimumab (Humira) el cual se aplica subcutáneamente a dosis de 40 mg cada dos semanas con un dispositivo autoinyector.

Se ha reportado que producen un aumento en la incidencia de anticuerpos antinucleares e incluso de anticuerpos anti-DNA. Otros eventos adversos son fenómenos y enfermedades autoinmunes, enfermedades desmielinizantes y más frecuentemente procesos infecciosos, en particular tuberculosis con infliximab y adalimumab, así como con certolizumab y golimumab que son otros dos iTNF. Golimumab (Simponi) es un anticuerpo humano que se aplica a dosis de 50 mg una vez al mes por vía subcutánea.

Certolizumab (Cimzia). formado por el fragmento Fab' de anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza el TNF- α humano, soluble y unido a membrana; administración 400 mg en forma inicial, otra dosis similar a los 14 días y posteriormente 200 mg cada dos semanas o bien los 400 mg cada mes.

Rituximab (Mabthera), terapia depletores de linfocitos B (anti-CD20) se utiliza por vía intravenosa: 1 gramo IV cada 15 días por dos aplicaciones. Se puede repetir el tratamiento cada 6 meses.

Terapias que bloquean las vías coestimuladoras del linfocito T, consiste en el dominio extracelular del antígeno (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada (dominios CH2 y CH3) de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana.

Está disponible para aplicación intravenosa o subcutánea. Usualmente 750 mg IV cada mes para pacientes con peso entre 60 a 100 kg. Por vía subcutánea a dosis de 125 mg cada semana.

Bloqueo de la Interleucina 6. Tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, funciona mediante el bloqueo de la interleucina 6 (o IL-6); dosis de 8 mg/kg de peso IV cada mes. El tocilizumab se puede administrar solo o en combinación con metotrexato.

Moléculas pequeñas.

Tofacitinib: Este medicamento disponible en México es un inhibidor de la enzima Janus cinasa, puede ser usado solo o combinado con metotrexato, 5 mg cada 12 horas por vía oral.

Se asocia con elevaciones de colesterol total y de la HDL, neutropenia. Al igual que el resto de biológicos puede asociarse con riesgo incrementado de infecciones sobre todo de vías del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea y herpes zoster.

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Para evaluar la eficacia de un tratamiento para artritis reumatoide se publicaron los llamados índices de mejoría del Colegio Americano de Reumatología (ACR), llamado ACR 20, ACR50, ACR75. Esto significa el porcentaje de mejoría obtenida antes y después de recibir el tratamiento a probar. Se obtiene de un promedio de 6 parámetros de actividad como número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, evaluación global del dolor por el paciente en una escala analógica del 0-100, evaluación global de la enfermedad por el paciente, evaluación global de la enfermedad por el médico. Así como también en parámetros de laboratorio como la VSG o la proteína C reactiva, y cuestionarios como el de salud (HAQ) o de funcionalidad (física y mental) SF-36.

Para evaluar la remisión clínica de un paciente con AR existen CRITERIOS DE REMISION elaborados por el Colegio Americano de Reumatología ya bien definidos, se requieren un mínimo de 5 de los siguientes 6 criterios de ACR que deben ser llenados por al menos dos meses consecutivos. Estos son:

1. Rigidez matutina no mayor de 15 minutos
2. No fatiga

3. No dolor articular
4. No dolor a la palpación o al movimiento
5. No inflamación de tejidos blandos a nivel articular o tendinoso
6. VSG menos de 30 mm/h en mujeres o menor de 20 mm/h en hombres.

Más recientemente se ha estado trabajando en estrategias Treat to Target (T2T) donde el objetivo es llevar al paciente a un puntaje bajo de diversos índices compuestos que miden el grado de actividad de la enfermedad, entre estos {índices están el CDAI, SDAI, RAPID3, PAS. El puntaje de actividad o DAS28 es el más empleado.

Bibliografía recomendada

- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4. Review
- Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2011 Nov-Dec;17(9 Suppl B):S09-13. Review.
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 May;25(3):360-6.
- Fabule J, Adebajo A. Comparative evaluation of cardiovascular outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis on recommended doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Aug;6(4):111-30
- Mallory GW, Halasz SR, Clarke MJ. Advances in the treatment of cervical rheumatoid: Less surgery and less morbidity. *World J Orthop*. 2014 Jul 18;5(3): 292-303.
- Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v38-47. doi: 10.1093/rheumatology/kes114. Review.

TERAPIA BIOLÓGICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

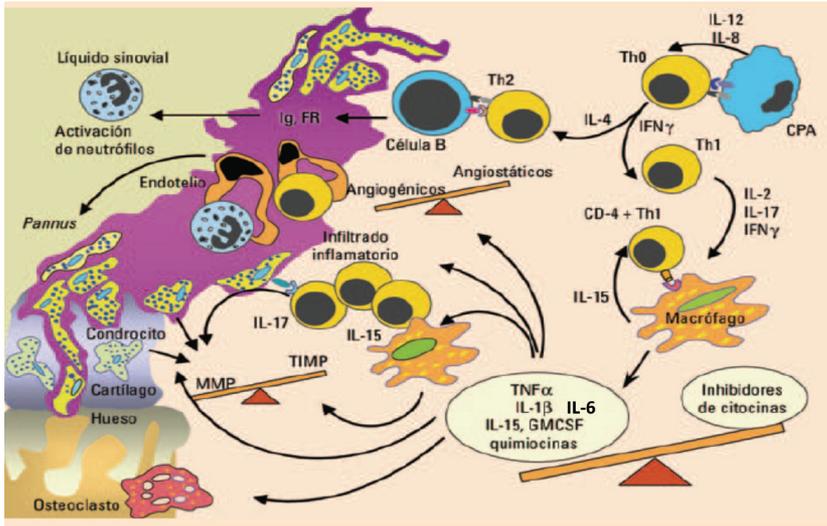
Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

*Jefa de Reumatología, Hospital General "20 de Noviembre"
del ISSSTE, Universidad Autónoma de México.*

La artritis reumatoide (AR), es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente, afecta a 2% de adultos >35 años, se caracteriza por dolor, rigidez e inflamación articular, sinovitis con proclividad para destruir e infiltrar hueso y cartílago, hechos que condicionan incapacidad funcional y costos económicos elevados. Además, son comunes las manifestaciones sistémicas como fatiga, anemia, pérdida de peso, anorexia y osteoporosis; más aún, la enfermedad cardiovascular (CVD) es la principal causa de muerte. Más del 50% de los pacientes con AR tienen incapacidad moderada a los 10 años de enfermedad y 10% incapacidad grave.

Como característica de la AR y como factores asociados a gravedad, manifestaciones extra-articulares y enfermedad cardiovascular, destacan el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti péptidos citrulinados (a-CCP).

Fisiopatogenia de artritis reumatoide



Las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucina 1 (IL-1) y IL-6, entre otras, son protagonistas para el desarrollo de la AR y son blancos terapéuticos (figura 1).

Tratamiento biológico de la artritis reumatoide

Las recomendaciones realizadas por el Colegio Americano de Reumatología en del 2013, sugieren realizar algoritmos de tratamiento basados en identificación de actividad de la enfermedad, duración de la misma, evaluación de comorbilidades y factores de mal pronóstico con el objetivo de establecer el tratamiento más apropiado, con metrología que evalúa actividad de la enfermedad y respuesta terapéutica, como respuesta ACR (tabla 1), DAS28 (puntaje de actividad de la enfermedad) (tabla 2), los criterios de respuesta EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo) (tabla 3).

Tabla 1. Criterios de Respuesta ACR

Conteo de articulaciones dolorosas
Conteo de articulaciones inflamadas
Evaluación del dolor por el paciente
Evaluación global de actividad de la enfermedad por el paciente
Evaluación global de actividad de la enfermedad (EVA 0-100µm)
Evaluación del paciente de la función física (HAQ, MHAQ)
Evaluación de Reactantes de Fase aguda
(PCR/VSG)
Respuesta ACR definida como mejoría >20/50/70% en articulaciones inflamadas y dolorosas, y mejoría >20/50/70% en al menos 3 de los otros 5 criterios.

*Tomado de Nature Clin Pract Rheumatol 2006;2(11):611-61820

**Tabla 2. Evaluación de la actividad de la enfermedad
DAS28**

Número de articulaciones dolorosas (28 articulaciones)
Número de articulaciones inflamadas (28 articulaciones)
Evaluación global de la enfermedad por el paciente mediante escala visual análoga (EVA) de 0-100mm
Reactantes de fase aguda (PCR ó VSG)
Cálculo matemático: Rango total de 0.49-9.07
Puntuación: Remisión de enfermedad: ≤ 2.6 Actividad baja de enfermedad ≤ 3.2 Actividad moderada de enfermedad >3.2 y ≤ 5.1 Actividad elevada de enfermedad > 5.1

*Tomado de Nature Clin Pract Rheumatol 2006;2(11):611-61820

Tabla 3. Criterios de Respuesta EULAR por DAS28

DAS 28	Mejoría ≥ 1.2	Mejoría >0.6 y ≤ 1.2	Mejoría ≤ 0.6
≤ 2.6	Remisión		
≤ 3.2	Buena	Moderada	Sin respuesta
3.2 y ≤ 5.1			

*Tomado de Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl 39):S93-S9921

Dentro de las recomendaciones para tratamiento de la AR destaca:

- 1.- La remisión es el objetivo fundamental en el tratamiento de la AR.
- 2.- En la elección del tratamiento, debe de tomarse en cuenta al paciente.
- 3.- Antes de elegir un medicamento biológico se debemos evaluar tiempo de evolución de la enfermedad, factores de mal pronóstico, progresión radiológica, co- morbilidades y costos.

Evaluación del paciente pre-tratamiento

- a) Interrogatorio y exploración física. Debemos informar al paciente sobre el motivo de la elección de terapia biológica, potenciales ventajas y riesgos.
- b) Realización de radiografía de tórax, PPD, virus B y C de hepatitis, electrocardiograma, perfil de lípidos, prueba de embarazo, pruebas de función hepática, reactantes de fase aguda PCR y VSG.
- c) Es recomendable previo a iniciar el tratamiento, vacunar al paciente de acuerdo a las enfermedades endémicas, además de revisión odontológica.

Inhibidores del TNF (iTNF)

Con más de 10 años de experiencia, contamos con 5: etanercept versión soluble del receptor de TNF s/c, infliximab monoclonal quimérico iv, adalimumab monoclonal humanizado s/c. Golimumab y Certrolizumab pegol este diferente a los demás por tener una fracción de unión a antígeno humanizada, unida al polietilenglicol, que aumenta su vida media. Todos ellos aceptados para pacientes refractarios a DMARD convencionales y se emplean conjuntamente con Mtx.

Los iTNF con eficacia variable en 70-80% (clínica y radiográfica) pero 20-30% no alcanzan mejoría clínica, se asocian a infecciones oportunistas como tuberculosis, exacerbaciones de insuficiencia cardíaca (infliximab), desarrollo de enfermedades desmielinizantes y fenómenos y enfermedades autoinmunes.

El uso de anakinra (bloqueador del receptor de IL-1) (no disponible en México), aceptado para el uso en AR activa refractaria a FARME no biológicos, en monoterapia o asociado a metotrexato, ha demostrado mejoría en la actividad de la enfermedad y en la inhibición de la progresión radiológica.^{1,8}

Rituximab monoclonal quimérico IgG1 dirigido específicamente contra el antígeno de superficie CD 20 de las células B humanas creado por Ingeniería genética; consta de una región variable murina y una región constante humana, la primera cumple la función de unión al antígeno CD20 y la segunda recluta respuestas inmunológicas para mediar la lisis de las células B:

1. Activación de la vía clásica del complemento
2. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
3. Disminución de la capacidad de respuesta antigénica y otras señales co-estimuladoras.
4. Inducción de apoptosis: Por medio de la activación de fosfolipasa C, interrupción de la vía 3/interleucina 6 que es transductora y activadora de transcripción (comentar traducción), infra-regulación de c-myc y sobre-regulación de la molécula pro-apoptótica Bax, miembro de la familia Bcl-2.

La anterior resulta en la activación de mitógenos como p44 y p42, miembros de la familia de protein cinasas, e inducción del activador de proteína 1 finalizando en la activación de caspasas, cisteín proteasas que degradan proteínas celulares y causa lisis de células B. Por tanto podemos concluir que la acción de rituximab es bloquear la activación y diferenciación de las células B 2.

- a. Las células B son eficaces presentadoras de antígeno y podrían proveer de señales co-estimuladoras que se requieren para la expansión clonal de las células T CD4+ y funciones efectoras
- b. La membrana sinovial reumatoide contiene abundantes células B que favorecen la producción de factor reumatoide
- c. La activación de células T sugiere dependencia de las células B
- d. Las células B en la m. sinovial secretan citocinas proinflamatorias (TNF)

Hasta el momento los efectos adversos han sido relacionados a la primera aplicación intravenosa consistentes en fiebre, cefalea, escalofríos, urticaria y angioedema, un caso de acné rosácea y una neuropatía periférica. Se ha reportado la disminución de los mismos tras las subsecuentes aplicaciones. La asociación a infecciones fundamentalmente han sido asociadas a tracto respiratorio alto y vías urinarias por microorganismos comunes.

Tocilizumab, monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6, que inhibe la cascada de señalización del mismo. Ha demostrado mejoría en el control de la actividad de la enfermedad y en la inhibición de la progresión radiológica.

La IL-6 juega un papel activo en las respuestas inflamatorias, metabolismo óseo, artritis y neoplasias. La sobreproducción de la misma se ha implicado en distintos trastornos autoinmunes inflamatorios severos, incluyendo la artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, enfermedad de Crohn, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico y enfermedad de Still del adulto.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica implicada en activación de células T, inducción de respuestas inflamatorias de fase aguda, estimulación del crecimiento y diferenciación de células precursoras de la hematopoyesis, proliferación de fibroblastos sinoviales, induce proliferación y diferenciación de células T citotóxicas, diferenciación de macrófagos, y megacarioci-

tos; estimula a los hepatocitos a producir proteínas de fase aguda, como proteína C reactiva, fibrinógeno, α 1-antitripsina y amiloide sérico A, al mismo tiempo suprime la producción de albúmina; también induce la secreción de hepcidina, hormona péptido reguladora del hierro producida a nivel hepático, que regula de manera negativa la absorción intestinal de hierro, y el reciclaje de hierro por los macrófagos. Por tanto, la producción excesiva de IL-6 da origen a hipoferremia secundaria a la inflamación. Además la IL-6 promueve la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), importante en la angiogénesis, además de que induce la diferenciación de osteoclastos que contribuye a destrucción articular y osteoporosis. Tocilizumab se asocia a hiperlipidemia (30%) y rara vez a elevación leve a moderada de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia.

Abatacept es una proteína de fusión soluble, que consiste en un dominio extracelular humano de CTLA4 (antígeno de linfocito T citotóxico), y un fragmento de la porción Fc de IgG1, que se une al receptor B7 (CD80/86) presente en las células presentadoras de antígenos (CPA); inhibe la co-estimulación de los linfocitos T y sus efectos inmunológicos. Inicialmente iv a dosis de 10mg/kg mensual y ahora también s/c 125mg semanal.

En general los productos biológicos tienen eficacia similar y seguridad aceptable, con ventajas de los iTNF en AR para etanercept; los pacientes con DM, obesidad, EPOC y de edad avanzada, tienen mayor riesgo de eventos adversos infecciosos.

Tofacitinib es el primer inhibidor de cinasa aceptado por la FDA (5mg c/12 h) para manejo de la AR; se considera como molécula pequeña. Su eficacia y seguridad es comparable a los biológicos.

Bibliografía recomendada

1. 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 Mar;73(3):492-509.
2. Ruderman EM. The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71 Suppl 1:S29-32. Review.
3. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med*. 2014 Mar 18;12:48. doi: 10.1186/1741-7015-12-48. Review.
4. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, Nataf H, Saraux A, Trope S, Combe B; French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jul;81(4):287-97.
5. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102.
6. Gibofsky A. Current therapeutic agents and treatment paradigms for the management of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2014 May;20(7 Suppl):s136-44.

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

Dr. David Herrera Van Oostdam

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Los niveles del ácido úrico (AU) se han incrementado gradualmente a lo largo de la evolución del humano. Durante el Mioceno se originó una mutación en el gen de la uricasa, impidiendo el desdoblamiento del ácido úrico a alantoína, ésto ocasionó aumento de AU, que proporciona una ventaja evolutiva traducido por el incremento de la tensión arterial para mantener mejor perfusión cerebral durante la bipedestación; además de sus efectos antioxidantes. En la actualidad se consideran normales los niveles de ácido úrico entre 6.3-6.9 mg/dL y hasta el 20% de la población tiene hiperuricemia.

La gota es el prototipo de enfermedad desencadenada por hiperuricemia y Mohamed describió en 1879, que adicional a las manifestaciones musculo-esqueléticas (gota) de la hiperuricemia los pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión.

Patogénesis

La persistencia de niveles elevados de AU debido a infra-excreción, aumento en la producción o ambas, tendrá efectos renales y en células endoteliales; en el primero se observa incremento en los niveles de renina, disminución de óxido nítrico, inflamación y fibrosis intersticial y arteriopatía aferente; a nivel endotelial ocasiona disminución de los niveles de óxido nítrico, inhibición de crecimiento endotelial y proliferación de células musculares lisas, con consecuente disfunción endotelial. En fases tempranas se desarrolla hipertensión vaso-reactiva inducida por AU, posteriormente hipertensión sensible a sal (Ver tabla 1).

Existen factores de riesgo bien identificados en la literatura que condicionan hiperuricemia y que por lo tanto los pacientes portadores de estos factores se consideran con riesgo cardiovascular (ej. postmenopausia, diuréticos, obesidad, hiperinsulinemia).

Relación entre ácido úrico e hipertensión
<p>Hiperuricemia - predice el desarrollo de hipertensión</p> <p>Hiperuricemia: 25-60% de los pacientes con hipertensión esencial sin tratamiento</p> <p>90% de adolescentes con hipertensión esencial en etapas tempranas</p> <p>Hiperuricemia en ratas de laboratorio resulta en hipertensión con cambios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodinámicos; histológicos y clínicos

Tabla 1.

Traducida y modificada de Feig D et al. N Engl J Med 2008; 359:1811-1821

Ácido urico como factor de riesgo cardiovascular

La elevación de AU en modelos murinos incrementa gradualmente las cifras tensionales de manera dosis-dependiente, asociado con niveles elevados de renina y disminución de óxido nítrico; y aunque en humanos el papel que tiene el AU para el desarrollo de hipertensión no es tan claro, los niveles elevados de AU se relacionan con hipertensión, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Bickel y cols., reportaron un riesgo de 1.23 veces más por cada mg/dl que se eleva el AU por encima de 6 mg/dL; mientras que Kim S y cols., reportaron que en pacientes ingresados con cardiopatía isquémica aguda, el presentar hiperuricemia les confería un 12% mayor riesgo de mortalidad. Los estudios relacionados con hiperuricemia son heterogéneos, tanto para población sana como enferma (Ver tabla 2).

Tabla 2.

Estudio	Población estudiada	No. De Pc	Edad	Seguimiento /años	Objetivos	Eventos CV/ muerte x 1000	Niveles de AU	Riesgo relativo	AU riesgo Independiente
ARIC 2000	FCV comunes	13504	54	8	ECV	3.6	>6	H: 1.02 M: 1.18	No
Aboa y col 2003	FCV comunes	9701	25-74	10	Mortalidad CV	A: 3.9 B: 1.5	>6	A: 1.58 B: 1.67	Si
Niskanen y col 2004	FCV comunes	1423	52	11.9	Mortalidad CV	A: 3.4 B: 9.6	>6	A: 4.77 B: 1.85	Si
SHEP 2000	HTA, DM 2	4327	72	5	CV	32.7/41	>6	1.32	Si
Hornig Chen 2009	HTA, DM 2, DLP	90393	> 50	10	ECV	A: 8.7 B: 4.5	9	A: 1.16 B: 1.69 C: 2.05	SI
De Vera y col 2010	Mujeres gota, DM2, HTA	23340	> 65	4	IAM	10.04	----	1.67	Si

FCV: factores de riesgo comunes (DM2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo); DLP – dislipidemia; ECV – eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca); IAM – infarto miocárdico

Tratamiento

Hay pocos estudios que evalúen la intervención en la disminución de los niveles de AU y la repercusión en el riesgo cardiovascular. Feig y cols., reportaron 30 pacientes jóvenes con hipertensión esencial y AU >6mg/dL; como tratamiento en estudio se usó alopurinol, con lo que disminuyó AU y a su vez disminuyó hipertensión. Otros fármacos han mostrado un efecto cardiovascular benéfico, al disminuir los niveles de AU, tal como algunos inhibidores del receptor de angiotensina II, estatinas, o bezafibrato.

Bibliografía sugerida

1. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* [Internet] 2013 [cited 2014 Sep 16];9(1):13–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3648987&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* [Internet] 2001 [cited 2014 Sep 15];38(5):1101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711505>
3. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* [Internet] 2008 [cited 2014 Sep 15];359(17):1811–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2684330&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* [Internet] 2009 [cited 2014 Sep 15];21(2):132–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339923>
5. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep* [Internet] 2010 [cited 2014 Sep 15];12(2):108–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425019>

GOTA Y OTRAS ARTROPATÍAS POR CRISTALES

*Dr. Guillermo Félix Rodríguez, Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguin,
Dra. Adriana Rangel Botello, Dr. Enrique Cuevas-Orta y Dr. Carlos Abud Mendoza
Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"*

Introducción

La gota es consecuencia de la nucleación y agregación de cristales de urato monosódico (CUMS) en tejidos, consecuencia de hiperuricemia de larga evolución. El depósito e inflamación están presentes antes de los primeros síntomas y persisten después de la inflamación aguda (IA) clínicamente manifiesta. Se considera como enfermedad crónica desde antes de expresarse. Es la artritis más común en hombres mayores de 40 años.

En estudio de Johns Hopkins conformado por 1216 estudiantes de medicina, de género masculino, de 22 años, entre 1948 y 1964, con seguimiento por 29 años, 60 desarrollaron gota, con incidencia de 1.73 por 1000 personas-año; de 47,150 varones profesionales de la salud por 12 años, 730 desarrollaron gota (1.5/1000 personas-año) y en el estudio de Framingham de 1951 varones y 2476 mujeres de 29 y 62 años, libres de gota y reclutados en 1947, a 28 años la incidencia de gota por 1000 personas-año fue de 4 en varones y 1.4 en mujeres. La prevalencia en los EEUU ha incrementado de 26 al inicio de los 90 a 37/1000 actualmente. El Sd. metabólico es tres veces más frecuente en pacientes con gota (OR 3) y la gota relación directa con el índice de masa corporal (1.62 a 2.34, entre 25 y 30 a >30 IMC respectivamente). La pérdida de peso disminuye hasta >30% la gota.

Manifestaciones

El tiempo desde el inicio de la hiperuricemia hasta el desarrollo clínico de IA está relacionado con el nivel de ácido úrico y al tiempo de exposición. La incidencia de gota por 1000 personas-año con niveles séricos de urato <6mg/dL es de 0.8, 6-6.9mg/dL: 0.9, 7-7.9 mg/dL: 4.1, 8-8.9mg/dL: 8.4, 9-9.9mg/dL: 43.2 y >10mg/dL de 70.2; con niveles de riesgo de desarrollar gota directamente relacionados con niveles, <6mg/dL: 1.75(IC 95%, 1.44-2.12), 6-7mg/dL: 6.2 (IC 95%, 5.32-7.24) y >7mg/dL de 15.31 (IC 95%, 12.51-18.75).

La IA involucra estructuras articulares sinoviales, tendones y bursas. Característicamente en articulaciones distales en miembros inferiores (Msls); en larga evolución puede afectar articulaciones centrales e incluso el esqueleto axial. La afección de la 1ª metatarsofalángica (MTF) (podagra), aunque no se restringe a gota, se presenta en >80% durante la evolución (inicio en 50%). El tarso, tobillo y rodilla le siguen en frecuencia. En los Ms Ss es característica la bursitis olecraneana. La artritis de manos puede ocurrir en no tratados de larga duración. Factores asociados incluyen los depósitos rápidos de CUMS, niveles altos de ác. úrico, insuficiencia renal y uso de diuréticos de asa.

Los diuréticos incrementan RR 2.39 (IC 95%, 1.53-3.74) en mujeres y 3.41 (IC 95%, 2.38-4.89) en hombres; en hipertensión el RR con uso de diurético es 2.36 (IC 95%, 2.21-2.52) y 3.01 (IC 95%, 2.72-3.33) en normotensos. La aspirina <325mg/d por dos días consecutivos incrementa el riesgo para ataque agudo de gota con OR 1.81 (IC 95%, 1.3-2.51), dosis mayores de aspirina disminuyen el riesgo de gota. El uso de antihipertensivos como β -bloqueadores tienen RR 1.48 (IC 95%, 1.4-1.57), IECA RR 1.24 (IC 95%, 1.17-1.32) y ARAII (no losartán) RR 1.29 (IC 95%, 1.16-1.43), bloqueadores de calcio RR 0.87 (IC 95%, 0.82-0.93) y losartán RR 0.81 (IC 95%, 0.7-0.94).

El número de articulaciones afectadas es variable, inicialmente monoarticular y en larga evolución o personas de edad avanzada bajo estrés (ej. Infarto agudo de miocardio o post-cirugía) oligo o poliarticular; esta última presentación ocurre en ausencia de tratamiento o al inicio de tratamiento reductor de urato. La IA en >2 articulaciones se observa en 5.5%, el 83% en MIs, >90% monoarticular, <1% en >4 articulaciones.

La IA puede ir precedida de dolor leve, malestar y limitación. Factores desencadenantes: trauma local, cambios séricos de urato, ingesta de alcohol, fructosa y alta en purinas.

La IA puede ser indistinguible de la inducida por neutrófilos como por pirofosfato o infección. Es de inicio agudo, con incremento rápido en signos de inflamación, el dolor más intenso se aprecia en las primeras 12 a 24 hrs. El eritema se puede ver también en artritis por depósito de otros cristales e infecciosa, de forma típica se limita a articulaciones periféricas pequeñas o bursa superficial o vainas tendinosas. La inflamación de estructuras articulares y periarticulares como edema de tejido blando y eritema en la piel varía de leve a severo. Puede presentarse fiebre de bajo grado y debilidad. La IA en la mayoría remite espontáneamente, y rápidamente en los primeros episodios al implementa tratamiento temprano. En enfermedad grave y crónica la IA persiste o recurre antes de que el episodio previo se resuelva.

Otras manifestaciones agudas

Ruptura de quiste poplíteo en pt con recurrencia de inflamación de la rodilla. Bloqueo articular por tofo intrarticular imitando lesión de meniscos u osteocondritis. Muy raro la ruptura intradérmica de tofos dando la apariencia de colecciones subepidérmicas.

Manifestaciones clínicas persistentes

50% de los pt con artropatía gotosa crónica muestran daño estructural en radiografías.

Tofos palpables

Agregado macroscópico de CUMS, subcutáneo, articular, intradérmico, tendinoso y bursa; los tofos intradérmicos se relacionan al empleo de glucocorticoides. Los tofos se desarrollan en promedio hasta 11 años posterior al primer episodio de artritis gotosa; para detección temprana e incremento en detección son útiles USG, TC, MRI, TC energía dual. Los tofos

correlacionan con daño estructural, puntajes altos radiográficos y pobre función; se localizan en áreas de presión o fricción, como piel, tendones y superficies articulares; son poco frecuentes en el pabellón auricular.

La limitación articular en ausencia de inflamación o deformidad sugiere artropatía. Es causada por agregados masivos de CUMS en la articulación o periarticular, ligamentos y tendones.

Inflamación articular persistente

Se refiere como artritis crónica. La mayoría se relaciona a derrame persistente causado por inflamación granulomatosa de la membrana sinovial por los CUMS. Además pueden coexistir otras causas de derrame articular persistente (osteoartritis y desgarro meniscos). La detección de derrame permite obtener líquido sinovial para diagnóstico (observación de CUMS en microscopio) y conteo de células blancas.

Deformidad

En la etapa tardía de gota no tratada, asociada con depósito tofáceo extenso. Daño estructural articular causa deformidad y pérdida de la función especialmente en manos. En tendones de manos y pies puede simular artritis reumatoide.

Historia natural

En pacientes no tratados o subtratados, después de primer episodio de IA muestran recurrencia en un corto período, hasta casi $\frac{3}{4}$ partes tienen el segundo ataque en los 2 primeros años. La presencia de tofos es de 47% y 71% a 10 y 20 años. El tratamiento adecuado, además de disminuir los niveles de urato y cuadros agudos de artritis por gota.

Diagnóstico Nosológico

¿Las manifestaciones clínicas están relacionados a depósito de CUMS? La única certeza es cuando se demuestra el depósito de estos. El uso de USG puede guiar la aspiración de articulaciones o nódulos en donde se sospecha de tofos. Las muestras de líquido sinovial para examen de CUMS debe obtenerse cercano al episodio IA y en articulaciones accesibles previamente inflamadas. De no examinarse de inmediato, pueden preservarse en refrigeración por meses cuando se congelan. La criopreservación es más fácil usando dimetilsulfóxido a 10%.

La presentación oligo o poliarticular es infrecuente, como consecuencia la monoarticular incrementa la posibilidad de diagnóstico correcto. La poliarticular especialmente en manos, con nódulos subcutáneos y FR+ debe descartarse artritis reumatoide, en la oligoarticular, en extremidades inferiores, asimétrica debemos considerar espondiloartropatía en el diagnóstico diferencial. La artritis monoarticular con hiperuricemia en mayores de edad, puede atribuirse

a gota, artritis aguda por pirofosfato e infección. Hiperuricemia y condrocalcinosis es frecuente en pt mayores y el diagnóstico definitivo clínico y Rx es difícil, obtener líquido sinovial puede ayudar. El derrame monoarticular persistente de la rodilla se puede mal diagnosticar como sinovitis villonodular pigmentada, en MRI de sinovitis crónica de gota muestra lesiones hipointensas en T1 y T2. El depósito de CUMS puede encontrarse en pacientes con otras enfermedades reumatológicas especialmente en artritis por pirofosfato de calcio.

Otras artropatías por cristales

El depósito de cristales de pirofosfato de calcio (CPP) y fosfato básico de calcio (BCP) puede ser asintomático ó causar artritis. CPP predomina en forma intrarticular, mientras BCP puede ser intra-extrarticular.

Depósito de cristales de pirofosfato de calcio (CPPD)

Asociada radiográficamente a calcificación del cartílago articular (condrocalcinosis [CC]), sin embargo cristales de hidroxapatita, brusita y fosfato de octacalcio se han identificado también las articulaciones con CC.

Las rodillas, carpo, sínfisis del pubis y cadera, se afectan en orden descendente de frecuencia.

En adultos de edad media con OA de rodilla sin CC seguidos por 8-12 años, la incidencia anual de CC en radiografía de rodilla ocurre en 0.8-2.1% y hay CPPD en 2.7-5.5%. La prevalencia de CC es de 7 a 10.4% (hasta 20% en >80 a.) y es la 4ª artropatía más prevalente después de OA, AR y gota, con presentación oligo ó poliarticular más que monoarticular.

La OA es el principal factor asociado, la meniscetomía conlleva riesgo 5 veces mayor y la deformidad en varo 1.77 (1.05-2.98); otros factores son hemocromatosis (hasta 4.7), hiperparatiroidismo (9 veces más); hipomagnesemia como parte del síndrome de Bartter en su variante Gitelman, las pérdidas gastrointestinales de magnesio tienen OR de 7 a 13.5.

Depósito de BCP: incluyen cristales como carbonato, hidroxapatita, fosfato de octacalcio y tricalcio. Hidroxapatita es el más común, caracterizada por artropatía destructiva (hombro de Milwaukee; menos común la artritis destructiva de cadera), con prevalencia de 3%, la mayoría asintomáticas. La periartrosis de hombro es 3 veces más común en diabéticos. La calcificación periarticular es común en enfermedades del tejido conectivo, pudiendo resultar en periartrosis calcificada aguda. En pacientes con OA de rodilla pueden coexistir cristales de CPPD y BCP en 16-40% (evidenciado por rojo de alizarina).

La periartrosis de hombro es más frecuente en mujeres de edad media en el lado dominante (60%). Las calcificaciones ocurren en 44% entre 40-50 años, más en manguito rotador (supraspinoso 78%, infraespinoso 16%, subescapular y tendón largo del bíceps 6%) y glúteo medio. Hay asociación con desgarres y capsulitis adhesiva. La erosión y lisis de la tuberosidad

mayor son complicaciones menos conocidas (húmero y fémur). La tendinitis calcificada puede dar dolor, eritema, limitación, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda.

CPPD asintomática: calcificaciones aisladas en cartílago o fibrocartílago detectadas como condrocalcionosis sin o con osteoartritis. La artritis aguda por CPPD puede simular un ataque de gota (pseudogota) y puede manifestarse por gonartritis en rodilla, carpo y MCF, entre otras, con cuadros autolimitados (7-10 días) y son eventos disparadores infecciones, cirugía, problemas cardiovasculares, cirugía y trauma. En ocasiones la artritis por CPPD emula a la AR. Rara vez la CPPD puede inducir compresión nerviosa con mielopatía, dolor radicular o síndrome de cauda equina.

Mediante radiografía pueden identificarse depósitos de calcio homogéneos de densidad variable, ovoides, triangulares o lineales; a través de ultrasonido hay lesiones hiperecoicas dentro del tendón o en la proximidad al hueso; sombra acústica posterior.

Bibliografía

1. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):193-206.
2. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014 Feb 16;2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
3. Sattui SE, Singh JA, Gaffo AL. Comorbidities in patients with crystal diseases and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):251-78
4. Chowalloor PV, Siew TK, Keen HI. Imaging in gout: A review of the recent developments. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Aug;6(4):131-43.
5. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1465-79.
6. Schlesinger N. Treatment of acute gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):329-41
7. Wang SM, Aranda GA Jr, Gao S, Patel BV. Benefit restrictions and gout treatment. *J Manag Care Pharm*. 2013 Nov-Dec;19(9):773-82.
8. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):177-91.

OSTEOARTRITIS

Dr. Jair Ávila Sánchez

Instituto Mexicano del Seguro Social.

La osteoartritis (OA) inmortalizada por William Heberden en su descripción clásica de **“digi-torum nodi”** ... *pequeños nódulos duros, del tamaño de un chícharo pequeño, que frecuentemente son vistos en los dedos, particularmente un poco debajo de la punta cercanos a la articulación...*

La OA definida como “grupo heterogéneo de condiciones con signos y síntomas articulares, asociados con defecto en la integridad del cartílago articular, en adición con cambios relacionados en el hueso subyacente a los márgenes articulares”. La enfermedad incluye dolor articular y cambios radiológicos clásicos, con pérdida focal del cartílago en articulaciones sinoviales, con hipertrofia del tejido óseo (osteofitos y esclerosis del hueso subcondral) y engrosamiento de la cápsula. OA una enfermedad degenerativa y progresiva de las articulaciones sinoviales; es la artropatía más frecuente en el mundo, la Organización Mundial de la Salud estima que globalmente el 25% de mayores de 65 años, tienen síntomas como dolor y discapacidad relacionados. Su incidencia incrementa con la edad, ante lo cual la connotación de ser propia del viejo; sin embargo, la prevalencia se incrementa dramáticamente en hombres a partir de los 50 años y en mujeres desde los 40. Para el 2020, la OA será la cuarta causa de discapacidad en el mundo, actualmente en países desarrollados es la más importante después de la enfermedad cardiovascular.

La OA es una condición debilitante, caracterizada por dolor, inflamación articular y rigidez, con grado variable de discapacidad física; es considerada una enfermedad osteo-proliferativa en donde la lesión del cartílago, como consecuencia de la degradación del colágeno y los proteoglicanos, así como de su contenido de agua, produce fibrilación, erosión y fractura de la superficie de este tejido. Recordemos que el tejido cartilaginoso es un tipo de tejido conectivo, prácticamente avascular, compuesto condrocitos y la matriz extracelular (ME), cuya capacidad de reparación es limitada y que la integridad del tejido depende de la calidad de la ME, producida de forma activa por los condrocitos, siendo estos últimos las células blanco en investigación para el tratamiento de esta enfermedad. Los condrocitos son células con capacidad metabólica particular, semejante a la observada en tejido sinovial y es influenciada por factores sistémicos (adipocinas, interleucinas, hormonas) y locales (quimiocinas, citocinas, radicales libres, glucosa, oxígeno).

La OA se clasifica en dos grandes grupos: primaria o idiopática y secundaria. La forma primaria o idiopática se subdivide en localizada y generalizada, la forma localizada puede afectar manos, con nódulos de Heberden, Bouchard y rizartrosis; pies, Hallux valgus, hallux rigidus; rodilla, compartimiento medial, compartimiento lateral, patelofemoral; cadera, excéntrica, concéntrica, difusa y columna vertebral. La forma generalizada incluye 3 o más áreas o grupos articulares afectados. La forma secundaria se subdivide a su vez en: postraumática,

post-infecciosa, metabólica, relacionada con artropatías inflamatorias, relacionada con enfermedades congénitas o del crecimiento/alineación; también puede ser localizada o generalizada; y las relacionadas con otros padecimientos: enfermedades endócrinas, neurológicas y misceláneas.

Aunque la etiopatogenia no está completamente clara, resulta de interés la identificación de factores predisponentes que, aislados o en conjunto dan como resultado el desarrollo de OA. Así, reconocemos factores genéticos, ambientales (trauma repetitivo, las actividades deportivas, el desuso) e individuales (obesidad, menopausia, envejecimiento, alteraciones anatómicas o biomecánicas y enfermedades óseas o articulares adquiridas). Las mujeres expresan la enfermedad 3 veces más frecuente. La obesidad se asienta en la teoría de la carga excesiva sobre las articulaciones de las extremidades inferiores (rodillas y tobillos), además el incremento de citocinas pro-inflamatorias dependientes de tejido adiposo (adiponectinas). Los problemas de alineación y el síndrome de hiper movilidad articular son condiciones frecuentemente identificadas como factores contribuyentes.

Entre los criterios cénicos destaca como síntoma principal la presencia de dolor que es el síntoma cardinal y causa frecuente de limitación funcional, generalmente de carácter mecánico, que incrementa con el uso o actividad física, aunque los pacientes con las formas agresivas de la OA como la erosiva-nodular pueden cursar con dolor de carácter inflamatorio o mixto; frecuentemente los pacientes se quejan de rigidez matutina usualmente menor de 10 a 15 minutos o rigidez posterior a períodos de inactividad. Es conocido de todos que con frecuencia la OA es una enfermedad que es sensible a cambios en la presión atmosférica y por ende frecuentemente los síntomas se exacerban por cambios climáticos. En ocasiones los pacientes refieren tumefacción de la articulación afectada, inflamación sin y menos frecuente con aumento de temperatura, rubor o eritema y limitación o pérdida del arco de movilidad normal; puede haber además crepitación que no correlaciona con la magnitud de dolor (signo de Grind en la articulación de la base del pulgar, signo del cepillo en la OA patelo-femoral). La presencia de prominencias óseas o nódulos duros cercanos al margen articular, nódulos de Heberden (interfalángicas distales), nódulos de Bouchard (IF proximales). Puede condicionar disfunción, limitación y subsecuente debilidad muscular, inestabilidad articular, reducción del espacio articular y discapacidad.

Los signos radiológicos clásicamente descritos son el resultado del deterioro en la integridad del cartílago articular, en la radiografía convencional destacan la afección asimétrica del espacio articular; erosiones “no marginales” que en la OA erosiva nodular son descritos como erosiones en “dientes de sierra” o de “mandíbula de tiburón” y la imagen de erosiones centrales con el aspecto de “alas de gaviota”; signos de proliferación ósea con osteofitos (tejido óseo neo-formado en los márgenes de la estructura articular), y los cambios con aumento de la densidad radiológica en el tejido óseo bajo el cartílago articular conocido como esclerosis subcondral. Los estudios de imagen nos permiten diferenciar la OA fracturas, artropatías inflamatorias, enfermedades óseas, entre otras, así como definir la gravedad, progresión, respuesta al tratamiento y complicaciones. Otras modalidades de imagen como la imagen por resonancia magnética y el ultrasonido musculoesquelético nos permiten ratificar sinovitis, proliferación de tejido sinovial, derrame articular, osteítis o edema óseo.

El análisis del líquido sinovial característicamente es no inflamatorio con menos de 2000 células/mm³. Los reactantes de fase aguda son normales generalmente, y elevaciones en proceso inflamatorio más intenso.

El tratamiento tiene diferentes modalidades, médico y quirúrgico; el tratamiento médico incluye manejo sintomático farmacológico sistémico y local, manejo médico no farmacológico como es terapia física y ejercicio, así como el empleo de dispositivos de asistencia para la marcha. El tratamiento quirúrgico se reserva para las formas más avanzadas de la enfermedad o para las formas más sintomáticas y refractarias a tratamiento médico.

Dentro del manejo farmacológico sistémico se recomienda al paracetamol como el medicamento de elección para el manejo del dolor leve, el empleo de AINE sistémicos está recomendado a dosis bajas en el manejo del proceso inflamatorio articular asociado a OA. El empleo de glucocorticoides a dosis bajas es una estrategia controvertido de forma sistémica, y la administración de glucocorticoides de forma local tiene utilidad limitada. El empleo de inhibidores de bomba de protones es una conducta frecuentemente empleada en el manejo concomitante de estos pacientes. Los AINE locales son útiles en el manejo de estos pacientes. La colchicina es útil y más en caso de artropatías por cristales, las que no rara vez acompañan a la OA.

Bibliografía

1. Fransen M1, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. 1. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 9;1:CD004376. [Epub ahead of print]
2. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015 Jan 6;162(1):46-54.
3. Quintrec JL, Verhac B, Cadet C, Bréville P, Vetel JM, Gauvain JB, Jeandel C, Maheu E. Physical exercise and weight loss for hip and knee osteoarthritis in very old patients: a systematic review of the literature. Open Rheumatol J. 2014 Nov 28;8:89-95.
4. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2014 Nov 29. pii: S1063-4584(14)01342-9 doi: 10.1016/j.joca.2014.11.019. [Epub ahead of print] Review.
5. Ishijima M, Kaneko H, Kaneko K. The evolving role of biomarkers for osteoarthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014 Aug;6(4):144-53.
6. Dziedzic KS, Healey EL, Porcheret M, Ong B, Main CJ, Jordan KP, et al. Implementing the NICE osteoarthritis guidelines: a mixed methods study and cluster randomised trial of a model osteoarthritis consultation in primary care - the Management of OsteoArthritis In Consultations (MOSAICS) study protocol. Implement Sci. 2014 Aug 27;9(1):95. [Epub ahead of print]

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Dra. Juanita Romero-Díaz¹ y Dr. Carlos Abud Mendoza²

Departamento de Inmunología y Reumatología

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

² Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" y Facultad de Medicina de la UASLP.

Introducción

El lupus eritematoso generalizado (LEG) se caracteriza por su diversidad clínica, trastornos de inmuno-regulación, producción variable de auto-anticuerpos y complejos inmunes. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil (90%) y menos frecuente niños y mayores de edad.

Lupus ("lobo") proviene del latín usado para describir ulceraciones eritematosas en la cara. En el siglo XIV, Cazenave, et al (1895) acuñaron "*lupus eritematoso*" para diferenciarlo del discoide y otros tipos de afección cutánea. La naturaleza sistémica de la enfermedad fue informada inicialmente por Kaposi y Hebra (1875) con descripciones de lesiones discoides, fiebre, pérdida de peso, anemia, nódulos subcutáneos artritis y adenitis linfática; desenlace fatal de la enfermedad con pleuroneumonía, uremia y coma. Posteriormente, a través de necropsias se llamó la atención de la glomerulonefritis (Sequeiro y Balean, 1902) y Osler enfatizó la naturaleza multiorgánica del lupus.

Aunque de etiología no precisada, contamos con evidencia que la fisiopatogenia incluye anomalías moleculares en la respuesta inmune celular, en epigenética y genética, hormonas y los cromosomas sexuales, así como factores ambientales en el desarrollo y expresión del LEG.

Epidemiología

Las mujeres jóvenes en edad reproductiva son más frecuentemente afectadas. La enfermedad es 2-4 veces mas frecuente y mas grave en poblaciones no caucásicas y tiende a ser más grave en hombres y niños, en particular en raza afroamericana y latinoamericanos.

La tasa de incidencia anual es de 1-10 por 100,000, con prevalencia de 20-70 por 100,000 y suele ser mayor en estudios de escrutinio con determinación de anticuerpos antinucleares en población.

La supervivencia a 5 años actualmente es de 90% y a 15 y 20 años de 80%, aunque pudiera sobrestimarse por inclusión de enfermos con expresión periférica y no graves; los hispanos (más los mexicanos) y afroamericanos tienen tasas de mortalidad más altas, con mayor daño acumulado por el LEG, en particular con estado sociocultural menor

Patogénesis

La predisposición genética va desde la deficiencia de un solo gen (C4, C2 ó C1q), generalmente, en el LEG hay alteraciones de diversos genes, cada uno contribuye solo parcialmente (RR ~1.5) y es probable que se requieran varios de ellos para la expresión de la enfermedad. Durante los últimos años, el análisis del genoma ha permitido identificar a varios genes candidatos con función variable, asociados con lupus entre los que se encuentran: aquellos involucrados con la detección de ácidos nucleicos y la producción de interferón (*IRF5*, *STAT4*, *osteopontina*, *IRAK1*, *TREX1* y *TLR8*), mientras que otros involucran células T (*PTPN22*, *TNFSF4*, *PDCD1*), B (*BANK1*, *BLK*, *LYN*), o vías de señalización (*PTPN22* regula activación de linfocitos, *BCL6* es el factor de transcripción linaje-específico de celular T ayudadoras). Al combinarse incrementan la probabilidad de desarrollar LEG, como *IRF5* y *STAT4*.

Las principales células involucradas en la patogenia del lupus son los linfocitos T, B y células dendríticas.

La contribución del medio ambiente condiciona cambios epigenéticos como la metilación del DNA, los rayos ultravioleta incrementa apoptosis, mayor producción de auto-anticuerpos y desarrollo o exacerbación del mismo; el tabaquismo confiere el doble de probabilidades de presentar la enfermedad. Parvovirus B19, Epstein Barr y citomegalovirus, son los virus con potencial protagonismo. Las hormonas sexuales se han implicado a través de alteraciones de hidroxilación (estrógenos y testosterona); en modelos animales el incremento de estrógenos agrava la enfermedad, aunque estudios recientes en humanos, por lo menos a través de anticonceptivos estrogénicos a dosis bajas, no exacerbaban el LEG. Hay alteraciones de metilación congénitas y adquiridas que incluyen la hipometilación de DNA en células T CD4; algunos medicamentos como hidralazina y procainamida, inhiben la metilación de DNA y asociarse a lupus.

Manifestaciones clínicas

La diversidad en las manifestaciones clínicas tanto al inicio, cuanto más las acumuladas con el tiempo, son sello de LEG, hecho que también puede representar reto de diagnóstico. Para clasificar al LEG nos basamos en los criterios de 1982: eritema malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis (pleuritis/pericarditis), alteraciones renales, alteraciones neurológicas, hematológicas, inmunológicas y anticuerpos antinucleares (AAN). El diagnóstico se apoya en 4 ó más de estos 11, con sensibilidad y especificidad del 96%. No rara vez la presentación es aislada o predominante como artritis, leucopenia o trombocitopenia, por meses o años, o puede manifestarse con nefritis grave aislada o manifestaciones neurológicas, ante lo que el clínico debe de buscar otros criterios que conformen el diagnóstico, además de los AAN.

Manifestaciones mucocutáneas

Hasta 80% a 90% de los pacientes pueden alguno de los 4 criterios: eritema malar, lupus discoide, fotosensibilidad y úlceras nasales u orales y clasificamos a la expresión dermatológica en aguda, subaguda y crónica.

El lupus *discoide*, presente en 15-30%, como placas eritemato-escamosas, que suele dejar atrofia y en cuero cabelludo puede dejar áreas de alopecia irreversible. Hasta 10 a 25% de los pacientes con LE discoide aislado, desarrollarán manifestaciones sistémicas. El *lupus profundo* define paniculitis generalmente en forma de nódulos o depresiones. El *lupus cutáneo subagudo*, asociado a anticuerpos antiRo/SSA, se observa en 7 a 27%, con eritema papular asimétrico, amplio y superficial, en áreas expuestas y no expuestas al sol; puede manifestarse con placas papuloescamosas (psoriasiforme o vesicular) o anular policíclico.

El *eritema malar* o en alas de mariposa, ocurre en 20-30%, una de las formas agudas, en áreas malares que respeta área nasogeniana, inducida y exacerbada por la exposición al sol. Ante la presencia de pústulas el diagnóstico es con acné rosácea. Las úlceras orales características, son superficiales e indolentes, se presentan en paladar blando, aunque en ocasiones son profundas, dolorosas y no limitadas al paladar.

Manifestaciones respiratorias

La afección pleuro-pulmonar ocurre en 30%, característicamente con dolor pleural transitorio y recurrente y menos común hay dolor pericárdico, derrame o frote. El derrame pleural generalmente es pequeño y bilateral, rara vez hay derrame masivo pleural o pericárdico con taponamiento. El líquido pleural usualmente es claro, de características de exudado, con AAN y niveles bajos de complemento. La afección pulmonar en LEG incluye neumonitis, hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar y síndrome de pulmón encogido. La hemorragia alveolar difusa, es rara (<5%) y grave, con mortalidad del 50%; puede observarse en ausencia de hemoptisis, en tal caso el descenso del hematocrito y los hallazgos radiográficos de imágenes alveolares sugieren el diagnóstico.

Manifestaciones cardiovasculares

La pericarditis se observa de 6% hasta 45% de acuerdo a métodos de diagnóstico (ECG, ecocardiograma). El líquido de derrame pericárdico es exudado y los anticuerpos séricos y en el derrame suelen ser anti-RNP.

Menos del 10% de pacientes con LEG tienen miocarditis, puede acompañarse de fiebre, disnea, palpitaciones, taquicardia sinusal, arritmias ventriculares, anormalidades en la conducción, soplos cardíacos o insuficiencia cardíaca. La disfunción diastólica puede acompañar hasta al 50% de los pacientes. La endocarditis de Libman-Sacks, pueden observarse con relativa frecuencia en cada recaída, de 1-4mm de diámetro, asintomáticas y más frecuente en la mitral.

La aterosclerosis acelerada por el proceso inflamatorio sistémico y disfunción endotelial, se asocia a morbilidad y mortalidad tardía.

Manifestaciones músculoesqueléticas

Presentes en la mayoría de los pacientes (>90%). La artritis característicamente no deformante puede ser semejante a la que se observa en la artritis reumatoide (40%) o indistinguible de la de la fiebre reumática (30%) (delitesciente, migratoria) u oligoarticular (20%) y menos común es la artropatía deformante (con desviación cubital con preservación de carpo, denominada

artropatía de “Jaccoud” como la descrita hace un siglo en fiebre reumática). Rara vez la artritis es erosiva y se acompaña tanto de factor reumatoide (30%) como de anti-CCP (8%). La necrosis ósea isquémica, más frecuente en cadera, principalmente asociada al empleo de esteroides y rara vez relacionada a actividad y a anticuerpos antifosfolípido, condiciona dolor al inicio disminuye con el reposo y presente a la marcha, es progresivo y frecuentemente requiere de recambio articular.

Manifestaciones renales

La nefritis lúpica (NL) sigue como punta de lanza en la lista de mayor morbi-mortalidad aunque hay informes de que los problemas cardiovasculares e infecciones compiten en ello. Inicialmente presente en 40% y subsecuente en 60% en la literatura internacional, nuestros pacientes la presentan hasta en 75%. Se expresa como proteinuria >500 miligramos/d, 2+ de proteínas en el examen de orina en muestra aislada o alteraciones en el sedimento urinario: eritrocituria (>5 células/campo), piuria (>5 células/c) con exclusión de menstruación e infección; cilindros celulares (granulosos, hemáticos). La Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Sociedad internacional de Nefrología y de Patología Renal clasificaron la NL (tabla 1); las de mayor significancia clínica son las asociadas a proliferación (focal y difusa ó III y IV) definidas como activas y crónicas con la finalidad de identificar lesiones tratables y no tratables. Se considera nefritis lúpica clase VI, ante >50% de glomérulos esclerosados.

Tabla 1. Clasificación de nefritis lúpica (OMS)

Clase	Patrón	Sedimento	Proteinuria 24 hrs. (mg)	Creatinina serica	Presion arterial	Acs. Anti-DNA	Niveles de Complemento
I	Normal	Normal	0 a <200mg	Normal	Normal	Ausente	Normal
II	Mesangial	Hematuria leve o blando	200-500	Normal	Normal	Ausente	Normal
III	Focal y Segmentaria	Piuria, hematuria	500-3500	Normal a ligeramente Elevado	Normal a elevado	Positivo	Bajo
IV	Difusa Proliferativa	Cilindros, Hematuria, piuria	1000- >3500	Normal a diálisis dependiente	Alto	Positivo a títulos altos	Bajo
V	Membranosa	Blando	>3000	Normal a ligeramente Elevado	Normal	Normal	Normal

Modificada de: Appel GB, Silva FG, Pirani CL. (9)

La evaluación clínica debe incluir además de examen general de orina y análisis microscópico del sedimento urinario, determinación basal de proteínas en orina, relación proteinuria creatinuria (RAC), creatinina sérica, niveles de complemento y anticuerpos anti-DNA.

La biopsia renal es herramienta extremadamente útil para ampliarnos el espectro clínico y determinar tratamiento y pronóstico. Hay diversos biomarcadores que pueden predecir NL (glicoproteína CD147, complemento y DNA, niveles séricos y urinarios de TWEAK, etc.), aunque ninguno reemplaza la histología. La clase IV es la más frecuente aún en quienes tienen proteinuria en límites nefróticos; la membranosa pura o asociada a proliferativa (III ó IV) se observa en el 20%.

Manifestaciones neurológicas

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con LEG tienen manifestaciones neuropsiquiátricas (centrales –SNC- parenquimatosas o medulares, periféricas –SNP- de grado variables, asiladas o combinadas). El Colegio Americano de Reumatología, conformó 19 síndromes prevalentes, aunque sólo convulsiones y psicosis están en los criterios de clasificación. A nivel del SNC destaca meningitis aséptica, apoplejías, Sd desmielinizante, mielopatía, cefalea (migraña, HT benigna), alteraciones del movimiento (corea), convulsiones (no limitadas a crisis tónico-clónicas), Sd. confusional agudo, disfunción cognoscitiva, alteraciones de ansiedad y conducta y psicosis; SNP: Sd. Guillain Barré, enfermedad autonómica, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal, plexopatía y polineuropatía. Recientemente se describió neuropatía de fibras pequeñas asociadas al LEG.

Las asociaciones fisiopatogénicas son vasculares no inflamatorias (obstrucción por vasculopatía, leucoagregación y/o trombosis) y menos frecuente inflamatorias; además de daño neuronal por anticuerpos, particularmente contra receptores, como los dirigidos a receptores de n metil-D-aspartato (los ND2 con reacción cruzada con aDNA). Como en otras manifestaciones y órganos en el LEG, la expresión puede ser por actividad, complicaciones, infecciones y otras co-morbilidades, ante lo que no rara vez representan reto de diagnóstico.

Instrumentos para medir actividad

Conramos con diversos índices validados y confiables para cuantificar actividad de LEG, los que han demostrado buena correlación entre ellos: el SLEDAI (disease activity index for systemic lupus eritematosus), el Mex-SLEDAI, SLAM (systemic lupus activity measure) y BILAG entre otros. El daño acumulado a través del tiempo a través del SLICC/SDI.

Diagnóstico

Aunado al mencionado examen de orina, la citometría hemática es muy útil; es identifica anemia normocítica normocrómica de enfermedad crónica(80%), o macrocítica (anemia hemolítica en 11%, por anticuerpos al eritrocito o por algunos antifosfolípidos), leuco (<4000/mm³)-linfopenia (<1500/mm³) (50-80%) asociada a anticuerpos contra tales células, la neutropenia es rara; puede haber citopenias por alteraciones medulares, aunque la mayoría de éstas en ausencia de fármacos, se deben a destrucción periférica por anticuerpos. La trombocitopenia se observa en 25%, entre 50,000 a 100,000/mm³, y menos común es la púrpura trombocitopénica (<20,000/mm³). El síndrome de Evans (Fisher-Evans) es la asociación de anemia hemolítica y trombocitopenia sin o con púrpura, habitualmente asociada a antifosfolípidos. La prueba de Coombs es más común que la anemia hemolítica (25 y 11% respectivamente). La velocidad de sedimentación globular puede estar elevada al igual que la proteína

C reactiva; ésta última asociada a actividad pleuropulmonar, vascular o endocrinológica, en general debe alertar al clínico y más en niveles altos para considerar infección. No es raro la coexistencia de proceso infeccioso y actividad del LEG.

La determinación de *autoanticuerpos* en quienes se tiene la sospecha clínica de LEG es por demás conveniente. Los AAN se observan hasta en 40% de los pacientes con artritis reumatoide, son comunes en Sjögren primario, en miopatías inflamatorias autoinmunes y otras enfermedades difusas del tejido conectivo; en procesos infecciosos agudos, subagudos (endocarditis bacteriana) y crónicos (tuberculosis); también hasta en 5% de personas sanas y aún en mayor porcentaje en edad avanzada, aunque habitualmente a títulos bajos. Inicialmente solicitamos AAN y anticuerpos anti-DNA, con patrones de inmunofluorescencia homogéneo y periférico, que correlacionan con DNA y moteado fino y moteado grueso con RNP. Niveles bajos de complemento pueden representar actividad de LEG o deficiencias congénitas; hay correlación (no absoluta) entre trombosis o citopenias con anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina, anticoagulante lupico y anti β 2 glicoproteína 1; los primeros dos son considerados dentro del criterio inmunológico para clasificación).

Tratamiento

Nuestro armaentario terapéutico incluye anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, csDMARD, bDMARD, y antipalúdicos.

Los AINE, dosis bajas de GC y antipalúdicos pueden ser útiles para fatiga, fiebre, artralgiás, artritis, cefalea y serositis. Los antipalúdicos son benéficos por sus efectos inmunológicos, anti-inflamatorios, antitrombóticos y antiplaquetarios sin efectos adversos de supresión en medula ósea o incremento en el riesgo de infección, además de que las recurrencias neurológicas y renales son menores. La retinopatía es muy rara y prácticamente inexistente a dosis de 150 mg de cloroquina o 200 de hidroxycloquina, más si se descansa un día semanal.

Las manifestaciones graves como NL tipo III ó IV, trombocitopenia grave, mielitis transversa, etc. requieren de GC a dosis altas, como 1) pulsos intravenosos de metilprednisolona 1gr x 3 días, seguido por dosis altas de prednisona oral (pdn) 0.5 – 1mg/kg/día; 2) Dosis altas de pdn >1-2 mg/kg/día; 3) Dosis moderadas de pdn 0.5 – 1mg/kg/día; 4) Dosis menores pdn 0.125-0.5mg/kg/día y 5) Dosis bajas de pdn <0.125mg/kg/día. Debido a toxicidad y efectos secundarios de los GC, se debe iniciar su descenso tan pronto como sea apropiado.

El tratamiento de la NL es de los mejores definidos, y aunque los estudios por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) mostraron superioridad de la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo es excelente alternativa (inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de purinas en linfocitos activados), tanto para inducción de remisión como para mantenimiento. La azatioprina puede ser útil y recientemente tacrolimus ha despertado gran interés en particular en el manejo de NL grave y proteinuria importante.

Para manifestaciones extra-renales también se considera eficaz metotrexato, ciclosporina, gammaglobulina intravenosa y plasmaféresis. El rituximab resulta útil en NL refractaria y para

manifestaciones hematológicas graves del LEG. Belimumab ha sido aprobado por la FDA y reduce recaídas a largo plazo, negativiza anti-DNA y normaliza complemento. Pudiera ser útil abatacept y tocilizumab en diversas manifestaciones graves.

Terapias adyuvantes son anticoagulantes, estatinas, aspirina y vitamina D.

Los pacientes con LEG pueden embarazarse, preferentemente en ausencia de NL (> 6 meses de inactividad) y pueden recibir esteroides, azatioprina, inhibidores de calcineurina, antipalúdicos, aspirina, vitamina D y potencialmente estatinas.

Referencias

1. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 2008; 39:257-268.
2. Hay EM. Systemic Lupus Erythematosus. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1995;9(3):437-470.
3. Johnson AE, Gordon C, Hobbs FD, Bacon PA. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet* 1996;347:367-9.
4. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, Gomez LJ, Felipe O, Ramirez LJ, Alarcón-Segovia D. Systemic lupus erythematosus in males: a study of 107 latiamerican patients. *Medicine* 1996;75(3):124-30.
5. Uribe A, Romero-Diaz J, Apte M, Fernandez M, Burgos PI, Reveille JD, Sanchez-Guerrero J, Alarcon GS. Impact of immigration on the clinical expression of systemic lupus Erythematosus: a comparative study of Hispanic patients residing in the USA and Mexico. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(11):1392-7
6. Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(6):713-21.
7. Rahman, A and Isenberg, DA. Systemic lupus Erythematosus. *N Eng J Med* 2008; 358:929-939.
8. Tan et. al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1982, 25: 1271-77. Gladman, MD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Cur Op Rheum* 1995, 7:402-408.
9. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus Erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978;75:371-410.
10. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definition for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 2000; 42:599-608.
11. Food and Drug Administration (FDA) . Guidance for industry on systemic Lupus Erythematosus Developing Drugs for treatment. From <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf>
12. Systemic lupus Erythematosus: modern strategies for management – a moving target. *Best practice & research clinical rheumatology* 2007;21(6):971-987.
13. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg ÁM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Aug 19;9(8):e104303.
14. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67.
15. Aguilera-Pickens G, Abud Mendoza C. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: physiopathogenic and therapeutic basis. *Reumatol Clin*. 2013 Nov-Dec;9(6):331-3

ESPONDILOARTRITIS

Dr. Rubén Burgos-Vargas

Investigador en Ciencias Médicas F

Departamento de Reumatología, Hospital General de México

Profesor de Asignatura

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

El término espondiloartritis agrupa enfermedades asociadas al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 cuyas características más importantes son la alta prevalencia de casos familiares y superposición en mayor o menor grado de entesitis y artritis axial –pelvis y columna vertebral– y periférica, uveítis anterior no granulomatosa, psoriasis, inflamación intestinal y otras manifestaciones menos frecuentes (Figura 1).

La clasificación actual (ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society) incluye dos tipos principales: espondiloartritis axial y espondiloartritis periféricas (Cuadro 1), aunque es importante considerar la posible superposición de manifestaciones y el cambio de diagnóstico nosológico (Cuadro 2). Independientemente de esta clasificación, el grupo GRA-PPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ha propuesto criterios de clasificación con mayor orientación a la entidad (Cuadro 3).

Aspectos epidemiológicos

La prevalencia de espondiloartritis, especialmente de la espondilitis anquilosante oscila entre 0.5% y 1.5% y depende de la prevalencia del HLA-B27 en la población. La proporción de hombres suele ser mayor que la de mujeres, con edad de presentación entre 25 y 45 años; sin embargo, 10 a 20% de los casos inician antes de los 16 años de edad o después de los 60. La asociación de HLA-B27 es variable, en pacientes con espondilitis anquilosante de 60% a 90% y en artritis psoriásica 30%.

Manifestaciones clínicas

Al comienzo de la enfermedad, los síntomas y signos se localizan en una sola área o estructura anatómica. Los síntomas iniciales pueden ser leves, de corta duración y relativamente inespecíficos. La persistencia, gravedad y aparición de ciertas características aumenta su especificidad.

Columna vertebral y pelvis

La mayoría de los pacientes tiene dolor dorsolumbar y dolor cambiante en una o las dos articulaciones sacroiliacas en los primeros años de evolución. Algunos más tienen dolor en el cuello y las articulaciones costo-esternales. El sustrato anatómico en la afección axial incluye

la membrana sinovial y las entesis de las articulaciones interapofisiarias, la columna vertebral y las articulaciones sacroiliacas. El dolor dorsolumbar aparece o empeora durante periodos largos de reposo o posturas fijas, por ejemplo, durante el descanso nocturno o la posición sedente a lo largo del día. En general, va de menos a más a lo largo de varias semanas y se acompaña de rigidez matinal, disminución de la movilidad de la columna vertebral y grados variables de discapacidad. Los movimientos y el ejercicio disminuyen la intensidad de las molestias, así como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estos datos distinguen el dolor dorsolumbar de origen inflamatorio del que ocurre en la mayoría de los pacientes con dolor de origen mecánico. El dolor glúteo tiene mayor especificidad, frecuentemente se mal-diagnostica como compresión del nervio ciático. La afección de la columna cervical aumenta conforme la duración de la enfermedad y generalmente condiciona síntomas de gran intensidad. En general, la intensidad del dolor costoesternal es menor, pero la restricción de la expansión torácica suele ser grave a largo plazo.

Articulaciones y entesis periféricas

La afección articular periférica en pacientes con espondiloartritis suele ser oligoarticular y asimétrica en las extremidades inferiores (Figura 2). Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas y los tobillos, seguidas de tarsos y coxofemorales. Además, en los pacientes con artritis psoriásica se afectan las articulaciones de las manos y los pies; en los dedos se puede encontrar la combinación de sinovitis, tendinitis y entesitis conocida con el nombre de dactilitis (Figuras 2A y 3).

La artropatía se presenta en forma episódica, con exacerbaciones de intensidad y duración variable. A largo plazo, las secuelas más importantes se encuentran en las coxofemorales y en las articulaciones de los pies; y en los pacientes con artritis psoriásica, también en las manos (Figura 4).

La entesopatía resulta de la inflamación y proliferación osteocartilaginosa en las inserciones del tendón de Aquiles, fascia plantar, ligamentos infra y suprapatelares y trocantereos. Aislada o en combinación con sinovitis, la entesopatía es una de las manifestaciones más graves de la enfermedad.

Manifestaciones extrarticulares

Uveítis anterior no granulomatosa. Ocurre en 30% a 40% de los pacientes, casi siempre en HLA-B27 positivos, con espondilitis anquilosante y en menor porcentaje en el resto de las espondiloartritis; consiste en la aparición súbita de dolor y enrojecimiento del globo ocular, disminución de la agudeza visual y visión borrosa durante cuatro a ocho semanas; generalmente es unilateral y los períodos intercríticos son de semanas a años. Mientras que la fase aguda se controla con tratamiento local o sistémico, los casos crónicos pueden trastornar la visión en forma permanente. La uveítis puede preceder la aparición de otras manifestaciones.

Psoriasis. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y escamosa de la piel con un perfil clínico variable. La psoriasis en placas y en gotas son las más frecuentes en la población general. La frecuencia de artritis en pacientes con psoriasis ocurre hasta en 40%; la afección ungueal de la psoriasis, se asocia con mayor frecuencia a artritis.

Existen cinco tipos de artritis psoriásica (Cuadro 4), sin embargo, las más frecuentes son la oligoarticular y la poliarticular acompañadas de afección del esqueleto axial. La artritis periférica es parecida a la encontrada en pacientes con artritis reumatoide, aunque en muchos casos la afección es asimétrica, con mayor afección de las interfalángicas distales. La dactilitis aunque característica de la artritis psoriásica, también se observa artritis reactiva (Figura 3).

Enfermedad inflamatoria intestinal. La mayoría de los pacientes con espondiloartritis tiene alguna forma de afección intestinal, frecuentemente subclínica o inespecífica y crónica. La inflamación se localiza con mayor frecuencia en el íleon terminal. Enseguida se encuentra la enfermedad de Crohn, enfermedad crónica, inflamatoria y granulomatosa en la que las manifestaciones más graves son la obstrucción, la perforación intestinal y la fistulización del yeyuno e íleon terminal. La enfermedad de Crohn se acompaña de uveítis, anemia e hipoalbuminemia. En pacientes con colitis ulcerosa se producen úlceras y hemorragias en el colon. En ambas situaciones se pueden encontrar dos tipos de artropatía; la primera y más frecuente es indistinguible de la espondilitis anquilosante y también se asocia al HLA-B27; la segunda consiste en la aparición recurrente de oligoartritis y poliartritis en las extremidades inferiores y superiores que desaparece en forma espontánea y que no se asocia al HLA-B27. En ocasiones los episodios de actividad inflamatoria intestinal ocurren en forma paralela a la artritis periférica.

Infección gastrointestinal o genital. Alrededor de dos a cuatro semanas antes de la aparición de síntomas articulares, los pacientes con artritis reactiva sufren un episodio de infección intestinal o genitourinaria. Las bacterias asociadas son *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*. Habitualmente el diagnóstico es retrospectivo; en raras ocasiones se identifica a la bacteria responsable. La bacteria causante de la aparición de artritis reactiva por infección genital más frecuente es la *Chlamydia* la que a diferencia de las infecciones intestinales, permanece en la articulación indefinidamente (estado séptico articular crónico). El perfil de la afección de las articulaciones y las entesis de la artritis reactiva es igual al de las otras espondiloartritis. Las manifestaciones extrarticulares más características son conjuntivitis, uretritis, cervicitis, diarrea, aftas orales, eritema nodoso y *queeroderma blenorrágica* (lesión muy parecida a la psoriasis) (Figura 2).

Estudios de laboratorio y imagenaría

Durante los episodios de inflamación se puede encontrar anemia por deficiencia de hierro y en los casos de colitis ulcerosa por hemorragia. La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular se encuentran por arriba del límite superior normal en porcentaje variable y suelen ser útiles para evaluar respuesta terapéutica. Los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa pueden cursar con hipoalbuminemia. La presencia de proteinuria indica la posibilidad de nefropatía (toxicidad por AINE, nefropatía por IgA o amiloidosis).

El estudio radiográfico de las espondiloartritis es fundamental en la clasificación y diagnóstico de la espondilitis anquilosante. Las alteraciones encontradas en las radiografías de las articulaciones sacroiliacas se clasifican en grados que van de 0 (normal) a 4 (anquilosis total)

(Cuadro 5). La gradación 2 bilateral o 3 unilateral se considera confirmatoria del diagnóstico; en tal caso, la mayoría de los pacientes tiene alrededor de ocho años de evolución. En la columna vertebral se encuentra proliferación osteocartilaginosa en los márgenes de los cuerpos vertebrales (entesofitos) que tiende a la formación de puentes óseos entre ellos (sindesmofitos). Las articulaciones interapofisiarias tienden a anquilosarse. Con respecto a las articulaciones periféricas, existe marcada tendencia a la anquilosis de las coxofemorales y tarso, y en los pacientes con artritis psoriásica a la destrucción de las articulaciones pequeñas de las manos y los pies.

La resonancia magnética, especialmente la secuencia STIR muestra señales hipertensas compatibles con inflamación ósea, sinovial, tendinosa y entesítica (Figuras 4 C,D,E,F, 5 y 6). La ventaja de este estudio es la identificación de inflamación muchos años antes que la aparición de alteraciones radiográficas y por ende la instauración de tratamiento con mayores posibilidades de éxito a largo plazo. La ultrasonografía es un estudio útil para evaluar articulaciones y entesis periféricas.

Manejo terapéutico

El manejo de las espondiloartritis debe considerar el establecimiento de un acuerdo entre el paciente, sus familiares y el médico para mejorar la calidad de vida a través del control del dolor, la inflamación y el deterioro estructural por la enfermedad. Cada caso deberá individualizarse de acuerdo a la naturaleza de los síntomas, enfermedades concomitantes y acceso a medicamentos.

El tratamiento inicial consiste en la administración de AINE o inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2. Mientras que la eficacia no difiere en forma importante entre uno y otro, el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con algunos de ellos.

Hasta ahora, no existe ninguna prueba de que el uso de sulfasalazina, metotrexato o leflunomida modifiquen el curso de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los enfermos, especialmente con artritis periférica recibe sulfasalazina o metotrexato.

Aunque el uso de glucocorticoides por vía oral, intramuscular o intravenosa no es recomendable, existe una proporción considerable de enfermos que mejoran notablemente con ellos. En la actualidad, el tratamiento más eficaz para el control de la inflamación en pacientes con espondiloartritis consiste en la administración de inhibidores del factor de necrosis tumoral. En este grupo se encuentra etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab. En prácticamente todas las medidas de eficacia se ha observado mejoría significativa a corto y largo plazo de la calidad de vida, capacidad funcional, dolor, inflamación y fatiga. Los eventos adversos no constituyen un factor de riesgo importante.

En cualquier etapa del tratamiento se recomienda la terapia física, la rehabilitación, el uso intrarticular de glucocorticoides y el ejercicio.

Se espera que el tratamiento futuro sea capaz de inhibir la proliferación osteocartilaginosa y anquilosis ósea.

Cuadro 1. Criterios para la clasificación de espondiloartritis axial y periférica ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria)

Espondiloartritis axial (Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783)		Espondiloartritis periférica (Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:25-31.)	
Individuos <45 años con dolor en la espalda por >3 meses*		Individuos con artritis o entesitis o dactilitis¶	
Sacroilitis	HLA-B27		
RM o rayos X	Positivo		
Características adicionales§			
Una o más	Dos o más	Una o más	Dos o más
Dolor dorsolumbar inflamatorio		Uveítis	Artritis
Artritis		Psoriasis	Entesitis
Entesitis (talón)		Crohn/colitis	Dactilitis
Uveítis		Infección previa	Dolor dorsolumbar inflamatorio
Dactilitis		HLA-B27	Historia familiar
Psoriasis		Imagen de Sacroilitis	
Crohn/colitis			
Buena respuesta a antiinflamatorios			
Historia familiar de espondiloartritis			
HLA-B27			
Elevación de la proteína C reactiva			

Espondiloartritis axial:*Los dos criterios de elegibilidad (edad al inicio y duración del dolor en la espalda) seguidos por uno de dos abordajes: 1) resonancia magnética y/o radiografías de las articulaciones sacroiliacas o 2) identificación de HLA-B27. El primero requiere un dato adicional y el segundo de dos.

Espondiloartritis periférica: ¶Requiere de por lo menos uno de los tres criterios de elegibilidad (artritis o entesitis o dactilitis) mas uno o dos parámetros según su valor diagnóstico

Cuadro 2. Clasificación de las espondiloartritis

Espondiloartritis predominantemente axiales
Espondiloartritis axial no radiográfica
Espondilitis anquilosante
Espondiloartritis predominantemente periféricas
Artritis reactiva
Artritis psoriásica
Artritis asociada a enfermedades inflamatorias intestinales
Espondiloartritis indiferenciada

Cuadro 3. Criterios de clasificación para la artritis psoriásica CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)

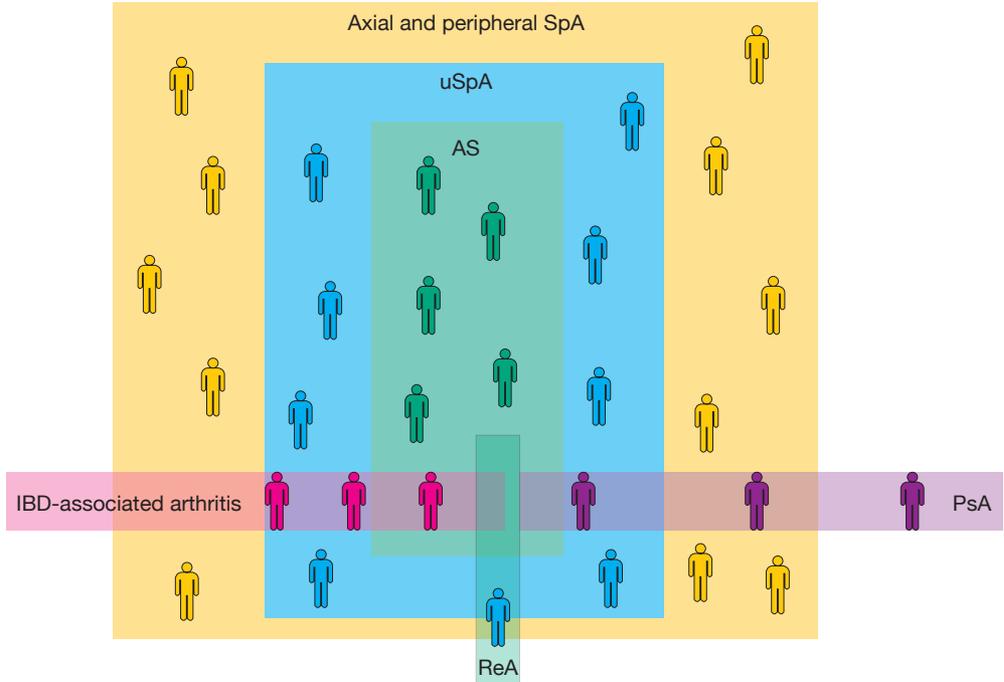
(Taylor W, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:2665–2675)	
En pacientes con enfermedad musculoesquelética establecida (articulaciones, columna vertebral o entesis) y 3 o más de los siguientes parámetros. Psoriasis actual vale 2 puntos*	
1. Psoriasis, uno de los siguientes	(a) Psoriasis actual* (b) Historia personal psoriasis (c) Historia familiar de psoriasis
2. Distrofia ungueal por psoriasis	
3. Factor reumatoide negativo	
4. Dactilitis, uno de los siguientes	(a) Dactilitis actual (b) Historia de dactilitis
5. Evidencia radiográfica de formación de hueso nuevo yuxta-articular	

Cuadro 4. Patrones de afección articular en pacientes con artritis psoriásica

(Moll JM, Wright V. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78)
• Oligoartritis asimétrica (4 o menos articulaciones)
• Poliartritis simétrica
• Afección articular predominantemente distal
• Espondiloartritis predominante
• Artritis destructiva (mutilans)

Cuadro 5. Clasificación radiográfica de la sacroilitis

(Gofton JP, et al. Ann Rheum Dis 1966;25:528-33. 1966)
Grado 0: Normal
Grado 1: Alteraciones sospechosos
Grado 2: Anormalidad mínima - erosiones o esclerosis en pequeñas áreas localizadas sin alteraciones en el espacio articular
Grado 3: Anormalidad definitiva -sacroilitis moderada o avanzada con una o mas erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento o anquilosis parcial del espacio articular.
Grado 4: Anormalidad grave: anquilosis total



Burgos-Vargas R. Nat Rev Rheumatol. 2013 Nov;9(11):639-41.

Figura 1. Interrelación entre las diferentes categorías y condiciones clínicas que conforman el grupo de espondiloartritis (referencia 1)





Figura 2.

Afección de los pies en pacientes con espondiloartritis. A: dactilitis del tercer artejo en adolescente con espondiloartritis. B: Inflamación difusa del tarso en adolescente con espondilitis anquilosante. C: Aumento de volumen del tarso, hiperextensión de los artejos y dermatosis de queratoderma blenorragica en paciente con artritis reactiva. D: aumento de volumen difuso de tobillos y tendones aquileo, tibial y peroneo posteriores en joven de 12 años (Modificado de Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. Reactive arthritides. En: Cassidy JT, Petty RE (eds): Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunders 2005:604-612 y Burgos-Vargas, R. The juvenile-onset spondyloarthritides. En: Weisman MH, van der Heijde D, Reveille JD. Ankylosing spondylitis and the Spondyloarthropathies. Mosby. Philadelphia. 2006:294-106)



Figura 3.

Aumento volumen difuso (dactilitis) del gundo y cuarto dedos en paciente con artritis psoriásica.



Figura 4. Imagen compuesta de la afección tarsal (tarsitis anquilosante) en muchacho de 16 años de edad y síntomas desde siete años antes. Además, tenía sacroilitis grado 2 bilateral y HA-B27+. A y B: Ausencia del arco longitudinal y aumento de volumen alrededor del tobillo. C, D, E y F: Secuencia STIR que muestra edema en varios de los huesos del tarso, espacios articulares (C y D) y tejidos blandos (E y F) alrededor de los tendones en la vista coronal (flechas). G: anquilosis de los huesos del tarso y entesofitos en la inserción de la fascia plantar (versión modificada de Burgos-Vargas R. Nat Clin Pract Rheumatol 2009;5:52-7

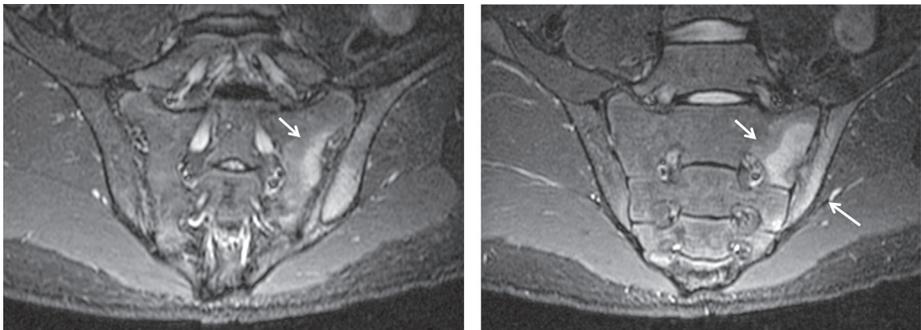


Figura 5. Secuencia STIR de las articulaciones sacroiliacas en paciente de 23 años con dolor glúteo alternante. Las flechas señalan las zonas de edema que define sacroilitis en imágenes de resonancia magnética en pacientes con espondiloartritis.

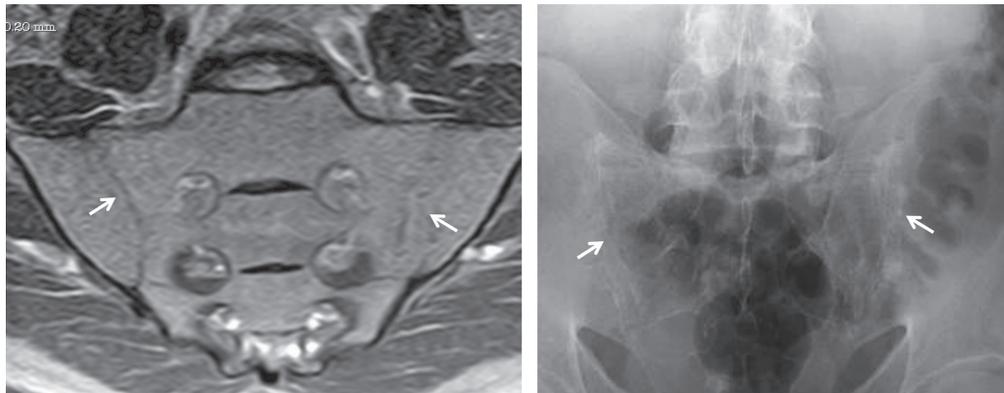


Figura 6.

A: Secuencia T1 en la que se observa la anquilosis de las dos articulaciones sacroiliacas en mujer de 55 años y 30 de evolución con espondilitis anquilosante. B: radiografía de la pelvis con angulación caudal de 30° que muestra una línea a lo largo de las articulaciones sacroiliacas anquilosadas (flechas). La presencia de gas interfiere con la visualización de la sacroiliaca izquierda, pero en la parte señalada con la flecha se muestra la anquilosis.

Lecturas recomendadas

1. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, Ardizzone S, Sarzi-Puttini P. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan;13(1):20-3.
2. Baraliakos X, Braun J. Opinion: Perspectives on imaging in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Aug;9(8):498-502.
3. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):916-28.
4. Burgos-Vargas R. The Assessment of the Spondyloarthritis International Society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the Pediatric Rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012 May 31;10(1):14.
5. Burgos-Vargas R. Spondyloarthritis: From undifferentiated SpA to ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov;9(11):639-41.
6. Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 May;23(5):647-59.
7. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90.
8. 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 Jun;70(6):896-904.
9. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 27;11:CD004800.
10. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F, Braun J, Burgos-Vargas R, Caplan L, et al. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis International Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2649-56.

11. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacroiliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966 Nov;25(6):528-33.
12. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):414-9.
13. Her M, Kavanaugh A. Treatment of spondyloarthritis: the potential for agents other than TNF inhibitors. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jul;25(4):455-9.
14. Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Sep;14(13):1755-64.
15. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013 Sep;33(9):2199-213.
16. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):23-8.
17. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 May;25(3):287-96.
18. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
19. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Sep;10(9):531-42.
20. Paramarta JE, Baeten D. Spondyloarthritis: from unifying concepts to improved treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1547-59.
21. 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 Jun;68(6):777-83.
22. 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 Jan;70(1):25-31.
23. 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 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
24. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):546-9.
25. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16.
26. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
27. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Oct;28(5):819-827.
28. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):905-8.
29. Weber U, Maksymowych WP. Advances and challenges in spondyloarthritis imaging for diagnosis and assessment of disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Aug;15(8):345.

ARTRITIS REACTIVA

Rodolfo Perez Alamino, M.D.

Luis R. Espinoza, M.D.

LSU Health Sciences Center, New Orleans.

Introducción

La artritis reactiva (ReA) es una artropatía inflamatoria estéril desencadenada por infección distante, que ocurre en hospederos genéticamente susceptibles. El factor genético predisponente mejor conocido es el HLA-B27. Usualmente el foco de infección desencadenante es gastrointestinal (enterogénicas) o genitourinario (urogénicas). Las articulaciones que se comprometen principalmente son las de miembros inferiores – rodilla, tobillo, tarso, metatarsofalángicas, con distribución usualmente asimétrica.

La ReA puede acompañarse de manifestaciones extraesqueléticas (generales, urogenitales, mucosas, cutáneas, oftalmológicas, cardiológicas, neurológicas, etc.).

Esencialmente, cualquier microorganismo infeccioso puede dar lugar a una ReA, los más comúnmente involucrados son *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Streptococcus* (Tabla 1).

Agentes infecciosos más comunes como causa de artritis reactiva
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Yersinia</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Parásitos: <i>Giardia lamblia</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>

Tabla 1.

Epidemiología

La ReA es una enfermedad sistémica predominante entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, puede afectar a niños y a individuos de mayor edad. Habitualmente, ocurre de 2 a 4 semanas después de una infección genitourinaria (hombre: mujer, 9:1) o entérica (hombre: mujer, 1:1). La prevalencia de la ReA es de 0.6 a 1.0%, incidencia de 0.6-3.1/100,000 sujetos.

Fisiopatología

En la fisiopatología de la ReA intervienen factores ambientales, genéticos, e inmunológicos. Mediante técnicas de biología molecular es posible encontrar antígenos bacterianos en la mayoría de pacientes, como *Chlamydia trachomatis* a la urogénica y gram negativos en la enterogénica. La predisposición genética esta mediada a través del antígeno HLA-B27.

La respuesta inmune contra los distintos antígenos bacterianos es regulada por el trabajo ejercido de citocinas procedentes de células Th1 y Th2. El desenlace de la ReA puede depender del equilibrio de estas citocinas en el lugar de la inflamación. En las etapas iniciales de la ReA predomina la producción de citocinas Th1; la producción de IL-2 e IFN- γ es de mayor proporción que la observada en artritis reumatoide; hay producción de IL-10 (citocina Th2) en el líquido sinovial, membrana sinovial y sangre periférica; esta citocina disminuye la producción de IFN- γ (promoción de persistencia de la infección). La IL-10 suprime la producción de TNF- α , hecho que puede conducir a inmunodeficiencia relativa con permanencia de los microorganismos.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente existen cuatro síndromes: síndrome entesopático, la artritis periférica -aguda asimétrica o subaguda oligoarticular, de miembros inferiores, el síndrome axial y pélvico -compromiso espinal con sacroilitis y el síndrome extramusculoesquelético. Las características de cada síndrome y sus frecuencias se resumen en la Tabla 2.

Hallazgos articulares

La presentación más frecuente es una oligoartritis aguda asimétrica no destructiva de predominio en miembros inferiores (rodilla, tobillo, tarso, metatarsosfalángicas). Aunque a veces puede cursar como poliartritis, rara vez lo hace como monoartritis. Habitualmente, la artritis surge entre un día y cuatro semanas después del proceso infeccioso desencadenante (diarrea o uretritis/cervicitis).

Manifestación clínica	Síntoma (frecuencia %)
Síndrome de Artritis periférica	Oligoartritis asimétrica aguda no destructiva en miembros inferiores. Artritis crónica-recurrente (15-30%) Dedos en salchicha (16%)
Síndrome entesopático	Talalgia, tendinitis aquilea, dolor en el tubérculo tibial (30%)
Síndrome axial y pélvico	Dolor lumbar inflamatorio: Sacroilitis (14-49%), espondilitis (12-26%), inflamación de ligamentos o inserciones tendinosas en la tuberosidad isquiática (15-30%)

Síndrome extramusculo-esquelético	Ojo: conjuntivitis (35%), iritis (5%); queratitis, úlcera corneal, epiescleritis, neuritis retrobulbar e hifema. Genitourinarios: uretritis, prostatitis (80%), cistitis hemorrágica, cervicitis. Gastrointestinal: diarrea, "lesiones intestinales" endoscópicas (25-70%) Piel: queratodermia blenorragica (5-30%), balanitis circunscrita (20-4%), úlceras orales (5-10%), uñas hiperqueratósicas (6-12%), eritema nodoso. Sistema cardiovascular: enfermedad aórtica, anomalías en la conducción en el EKG (5-14%) Sistema nervioso central: parálisis de nervio periférico/cranial, Síndrome de Parsonage Turner, déficit motor. Renal: proteinuria, microhematuria, piuria aséptica, glomerulonefritis, nefropatía por IgA.
-----------------------------------	--

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la Artritis reactivas y sus frecuencias.

Las rodillas se pueden edematizar de manera importante, a veces con el desarrollo de quistes poplíteos que fortuitamente se rompen a la pantorrilla y dan comienzo al síndrome de pseudotromboflebitis.

En más del 50% de la de los casos, se manifiesta inflamación de una o varias inserciones de tendones, ligamentos o cápsulas articulares en el hueso (entesitis), y se presenta con mayor frecuencia en el talón (inserción del tendón de Aquiles o de la fascia plantar en el calcáneo), (talalgia).

En ocasiones puede inflamación difusa de las vainas sinoviales de los tendones flexores acompañada o no de sinovitis de las articulaciones que ocurre en los dedos de las manos y los pies, lo que les da la apariencia de "dedos en salchicha" o dactilitis.

Puede presentarse dolor lumbar inflamatorio secundario a sacroilitis o espondilitis o debido a inflamación de ligamentos o inserciones tendinosas de la tuberosidad isquiática. La afección de la columna cervical puede ocurrir y resultar en subluxación atlantoaxial.

Hallazgos extrarticulares

La uretritis puede ser un rasgo principal de artritis reactiva incluso en algunos casos post-disintéricos. Entre el 70 y 80% de mujeres y una proporción sustancial de los hombres infectados con *C. trachomatis* no tienen síntomas genitourinarios. Los varones pueden exhibir polaquiuria y disuria. El examen del pene puede mostrar eritema y edema del meato uretral y, ocasionalmente, secreción mucoide clara. Puede haber piuria en la primera porción del chorro urinario y hallarse prostatitis hasta en el 80%. Las mujeres pueden manifestar cervicitis asintomática, vulvovaginitis, salpingitis y cistitis.

La conjuntivitis se produce en la tercera parte de los pacientes con ReA y en la mayoría de los pacientes con infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, y *Campylobacter*. Su incidencia es

de sólo el 10% de los pacientes con la artritis por *Yersinia* y en aproximadamente el 35% de los pacientes con ReA post-venerea. Por lo general, aparece al mismo tiempo con las exacerbaciones de la artritis y tiene tendencia a la recurrencia. Puede ser bilateral o unilateral. Habitualmente, es una manifestación temprana, leve y transitoria. Aunque esporádicamente es grave e, incluso, purulenta. En los casos provocados por *C. trachomatis*, muchas veces se trata de una verdadera infección local.

Uveítis anterior aguda ocurre en 5%, se caracteriza clínicamente por inicio súbito de dolor, fotofobia, ojos rojo y a veces disminución de la agudeza visual. Es más frecuente en los casos crónicos, y como las demás Espondiloartritis que comprometen la úvea usualmente es unilateral, aunque en los ataques sucesivos se puede afectar el otro ojo. Por fortuna se trata de una condición benigna, pero, pueden presentarse complicaciones que incluyen sinequias, cataratas, glaucoma, precipitados queráticos, edema macular e hipopión.

La diarrea puede ser la manifestación que da origen a la artritis reactiva. Comúnmente es leve y transitoria, pero puede ser sanguinolenta y acompañarse con todo el síndrome disentérico.

Las manifestaciones mucocutáneas son específicas. Las úlceras orales ocurren de manera temprana y transitoria. Son superficiales, raramente dolorosas, miden desde pocos milímetros hasta 2 cm y aparecen como vesículas que avanzan a úlceras confluentes. Se suelen ubicar en el paladar, encías, lengua y carrillos. La balanitis circinada inicia como pequeñas máculas rojizas que progresan a úlceras superficiales e indoloras, de bordes definidos, que rodean al meato urinario y glande. Por lo regular cesan en escasos días. En sujetos que no han sido circuncidados, las lesiones son húmedas y asintomáticas. En los circuncidados, las lesiones se tornan costrosas, cicatriciales y causan dolor. La queratodermia blenorragica o pustulosis palmoplantaris consiste en lesión cutánea que clínicamente se inicia como pápulas o vesículas claras que aparecen sobre un fondo eritematoso y que forma nódulos hiperqueratósicos. Se ubican con mayor frecuencia en la planta de los pies y en ocasiones se extienden hasta los dedos, palmas de las manos, escroto, el pene, el tronco y el cuero cabelludo. Esta lesión es poco frecuente y casi exclusivamente asociada al origen venéreo (*C. trachomatis*). En casos severos pueden recubrir todo el cuerpo y llegar a ser clínica e histológicamente difícil de diferenciar de la Psoriasis pustular. Se han documentado Lesiones psoriasiformes en la artritis reactiva por *Shigella* y en la artritis reactiva sexualmente adquirida. A nivel ungueal se puede encontrar material queratósico acumulado bajo la placa de la uña, que puede llevar a desprendimiento del lecho. El eritema nodoso es una característica bien reconocida de la infección por *Yersinia* que suele ocurrir en mujeres, especialmente aquellos que son HLA-B27 negativo. Las infecciones por *Yersinia* pueden explicar hasta el 15% de los pacientes en series de eritema nodoso, y estos casos pueden incluso imitar la sarcoidosis. Aparece como nódulos de color rojo intenso, de pocos centímetros de diámetro, sensibles a la palpación que se ubican principalmente en la cara anterior de ambas piernas.

Los pacientes pueden cursar con pericarditis, aunque es rara. Si aparece lo hace tempranamente. Habitualmente es transitoria y se resuelve sin dejar secuelas. También pueden presentarse bloqueos auriculoventriculares de primer grado, raramente de segundo y tercer grado; y regurgitación aórtica.

La proteinuria, microhematuria o piuria aséptica se presentan hasta en 50% de los pacientes con ReA sexualmente adquirida y es generalmente asintomática. La vasculitis necrosante sistémica, la tromboflebitis, púrpura, livedo reticularis y amiloidosis, son complicaciones raras. Excepcionalmente puede presentarse neuropatía periférica y craneal, hemiplejía transitoria y meningoencefalitis.

Asociación con infección por VIH

La ReA puede ser la manifestación inicial de la infección por VIH, y fue la primera entidad reumática descrita con esta infección.

Laboratorios

En las etapas agudas de la enfermedad se evidencia aumento de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva), leucocitosis con neutrofilia y aumento del complemento. Característicamente el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos.

Durante la fase aguda de la infección entérica, se puede realizar el aislamiento de germen relacionado a ReA a partir de las heces, pero a menudo el paciente puede recuperarse espontáneamente y la única forma de detectar el agente infeccioso es a través de auto-anticuerpos en suero. De todas maneras, en todos los pacientes se deben hacer coprocultivos por la eventualidad de identificar los casos reactivos a patógenos intestinales, aun en pacientes asintomáticos o con diarrea leve, dado que el valor de la serología para el diagnóstico de infecciones por enteropatógenos constituye un motivo de controversia. Las infecciones genitales son difíciles de identificar ya que son habitualmente asintomáticas, pero ante las sospechas de infección por *C. trachomatis*, se debe realizar la búsqueda por PCR o LCR en muestras de orina o en el hisopado urogenital, sin embargo, estas técnicas de amplificación por PCR y LCR para detectar *C. trachomatis* no tienen la misma sensibilidad y facilidad en la obtención con muestras de hisopado del endocervix uterino. La búsqueda por serología de anticuerpos contra *C. trachomatis* es de uso limitado debido a la posible reactividad cruzada con *Chlamydia pneumoniae* y por la alta prevalencia de anticuerpos específicos en la población general.

El líquido sinovial debería ser aspirado siempre que sea posible. Se observa con características inflamatorias, aspecto turbio y a veces purulento, con 5.000 a 50.000 leucocitos/mm³, y predominio de los neutrófilos. En algunos casos, se pueden visualizar las células de Reiter o células de Pekin, correspondientes a macrófagos citofágicos con vacuolas que contienen restos nucleares e incluso leucocitos completos. El diagnóstico diferencial exige realizar cultivo de líquido sinovial en medios adecuados.

La inmunohistoquímica es un método concebible, sin embargo, no se aconseja realizarlo de manera rutinaria. La observación de antígenos, de ADN y, de ARN de agentes infecciosos

(*Chlamydia*, *Yersinia* y *Salmonella*) en las células del líquido y la membrana sinovial, podrían ayudar al diagnóstico etiológico, pero, carecen de especificidad. Se han evidenciado antígenos de *C. trachomatis* en pacientes con artritis reumatoide, osteoartritis y también de líquido articular no inflamatorio.

En los casos de pacientes con artritis reactiva sin manifestaciones extrarticulares, la realización del HLA-B27 puede ser de utilidad, aunque la sensibilidad es hasta de 60% y no es específica, aquellos con HLA-B27 tienen mayor frecuencia de cuadros crónicos y compromiso axial, queratodermia blenorragica, sacroilitis, uveitis y carditis.

Imágenes

La radiografía simple es de poca ayuda en las etapas agudas. En etapas crónicas, la densidad ósea esta preservada. Se puede evidenciar pinzamiento articular, erosiones de bordes bien definidos en las pequeñas articulaciones y periostitis en manos y pies. Puede observarse la formación de espolones periósticos en el calcáneo, la tuberosidad isquiática y el trocánter. Es posible apreciar sacroilitis generalmente asimétrica y a veces focal. En la columna vertebral es poco frecuente demostrar la cuadratura de las vértebras y las subluxaciones atlanto-axoideas.

El ultrasonido permite reconocer el proceso inflamatorio en las entesis periféricas. Cuando además se utiliza la técnica con Doppler poder, podemos diferenciar entesopatías de origen mecánico de las que son verdaderamente inflamatorias y también a mostrar la mejoría después de la terapia. Los signos distintivos son: el engrosamiento del tendón, la hipoecogenicidad, la vascularización anormal y las erosiones óseas en el lugar de la inserción.

La resonancia magnética nuclear (MRI) tiene mayor sensibilidad para detectar sacroilitis aguda en las Espondiloartritis, aunque no hay información específica en artritis reactiva.

Diagnóstico

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó los criterios de clasificación que se muestran en la tabla 3, aunque puede haber problemas en la práctica clínica por la dificultad en la adquisición de las muestras de tejido sinovial por inmunohistoquímica y PCR.

El diagnostico “definitivo” de la ReA se basa en el cumplimiento de los dos criterios mayores y un criterio menor; “probable” se establece por los dos criterios mayores, pero sin criterio menor o un criterio mayor y uno o más de los criterios menores. Además, se requiere la identificación de la infección desencadenante.

Tratamiento

El manejo de la ReA consiste en tratar adecuadamente las infecciones desencadenantes y las manifestaciones articulares/extrarticulares. El tratamiento de las infecciones bacterianas

está basado en el uso de terapia antimicrobiana representada por Azitromicina, tetraciclina o la combinación de estos antibióticos. En la enteritis no complicada podría no requerirse el uso de antibióticos. Para las manifestaciones de artritis y espondiloartritis el uso de antiinflamatorios no esteroideo e inyecciones de glucocorticoides es el tratamiento más efectivo en pacientes con enfermedad mono u oligoartricular. En los casos más severos que presentan poliartritis reactiva crónica el uso de DMARD, especialmente la sulfasalazina, es útil para inducir remisión cuando se inicia en los primeros 3 meses. A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de espondiloartritis, no se ha demostrado fehacientemente la eficacia clínica de los iTNF, los que deben considerarse solo en casos seleccionados.

Criterios preliminares de clasificación de la Artritis reactiva	
Criterios mayores	1 Artritis con 2 de 3 de las siguientes características: - Asimétrica. - Mono o oligoartritis. - Compromiso de miembros inferiores
	2) Infección sintomática precedente con 1 o 2 de las siguientes características: - Enteritis (definida como la diarrea durante al menos 1 día y 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis). - La uretritis (disuria o descarga durante al menos 1 día, 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis).
Criterios menores	Al menos uno de los siguientes: 1) Evidencia de la infección desencadenante: - Reacción de ligasa positiva en orina o uretral/hisopado cervical para <i>Chlamydia trachomatis</i> . - Coprocultivo positivo para patógenos entéricos asociados con la artritis reactiva. 2) Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistoquímica positiva o PCR para Clamidia)

Tabla 3.

Antibióticos

El papel potencial del uso de los antibióticos en la ReA se basa en que esta enfermedad es desencadenada por bacterias, y a la viabilidad a largo plazo de la *Chlamydia* en líquido sinovial. La mayoría de los estudios han probado que la terapia con antibióticos es inefectiva, pero algunos sugieren un beneficio potencial. Carter et al. realizaron un estudio doble ciego, con triple placebo en donde valoraron la combinación de antibióticos administrados por 6 meses, como tratamiento para la ReA inducida por *Chlamydia*. Los pacientes elegibles tenían que ser positivos para *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* por la PCR. Los grupos recibieron: 1) doxiciclina y rifampicina más placebo en lugar de azitromicina; 2) la azitromicina y la rifampicina más placebo en lugar de doxiciclina; o 3) los placebos en lugar de azitromicina, doxiciclina y rifampicina. La mejoría fue alcanzada en el 63% de los pacientes que recibieron combinación de antibióticos y el 20 % de los que recibieron placebo. Los eventos adversos

fueron leves, sin diferencias significativas entre los grupos. Por lo tanto, parece que puede haber más beneficios del uso de antibióticos en el contexto de la ReA inducida por *Chlamydia* que en aquella que es secundaria a microorganismos disentéricos. Un metanálisis publicado por Barber et al. concluyó que la eficacia de los antibióticos es incierta.

Referencias bibliográficas

1. Espinoza LR, García-Valladares I. Of Bugs and Joints: The Relationship Between Infection and Joints. *Rheumatol Clin*. 2013;9(4):229–238.
2. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18 (5):689-703.
3. Angulo J, Espinoza LR. The spectrum of skin, mucosa and other extra-articular manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:649-63
4. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27 associated reactive arthritis (ReA): pathogenic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev*.2004;17:34863.
5. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review. *Curr Rheumatol Rep* .2013; 15:351-58
6. Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:110-6.
7. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988;85:59-64.
8. Flores D, Marquez J, Garza M, et al. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(1):37–59.
9. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic chlamydia-induced reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1298-307.
10. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):916-28.

ARTRITIS PSORIÁSICA

Dr. Rodolfo Pérez Alamino^{1,2}

Dr. Luis R. Espinoza¹

¹ Sección de Reumatología, Louisiana State University, New Orleans, USA

² Centro de Reumatología, Tucumán, Argentina.

Introducción

Tanto la psoriasis como la artritis psoriásica APs son enfermedades sistémicas, y desde las primeras descripciones por Moll y Wright en 1960, se distingue a la APs de otras artropatías inflamatorias, especialmente de la artritis reumatoide (AR); la APs usualmente seronegativa, con afección predominante de articulaciones interfalángicas distales (DIF), articulaciones sacroilíacas y esqueleto axial, con características radiológicas sugerentes y tendencia a la agregación familiar.

Epidemiología

La prevalencia de APs va del 5-30%. En población caucásica, la prevalencia de psoriasis es de 1-3% y la de APs de 0.3% - 1%.

Fisiopatogenia

- **Factores genéticos.** El HLA-Cw6 es el más fuertemente asociado, otros antígenos clase I han sido también descritos en asociación con APs, incluyendo HLA-B13, HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39 y HLA-B57. Entre los subtipos, HLA-B27 está particularmente asociado con espondilitis psoriásica; mientras que HLA-B38 y HLA-B39 están fuertemente asociados a artritis periférica.
- **Factores ambientales.** Trauma y procesos infecciones se relacionan con APs. El fenómeno de Koebner, lesiones tipo psoriásicas a nivel del sitio de trauma ocurre aproximadamente en 24-52% de los pacientes.
- **Mecanismos inmunes:**
Inmunidad innata. *Células dendríticas (CD)* y *macrófagos* participan en las lesiones cutáneas y membrana sinovial de pacientes con psoriasis y APs, donde presentan antígenos a linfocitos T, remueven células necróticas/apoptóticas y liberan multitud de citocinas y quimiocinas. Por otro lado, *CD plasmáticas*, principal fuente de interferón (IFN) tipo I, se encuentran en abundancia en las lesiones cutáneas. *CD mieloides* también se encuentran en abundancia, y son responsables de inducir autoproliferación de linfocitos T, así como citocinas Th-1. Por último, los *queratinocitos* en la piel del paciente con psoriasis participan en la producción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) así como quimiocinas (IL-8, CXCL10, CCL20) y proteínas S100.

- **Linfocitos T.** En APs, predominan linfocitos T-CD4+, con proporción CD4/CD8 en el compartimiento sinovial aproximadamente 2:1. Linfocitos T-CD8+ son observados en las entesis. Células T psoriásicas predominantemente secretan IFN- γ junto con IL-17.
- **Células B.** Se encuentran en piel como a nivel sinovial, ocasionalmente formando centros germinales primitivos. La presencia de anticuerpos cíclicos citrulinados (aCCP) se relacionan con enfermedad poliarticular erosiva.
- **Citocinas.** Al igual que como ocurre en AR predominan las Th-1: IL-2, INF- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-15 en la sinovial y en el líquido sinovial en APs. La considerable eficacia clínica de la terapia biológica anti-TNF- α sobre los diferentes dominios de la enfermedad apoyan el protagonismo del TNF. Recientemente se ha destacado la participación de IL-23/Th-17/IL-17 en la patogenia de la enfermedad. IL-17 primariamente induce producción de citocinas y quimiocinas por queeratinocitos, mientras que IL-23 dirige la respuesta Th-17 con la consecuente producción de IL-22 e IL-6, que estimulan la proliferación de queeratinocitos y la infiltración neutrofílica.
- **Osteoclastos:** consistente con las lesiones erosivas extensas descritas en APs, hay marcado aumento de precursores de osteoclastos tanto en sangre periférica como a nivel sinovial, así como sobre-regulación y expresión de RANKL (activador del ligando delreceptor del NF- $\kappa\beta$).

Manifestaciones clínicas

Es diverso el espectro clínico y gravedad de la APs. En la mayoría de los casos (60-70%), la psoriasis cutánea precede a la aparición de la artritis. En 15-20%, ocurren simultáneamente y en porcentaje similar, la artritis puede preceder a la aparición de la psoriasis. La frecuencia de la enfermedad es similar entre hombres y mujeres. La APs típicamente afecta a la población adulta joven, con pico entre la 4-5ª décadas de la vida.

Formas clínicas

La APs puede comprometer principalmente las articulaciones periféricas, entesis, y el esqueleto axial. En la década del '70, Verna Wright y John Moll describieron los 5 patrones clínicos de la enfermedad:

- **Artropatía de predominio distal** (5%)
- **Artritis mutilante (mutilans)**, destructiva con acroosteolisis en copa y punta de lápiz (5%).
- **Oligoartritis**, con afección de 4 ó menos articulaciones, asimétrica (70%)
- **Poliartritis**, indistinguible de la AR (15%)
- **Espondilitis**, aislada (5%) o asociada a otras formas clínicas (40%)

Estas formas clínicas, no son fijas e incluso pueden variar o presentarse como mezclas y un buen porcentaje evolucionan a la forma poliarticular.

Artritis periférica. Mientras que en la AR tiende a involucrar predominantemente las articulaciones metacarpofalángicas-interfalángicas proximales, con distribución simétrica, la APs

puede afectar todas las articulaciones de un mismo dedo (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales) y la distribución asimétrica es característica. Otro elemento que ayuda a distinguirla de la AR, incluso en la ausencia de psoriasis, es la presencia de una coloración tipo purpúrica sobre las articulaciones inflamadas. (Fig. 1 y 2).



Fig. 1. Sinovitis simétrica en manos.



Fig. 2. Compromiso asimétrico de manos.

Espondilitis psoriática. El compromiso axial en la APs incluye la afección de articulaciones sacroilíacas, así como las articulaciones interapofisiarias en el raquis. La distribución es típicamente asimétrica, tanto a nivel de sacroilíacas, como de os cuerpos vertebrales, con afección en parches. En ocasiones puede ser indistinguible de la espondilitis anquilosante (EA), aunque con mayor compromiso cervical y menor afección toraco-lumbar.

Dactilitis. La dactilitis o “dedo en salchicha” es característica distintiva de APs y representa la inflamación de un dedo en forma completa, con coexistencia de sinovitis y tenosinovitis, particularmente en los tendones flexores. Ocurre en 30% de los pacientes. La afección es

más común en los pies. En algunos casos, tiende a presentar curso crónico, refractario a tratamiento diverso. Diferentes métodos para la evaluación de dactilitis han sido propuestos, especialmente útiles para su uso en ensayos clínicos y estudios observacionales, como el propuesto por el grupo de Leeds (LDI, Leeds Dacthyilitis Index). (Fig. 3)



Fig 3. Dactilitis

Entesitis. La inflamación de las entesis es una de las características de la APs, aunque ocurre en diferentes sitios anatómicos, los más frecuentes están en el tendón de Aquiles, fascia plantar y tendón rotuliano (tubérculo anterior de la tibia). Otros sitios incluyen: tendones de la pata de ganso, trocánter mayor, tuberosidad isquiática, anillo fibroso del disco intervertebral, cresta iliaca, unión costoesternal. La presencia de entesitis en paciente con psoriasis es suficiente para el diagnóstico de APs (Fig.4). Diferentes índices han sido propuestos para valoración de severidad y actividad, siendo uno de los más utilizados el MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses Score).



Fig. 4. Entesitis en talón de Aquiles derecho.

Manifestaciones extra-articulares

Psoriasis. Diferentes formas clínicas de psoriasis han sido descritas en relación con la APs, siendo la más frecuente la *psoriasis vulgar*. Este tipo de psoriasis afecta principalmente superficie de extensión, como codos y rodillas, aunque también cuero cabelludo, región retroauricular y periumbilical, así como pliegues interglúteos. El examen físico exhaustivo es requerido para la detección de estos sitios anatómicos “ocultos” de psoriasis. Otras formas clínicas de psoriasis descritas incluyen la psoriasis *guttata* “en gota” y la forma eritrodérmica o pustular, asociada con formas más severas de artritis.

Compromiso ungueal. En manos o pies ocurren en 70-90% de los pacientes con APs, especialmente con compromiso de articulaciones interfalángicas distales. Seis formas clínicas de compromiso ungueal han sido descritas: pozuelos, onicolisis, hiperqueratosis distrófica, coloración amarillenta o “en manchas de aceite” y “líneas en banda”, que pueden presentarse combinadas.

Otras manifestaciones comunes a las espondiloartritis suelen presentarse en pacientes con APs. El compromiso *ocular*, ya sea como conjuntivitis o uveítis, ocurre en 7-33%, a diferencia de la uveítis asociada con la EA, en la APs es más bilateral, crónica y/o posterior. La afección *cardíacas* como insuficiencia de válvula aórtica ha sido descrita en 4%, usualmente en pacientes con enfermedad de larga evolución. La *inflamación intestinal subclínica* puede presentarse como colitis inespecífica.

Los pacientes con psoriasis y APs presentan *riesgo cardiovascular elevado*, en comparación con la población normal, dado tanto por el proceso inflamatorio sistémico como por la elevada prevalencia de *síndrome metabólico* (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemias, hiperuricemia, obesidad).

Diagnóstico

El diagnóstico de la APs es principalmente clínico, basado en la presencia de psoriasis junto con las manifestaciones periféricas o axiales; puede ser difícil en los casos que la artritis preceda al compromiso cutáneo, o en aquellos pacientes con psoriasis presente en sitios ocultos.

No contamos con biomarcadores de laboratorio específicos para el diagnóstico de APs, los reactantes de fase aguda como la eritrosedimentación y/o proteína-C-reactiva suelen estar elevados, especialmente en las formas poliarticulares. La APs característicamente se describe como artropatía inflamatoria seronegativa, sin embargo casi en 10% puede asociarse a títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP y anticuerpos antinucleares. Niveles elevados de ácido úrico sérico suelen observarse en asociación con lesiones psoriásicas extensas. El HLA-B27 puede estar presente en alrededor del 50-70% de los pacientes con compromiso axial, pero sólo en 15-20% de los pacientes con formas articulares periféricas. Un examen físico exhaustivo, incluyendo una evaluación cutánea completa, recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, sitios de dolor en zonas de entesis, compromiso ungueal, así como evaluación del compromiso axial, son convenientes.

El diagnóstico diferencial del compromiso exclusivo en articulaciones interfalángicas distales (IFD) debe incluir osteoartritis (nódulos de Heberden) y osteoartritis erosiva; la gota (en general involucra más de una articulación IFD, usualmente acompañada de tofos). La APs poliarticular debe diferenciarse con AR. El compromiso inflamatorio axial, a su vez, debe ser distinguido del característico de la EA, especialmente por los hallazgos radiológicos típicos.

Las características radiológicas del compromiso axial de la APs comparada con la de la EA pura incluyen sacroilitis asimétrica, presenta menor compromiso zigoapofisiario, presencia de sindesmofitos asimétricos y exuberantes, osificaciones paravertebrales y mayor compromiso de columna cervical con tendencia a respetar la columna toraco-lumbar.



Fig. 5. Sacroilitis unilateral, asimétrica

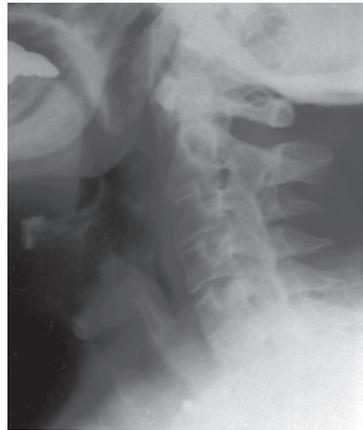


Fig. 6. Compromiso cervical interapofisiario

Las características del compromiso periférico en APs incluyen principalmente la afección a nivel de articulaciones IFD, incluyendo la clásica deformidad en copa y punta de lápiz, erosiones clásicamente marginales con proliferaciones óseas adyacentes “embarbamientos”, tendencia a la anquilosis intracarpiana y de pequeñas articulaciones de manos, osteólisis de falanges y metacarpianos, con tendencia al acortamiento de dedos (dedos telescopiados), periostitis y proliferación ósea a nivel del sitio de entesis.



Fig. 7. Imagen característica en "pencil-in-cup"



Fig. 8. Cambios erosivos y lesiones osteolíticas

Criterios de Clasificación

Diversos criterios de clasificación han sido propuestos para la APs. Los más recientes fueron publicados en el año 2006 por el grupo internacional CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), con sensibilidad del 92% y especificidad del 99% (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios CASPAR

Evidencia de enfermedad inflamatoria (articular, axial o de entesis):	
Junto a 3 o más puntos de los siguientes:	
1) Evidencia de psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> a) Psoriasis actual* : determinada por reumatólogo o dermatólogo b) Historia personal de psoriasis. c) Historia familiar de psoriasis: familiares de primero o segundo grado
2) Distrofia ungueal psoriásica: onicolisis, pozuelos e hiperqueratosis	
3) Factor reumatoide negativo	
4) Dactilitis	<ul style="list-style-type: none"> a) Actual: tumefacción de un dedo completo b) Pasado: historia de dactilitis registrada por reumatólogo
5) Evidencia radiológica de neo-formación ósea yuxta-articular	Evidencia de osificación sobre los márgenes articulares (excluyendo formación de osteofitos), en radiografías de manos y pies.

* Psoriasis actual: 2 puntos, mientras que para las otras características corresponde 1 punto.

Tratamiento

Aunque en este capítulo nos focalizaremos en el tratamiento farmacológico, es importante destacar que el tratamiento óptimo debe incluir otras intervenciones no farmacológicas:

educación al paciente y familiares acerca de su enfermedad, terapia física y ocupacional, apoyo psicológico, así como cirugías ortopédicas en casos necesarios (Tablas 2, 3).

Tabla 2. Generalidades del tratamiento de la APs

Valoración de dominios clínicos	Terapia No Farmacológica	Terapia Farmacológica
<ul style="list-style-type: none"> • Piel: PASI score • Artritis: DAS 28, ACR response criteria, PsARC • Ungueal: NAPSÍ score • Axial: BASFI, BASDAI, BASMI • Entesitis: MASES • Dactilitis: LDI • Comorbilidades: síndrome metabólico, osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Educación paciente y familia • Apoyo psicológico • Terapia física • Terapia ocupacional • Nutrición • Cirugía ortopédica 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Glucocorticoides • DMARD: MTX, SSZ, LFN • Terapia biológica <ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF α • Inhibidor PDE-4 • Anti IL-12/23 • Anti IL-17

Abreviaturas: PASI, Psoriasis Area and Disease Activity; DAS, Disease Activity Score; ACR, American College of Rheumatology; PsARC, Psoriatic Arthritis Response Criteria; NAPSÍ, Nail Assessment Psoriatic Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Function Index; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enteses Score; LDI, Leeds Dactylitis Instrument; DMARD, Drogas modificadoras de la enfermedad; MTX, Metotrexato; SSZ, Sulfasalazina; LFN, Leflunomida; TNF, Tumor necrosis factor; PDE, fosfodiesterasa; IL, interleucina.

Tabla 3. Recomendaciones terapéuticas en la APs

Artritis periférica	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Glucocorticoides (VO-IA) • DMARD (MTX, SSZ, LFN) • Agentes biológicos
Espondilitis psoriática	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Terapia física • Agentes biológicos (anti-TNF)
Dactilitis	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Glucocorticoides • Agentes biológicos
Entesitis	<ul style="list-style-type: none"> • AINE • Terapia física • Agentes biológicos

El manejo terapéutico debe ser individualizado, de acuerdo a las manifestaciones clínicas y comorbilidades del paciente.

Referencias

1. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. In: Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing; 1976: 169-223.
2. Moll J, Wright V. Semin Arthritis Rheum 1973; 3:55-78.
3. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PsA)- an analysis of 230 patients. QJMed 1987;62:127-41 .
4. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis. E-chapter. Future Medicine 2013, doi:10.2217/EBO.12.379.
5. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. Arthritis Rheum 2012; 64:1134-43
6. Perez-Alamino R, Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, et al. Are anti-CCP antibodies in PsA patients a bio-marker of erosive disease? Rheumatol Int 2014; 34: 1211-6
7. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, et al. Prevalence, disease manifestations and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. J Rheumatol 2005; 32:1918-22
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54:2665-73
9. Cuchacovich R, Perez-Alamino R, Garcia-Valladares I, et al. Steps in the management of psoriatic arthritis. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3(6) 259-69.
10. Cuchacovich R, Espinoza LR. Ustekinumab for psoriatic arthritis. Lancet 2009; 373:605-6.

SÍNDROME DE ANTIFOSFOLÍPIDOS

Dra. Gabriela Hernández Molina

Investigadora Titular

Dr. Alonso Turrent Carriles

Residente de Reumatología

Dr. Antonio R. Cabral

Investigador Titular

Departamento de Inmunología y Reumatología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), enfermedad sistémica autoinmune, es la causa más frecuente de hipercoagulabilidad adquirida, se caracteriza por trombosis arterial y venosa recurrentes además de morbilidad obstétrica. La trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunes son también manifestaciones del SAAF. Las manifestaciones clínicas del síndrome se asocian a anticuerpos antifosfolípidos (aFL), que están dirigidos contra algunas proteínas plasmáticas principalmente la β_2 -glicoproteína 1 (β_2 GP1). Los principales anticuerpos antifosfolípidos son el anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y los anti- β_2 GP1.

El SAAF fue descrito en forma simultánea en el Reino Unido en 1986 por Hughes, Harris y Gharavi, y por el Donato Alarcón- Segovia y cols. Se llama primario cuando no existe asociación con alguna otra enfermedad autoinmune, el secundario frecuentemente se asocia a lupus eritematoso generalizado (LEG).

La presencia de anticuerpos aFL ocurre en 1-6% de la población general, con prevalencia del 30% en pacientes con trombosis venosa profunda y 46% en pacientes jóvenes con evento vascular cerebral; además los anticuerpos aFL pueden presentarse en enfermedades infecciosas virales o bacterianas, sin embargo, en estos casos son transitorios y no patogénicos. En mujeres con abortos se diagnostica SAAF en 10-15%. Es importante hacer énfasis que entre 60% de los pacientes con LEG tienen anticuerpos aFL, sin embargo, menos del 10% desarrolla SAAF. La asociación de trombosis con anticuerpos aFL en pacientes con LEG ocurre en mayor grado con el anticoagulante lúpico (RM 5.6), seguido por los anti- β_2 GP1 (RM 3.02) y los anticuerpos anticardiolipina (RM 2.2). Recientemente se ha descrito que la positividad simultánea para estos tres anticuerpos (triple marcador) se asocia a mayor riesgo de trombosis.

La fisiopatogenia del síndrome es compleja y multifactorial; factores genéticos pueden contribuir a la susceptibilidad para desarrollar el síndrome y hay asociación de aCL y los alelos HLA-DR4, HLA-DR7, HLA-DRw53, HLA-DQB1-0302 y HLADRB1*04/*07/*09. La teoría de "dos golpes" en el desarrollo del síndrome resulta de interés, el "primer golpe" los anticuerpos mismos y su interacción con diferentes elementos celulares y moleculares y el "segundo", factor agregado como inmovilidad, embarazo, hipertensión, infección, etc. Sin embargo la contribución de estos factores en el SAAF es aún controversial. La *Tabla 1* resume los mecanismos protrombóticos conocidos en SAAF.

Mecanismos protrombóticos en SAF
<p>Alteración de moléculas solubles de la coagulación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferencia con anticoagulantes naturales - Interferencia con la activación de la proteína C - Interferencia con anexina a5 - Inhibición de fibrinolisis
<p>Alteración de funciones celulares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en las células endoteliales - Inducción de expresión de factor tisular en monocitos - Activación plaquetaria
<p>Activación del sistema del complemento Incremento de especies reactivas de oxígeno</p>

Tabla 1.

Criterios de clasificación y manifestaciones clínicas

La primera clasificación del SAAF fue la de Alarcón-Segovia y cols. (1992), los criterios de Sapporo modificados en Sidney es comúnmente empleada (2006) y consideran la presencia de un criterio clínico (trombosis o morbilidad del embarazo), más la persistencia (al menos dos veces en un período de separación de 3 meses) de AL, títulos medios o altos de anticuerpos aCL isotipo IgG/IgM o títulos medios o altos de anticuerpos anti- β_2 GP1. (Tabla 2).

Criterios de Clasificación de Síndrome de Antifosfolípidos
Se considera SAF con por lo menos un criterio clínico y uno de laboratorio
<p>Criterios Clínicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trombosis: Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios validados. Para la confirmación histopatológica se requiere la presencia de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular. 2. Morbilidad obstétrica: <ol style="list-style-type: none"> a) Una o más muertes fetales inexplicables, en ausencia de malformaciones fetales (≥ 10 SDG) b) Uno ó más partos prematuros de neonato morfológicamente normal, antes de las 34 SDG por eclampsia, preclampsia severa o insuficiencia placentaria. c) Tres ó más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la 10 SDG excluyendo: causas anatómicas u hormonales maternas y paternas, y causas cromosómicas.
<p>Criterios de Laboratorio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos ó más ocasiones separadas por 12 semanas. 2. Anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM en suero a títulos medianos o altos en dos o más ocasiones separadas por 12 semanas. 3. Anticuerpos anti-β_2-glicoproteína 1 IgG y/o IgM en suero en dos ó más ocasiones separadas por 12 semanas.

Tabla 2.

Otras manifestaciones atribuidas a SAAF (Tabla 3), no forman parte de los criterios clínicos. Cabe mencionar que la trombosis puede presentarse en cualquier territorio y calibre vascular. En caso de ser venosa, la presentación habitual es TVP, aunque también puede ser tromboembolia pulmonar (TEP), síndrome de Budd-Chiari y trombosis de senos venosos. El sitio de trombosis arterial más frecuente es el cerebral, seguido de miocardio, trombosis retiniana, trombosis renal y gangrena digital. En cuanto a las pérdidas obstétricas, éstas pueden ocurrir en el primer trimestre o ser muertes fetales tardías y las pacientes suelen cursar con insuficiencia placentaria grave e incluso con síndrome de HELLP.

Manifestaciones clínicas del SAAF
Frecuentes (>20%)
- Tromboembolismo venoso
- Trombocitopenia
- Abortos o pérdida fetal
- Evento vascular cerebral
- Ataque isquémico transitorio
- Migraña
- Livedo reticularis
Menos comunes (10-20%)
- Enfermedad valvular cardiaca
- Preclampsia o eclampsia
- Parto prematuro
- Anemia hemolítica
- Enfermedad coronaria
Inusuales (<10%)
- Epilepsia
- Demencia de origen vascular
- Corea
- Trombosis de vena/arteria de la retina
- Amaurosis fugaz
- Hipertensión pulmonar
- Úlceras en piernas
- Gangrena digital
- Osteonecrosis
- Nefropatía
- Isquemia mesentérica
Raras (<1%)
- Hemorragia suprarrenal
- Mielitis transversa
- Síndrome de Budd-Chiari

Tabla 3.

- a) **Manifestaciones cardíacas:** La más común es la cardiopatía isquémica, las lesiones valvulares se observan en 30%, aunque es más común en pacientes con SAAF secundario a LEG.
- b) **Manifestaciones pulmonares:** La TEP es la manifestación clínica más prevalente. La hipertensión pulmonar (HTAP) se presenta entre 1.8-3.5%, ya sea como consecuencia de embolismo pulmonar agudo con remodelación posterior de la pared vascular (TEP crónica), por falla cardíaca izquierda asociada con valvulopatía o por HTAP idiopática secundaria a vasculopatía. Hay informes aislados de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y hemorragia alveolar difusa.
- c) **Manifestaciones neurológicas:** La mayoría de los síntomas se relacionan a ataques isquémicos transitorios y eventos vasculares isquémicos; el síndrome de Sneddon se caracteriza por la triada de evento vascular cerebral, lívedo reticularis y anticuerpos aFL. Otras manifestaciones son: alteraciones cognitivas, crisis convulsivas, migraña, epilepsia, corea, neuritis óptica, mielitis transversa y lesiones en la sustancia blanca (MRI), similares a las observadas en esclerosis múltiple.
- d) **Manifestaciones renales:** Puede concursar trombosis de arteria o vena renal, hipertensión renovascular, infarto renal, incremento en trombosis de aloinjerto y la nefropatía asociada a SAAF (microangiopatía trombótica). Esta última se caracteriza por hiperplasia intimal, trombos organizados, trombos de fibrina en arteriolas o en el glomérulo; se acompaña de hipertensión y conlleva mal pronóstico.
- e) **Manifestaciones cutáneas:** La más común es el lívedo reticularis, el cual se describe como dermatosis moteada o reticular, eritematosa o violácea que no revierte con el calor. Menos frecuente: úlceras cutáneas en las extremidades superiores o inferiores, pabellones auriculares y tronco; además de gangrena digital en 7.5% de los pacientes y hemorragias en astilla.
- f) **Manifestaciones hematológicas:** La trombocitopenia ocurre en 20-40% de los pacientes, generalmente moderada ($\geq 50\ 000$ plaquetas); la anemia hemolítica autoinmune es menos común (4%) y ambas pueden coexistir en el 10% (Síndrome de Evans). Se ha descrito la asociación de trombocitopenia con engrosamiento valvular, epilepsia, corea, artritis y lívedo; y su presencia no excluye manifestaciones trombóticas concomitantes. La trombocitopenia se ha asociado a positividad de aCL-IgG, mientras que la anemia hemolítica a anticuerpos aCL-IgM y anti-fosfatidilcolina.
- g) **Síndrome de antifosfolípidos catastrófico:** Se presenta en 1% de los pacientes y se caracteriza por microangiopatía trombótica no inflamatoria (corroborada por biopsias) en la cual hay evidencia de enfermedad multiorgánica desarrollada en forma simultánea en menos de una semana y ante la presencia de aFL a altos títulos. A pesar del tratamiento, la mortalidad es del 30%.

Laboratorio

- a) **Anticoagulante lúpico:** Para confirmar su presencia se requiere de los siguientes criterios: 1) prolongación de tiempos de coagulación ya sea evaluada por el PTT (tiempo parcial de tromboplastina) o el tiempo de dilución del veneno de Rusell que desencadena la coagulación del plasma mediante la activación directa del factor X, 2) prolongación de

tiempo de colagulación secundario a inhibidor (y no por deficiencia), y 3) que las alteraciones de la coagulación deben ser dependientes de fosfolípidos.

- b) **Anticuerpos anticardiolipina y anti- β_2 GP1 de isotipos IgG, IgM e IgA:** Evaluados por métodos comerciales de ELISA.

Tratamiento

- a) **Pacientes asintomáticos con anticuerpos aFL positivos:** Evitar factores conocidos de hipercoagulabilidad incluyendo hormonales. Se han considerado dosis bajas de aspirina profiláctica.
- b) **Pacientes con LEG asintomáticos con anticuerpos aFL positivos:** Además de dosis bajas de aspirina, se recomiendan antipalúdicos.
- c) **Pérdidas obstétricas:** Uso profiláctico de aspirina (81 mg), heparina de bajo peso molecular o ambas durante todo el embarazo. En casos refractarios se puede utilizar inmunoglobulina intravenosa.
- d) **Trombosis:** En base a los resultados de ensayos clínicos controlados se recomienda la anticoagulación con una meta de INR de 2-3 (con aspirina) por tiempo indefinido o hasta que los aFL sean negativos.
- e) **Manifestaciones hematológicas:** Las recomendaciones terapéuticas son similares a las citopenias autoinmunes no asociadas a SAAF, con esteroides e inmunomoduladores y rituximab.
- f) **Síndrome de antifosfolípidos catastrófico:** El tratamiento consiste en anticoagulación, dosis altas de esteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa, además de antibióticos o amputaciones según sea el caso.

Lecturas recomendadas

- Alarcón-Segovia, D., M. Delezé, C. V. Oria, J. Sánchez-Guerrero, L. Gómez-Pacheco, J. Cabiedes, L. Fernández and d. L. Ponce, S. (1989). Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 68: 353-365.
- Comellas-Kirkerup, L., G. Hernández-Molina and A. R. Cabral (2010). Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood* 116 (16): 3058-3063.
- Giannakopoulos, B. and S. A. Krilis (2013). The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 368 (11): 1033-1044.
- Lockshin, M. D. (2013). Anticoagulation in management of antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Clin Lab Med* 33 (2): 367-376.
- Miyakis, S., M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch, R. L. Brey, R. Cervera, R. H. W. M. Derksen, P. G. de Groot, T. Koike, P. L. Meroni, G. Reber, Y. Shoenfeld, A. Tincani, P. G. Vlachoyiannopoulos and S. A. Krilis (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4 (2): 295-306.
- Pengo, V., A. Ruffatti, C. Legnani, S. Testa, T. Fierro, F. Marongiu, V. De Micheli, P. Gesele, M. Tonello, A. Ghirarduzzi, E. Bison, G. Denas, A. Banzato, S. Padayattil Jose and S. Iliceto (2011). Incidence of a first

thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 118 (17): 4714-4718.

- Ruffatti, A., T. D. Ross, M. Ciprian, M. T. Bertero, S. Salvatore, S. Scarpato, C. Montecucco, S. Rossi, P. Caramaschi, D. Biasi, A. Doria, M. Rampudda, N. Monica, F. Fischetti, U. Picillo, A. Brucato, E. Salvan, P. Vittorio, P. Meroni, A. Tincani and R. Antiphospholipid Syndrome Study Group of the Italian Society of (2011). Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 70: 1083-1086.
- Ruiz-Irastorza, G., M. Crowther, W. Branch and M. A. Khamashta (2010). Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376 (9751): 1498-1509.
- Taraborelli, M., L. Andreoli and A. Tincani (2012). Much more than thrombosis and pregnancy loss: the antiphospholipid syndrome as a 'systemic disease'. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26 (1): 79-90.
- Willis, R. and S. S. Pierangeli (2013). Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1285 (1): 44-58.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Dr. Gerardo Tonatiú Jaimes Piñón

Hospital General de Zona No. 50

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Definición

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) descrita hace 4 décadas y que partió del estudio de sueros con de pacientes con niveles elevados de auto-anticuerpo a ribonucleoproteína, con manifestaciones clínicas relacionadas a lupus eritematoso generalizado (LEG), escleroderma (SSc), artritis reumatoide (AR) y miopatía inflamatoria ya sea polimiositis/dermatomiositis (PM/DM). Las manifestaciones clínicas definitorias de la EMTC son edema de manos, artritis, esleodactilia, fenómeno de Raynaud y miositis junto con la detección de auto-anticuerpo dirigido contra la ribonucleoproteína pequeña U1 (U1-snRNP). La enfermedad es más común en mujeres con una relación 8:1 con respecto a los hombres, más frecuente cerca de los 50 años e infrecuente en niños. En estudio europeo el alelo DRB*0401 fue caracterizado como el de mayor riesgo para la enfermedad comparado con pacientes que padecían LEG, PM/DM y SSc; además el HLA-B*18 y DRB1*0301 se relacionaron con la aparición de fibrosis pulmonar.

Patogenia y auto-anticuerpos

Como en otras enfermedades con base autoinmune, la pérdida de la auto-tolerancia mediante células presentadoras de antígenos activan a linfocitos T, los que a su vez activan a los B para la producción de auto-anticuerpos; hay predominio de Th1 y supresión de número y función de células T reguladoras con células T y B autorreactivas, citocinas proinflamatorias y activación de distintos grupos celulares que median daño tisular y perpetúan la existencia de auto-anticuerpos. U1-snRNP, complejo de partículas relacionadas con el procesamiento del RNA-mensajero, representa el principal auto-antígeno de la EMTC, de estos el epítipe de 70kDa es el más específico.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad es heterogénea y frecuentemente los pacientes no cumplen criterios diagnósticos al inicio del padecimiento, hay fiebre de bajo grado, fatiga, artralgias, artritis y fenómeno de Raynaud, puede abrir con neuralgia del trigémino, fiebre de origen oscuro o disfunción pulmonar aguda; casi todos posteriormente presentan fenómeno de Raynaud, edema de manos y dedos, esclerodactilia, artritis, miositis y es común la enfermedad pulmonar.

Cerca del 70% de pacientes con EMTC desarrollan artritis con patrón similar a la que se observa en el LEG y AR, la forma erosiva es infrecuente y está asociado a anticuerpos a

péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide; los pacientes pueden presentar deformidades en cuello de cisne y desviación cubital de metacarpofalángicas similar a la artropatía de Jaccoud. La miopatía es variable desde sólo mialgias hasta debilidad muscular, elevación enzimática y hallazgos histológicos similar a las miopatías inflamatorias idiopáticas, aunque generalmente de menor magnitud y con rápida respuesta a tratamiento moderado.

La pericarditis y el derrame pericárdico son manifestaciones presentes en más de un tercio de los pacientes, otros hallazgos frecuentes son disfunción sistólica-diafólica e hipertensión arterial pulmonar con dilatación de cavidades derechas, de hecho cualquier estructura cardíaca, incluyendo el sistema de conducción y valvular, puede resultar afectada en la enfermedad, y la mortalidad relacionada a causa cardiovascular directa es de 20%. La hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial son consideradas características y representan las principales causas de morbi-mortalidad, aunque en estudio nacional de 147 pacientes, la presión de la pulmonar mediante ecocardiograma transtorácico, tomografía de alta resolución, péptido natriurético cerebral y cateterismo solo 2% las presentaron al momento del diagnóstico de la EMTC y 5% durante seguimiento a 5 años, porcentajes mucho menores a lo descrito en la literatura. La afección del parénquima pulmonar va desde 50 a 70% y el hallazgo radiológico más común es la fibrosis pulmonar, la que en 19% de pacientes es grave y la mortalidad a 4 años de 28%. El 25% tienen nefropatía, la más común es la glomerulonefritis membranosa, pero se han informado rara vez glomerulonefritis proliferativa, crisis renal similar a la de escleroderma y glomerulonefritis colapsante. Hasta 80% de los pacientes pueden presentar afección gastrointestinal, principalmente esofágicos. Tanto el sistema nervioso central como periférico pueden ser afectados, la neuralgia del trigémino es la manifestación característica, otras formas de afección frecuentes descrita son la hipoacusia neurosensitiva y meningitis aséptica, en general, estas manifestaciones son menos relevantes que en el LEG.

La anemia es común y tiene características de enfermedad crónica, la leuco y linfopenia ocurren con menor frecuencia que en LEG. El fenómeno de Raynaud acompaña a la EMTC en 90% y otros hallazgos frecuentes son cambios vasculares similares a lo observado en la escleroderma, con dilatación, trombosis, amputación y ausencia de capilares, los que correlacionan con la hipertensión pulmonar (HAP). El edema de manos y dedos y la acroesclerosis son las manifestaciones cutáneas características pero pueden presentarse también, eritema malar, dermatosis similar a dermatomiositis, telangiectasias y calcinosis.

Auto-anticuerpos y otros hallazgos de laboratorio

La característica de la enfermedad es la existencia de auto-anticuerpos dirigidos contra U1-RPN que a la inmunofluorescencia dan patrón moteado a títulos muy elevados >1:1280; el factor reumatoide puede encontrarse elevado hasta en 70% de pacientes y está relacionado con enfermedad articular erosiva; los anticuerpos a anticardiolipina y anti- β 2-GP1 están relacionados con HAP y aumento de la mortalidad.

Diagnóstico

La EMTC debe ser sospechada ante los criterios clínicos característicos (edema de manos, artritis, alteración esofágica, Raynaud y miositis) con títulos elevados de anticuerpos antinuclea-

res y anti-U1 RNP, los criterios propuestos por Alarcón –Segovia parecen ser más prácticos y tener un rendimiento diagnóstico similar a los propuestos por Sharp y Kasukawa. (Tabla1).

Criterios para EMTC
I. Criterio serológico: anticuerpo anti U1-RNP > 1:1280 ^a
II. Criterios clínicos:
1. edema de manos.
2. Sinovitis.
3. Miositis (mediante laboratorio o estudio histopatológico).
4. Fenómeno de Raynaud.
5. Acroesclerosis

Tabla 1. ^a Puede sospecharse la existencia de anti-U1-RNP con títulos altos de AAN con patrón moteado fino en inmunofluorescencia. Se requiere el criterio serológico más 3 criterios clínicos para el diagnóstico, si los criterios son de 1 a 3 se requiere al menos otro criterio de 4 a 5 con una sensibilidad de 62.5% y especificidad 86.2%.

Tratamiento y pronóstico

Debido a la heterogeneidad de presentación el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a las manifestaciones clínicas y su severidad. El fenómeno de Raynaud puede ser tratado con calcioantagonistas, nitratos locales, anagonistas de endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa-5, un tratamiento similar junto con anticoagulación ha sido propuesto para la HAP. Los esteroides a dosis de 0.5-1mg kg de peso son recomendados para el tratamiento de las manifestaciones articulares, serositis, pleuritis, miositis. Metotrexato, antipalúdicos y AINE pueden ser utilizados para la artritis. Las manifestaciones digestivas pueden controlarse con inhibidores de la bomba de protones y procinéticos, así como calcioantagonistas. En manifestaciones graves como la enfermedad pulmonar intersticial, miocarditis y nefritis, pueden ser susceptibles de tratamiento con ciclofosfamida.

La mortalidad de los pacientes con EMTC se considera menor a la observada en pacientes con LEG, en estudio nacional de 280 pacientes los porcentajes de supervivencia a 5, 10 y 15 años fueron de 98%, 96% y 88%.

Referencias

1. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014 Jan;48-49:46–9.
2. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, Dezso B, Soos G, Zold E, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012 Nov;21(13):1412–22.
3. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T, Lie BA, Molberg O. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep 3.
4. Longhi MS, Ma Y, Grant CR et al. T-regs in autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus/mixed connective tissue disease overlap syndrome are functionally defective and display a Th1 cytokine profile.

5. Mesa A, Somarelli JA, Wu W, Martinez L, Blom MB, Greidinger EL, et al. Differential immunoglobulin class-mediated responses to components of the U1 small nuclear ribonucleoprotein particle in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1371–81.
6. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2014 Feb 15;171(3):326–30.
7. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zöld E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1134–42.
8. Ahmed S, Palevski HI. Pulmonary hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40 (1): 103-24.
9. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg Ø, Lexberg ÅS, Time K, Dhainaut ASS, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1208–13.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Dra. Lilia Andrade Ortega

Médico Adscrito, Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

Profesor Adjunto de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción

Las miopatías inflamatorias son un grupo de padecimientos, de origen autoinmune y que se caracterizan por inflamación del músculo estriado y manifestaciones extramusculares diversas.

Las miopatías se clasifican como:

- I: Polimiositis
- II: Dermatomiositis
- III: Miopatía asociada a cáncer
- IV: Miopatía juvenil
- V: Miopatía asociada a otras enfermedades del tejido conectivo

Además se han descrito grupos clínicos adicionales, como la miopatía por cuerpos de inclusión y la dermatomiositis amiopática. El conocimiento de diversos autoanticuerpos específicos o asociados a miositis ha permitido elaborar clasificaciones serológicas que definen características clínicas y pronósticas específicas (ver adelante y tabla 1).

Epidemiología

Las miopatías inflamatorias son padecimientos poco frecuentes, en población anglosajona la incidencia anual es de 2 a 10 nuevos casos por millón y prevalencia 8 por 100,000 habitantes; la relación es de 2:1 a favor de la mujer, aunque esta relación es 1:1 en la miopatía juvenil y hasta 8:1 en la miopatía asociada a otras enfermedades del tejido conectivo. La distribución es bimodal, con pico pequeño entre los 5 y 14 años de edad (miopatía juvenil y en la edad adulta, entre 45 y 65 años. La frecuencia relativa por subgrupos es la siguiente: polimiositis (35-50%), dermatomiositis (20-30%), miopatía asociada a cáncer (5-15%), miopatía juvenil (5%), miopatía asociada a otras enfermedades de tejido conectivo (15%), dermatomiositis amiopática (5%) y miopatía por cuerpos de inclusión (5-10%). En población latinoamericana es más frecuente la dermatomiositis (50%) en relación con polimiositis (20%) y esta diferencia parece tener relación con la latitud y la exposición a la luz ultravioleta (UV).

Etiopatogenia

La etiología es desconocida, con bases fisiopatogénicas ambientales, en particular infecciones y la luz ultravioleta; con escenario de autoinmunidad.

Las células T tienen efectos tóxicos directos e indirectos sobre las células musculares, causan necrosis de las fibras y la debilidad característica. En la dermatomiositis ocurre activación predominante de linfocitos T CD4+, con incremento de citocinas (como IFN tipo I, IL 1 α y β), moléculas de adhesión y activación del complemento, con daño a célula muscular y perivascular. En la polimiositis y la miopatía por cuerpos de inclusión predomina la inmunidad de tipo celular y se activan linfocitos T CD8+, con daño citotóxico directo y mediado por citocinas. Un subtipo de célula T identificado en forma reciente, las células T CD28 nulas, son resistentes a la apoptosis y pudieran contribuir a la resistencia al tratamiento.

Cuadro clínico

Es subagudo o insidioso, en semanas a meses, y rara vez el comienzo es agudo. Es frecuente que los pacientes refieran síntomas generales (astenia, febrícula, artralgias, fatiga) antes de las manifestaciones musculares o extramusculares.

Manifestaciones musculares. La manifestación clínica característica es la debilidad muscular, esta afecta al músculo estriado y es de tipo proximal y relativamente simétrica, involucra músculos del cuello (principalmente los flexores), la cintura escapular y pélvica. La debilidad puede ser tan intensa que postra al paciente en cama e incluso se asocia con manifestaciones digestivas y respiratorias (ver adelante) por afección de los músculos de la orofaringe y torácicos. En los casos de miopatía por cuerpos de inclusión la debilidad puede ser tanto proximal como distal y en la dermatomiositis amiopática no hay evidencia clínica de afección muscular. Con poca frecuencia se reportan mialgias.

Manifestaciones cutáneas. En la dermatomiositis hay erupción eritematosa y descamativa en cara, cuero cabelludo, zonas fotoexpuestas (V del escote o en la espalda en forma de chal), así como en superficies extensoras como codos y rodillas; en los nudillos se denominan nódulos de Gottron y es también frecuente la lesión en heliotropo (coloración lila en la región palpebral) (ver figuras 1 y 2). Los pacientes con síndrome antisintetasa (ver tabla 1) presentan las “manos de mecánico” con descamación eccematosa en los dedos, con hipertrofia cuticular e incluso lesiones de vasculitis.

Alteraciones digestivas. La disfagia alta se explica por debilidad de los músculos estriados de orofaringe, tanto para sólidos como líquidos; es dato de mal pronóstico, se relaciona a severidad de la enfermedad, predispone a broncoaspiración. Manifestaciones menos frecuentes son la vasculitis y perforación intestinal (que ocurre especialmente en dermatomiositis juvenil), así como pseudoobstrucción y neumatosis intestinal.

Afección respiratoria. Ocurre neumopatía intersticial (EPI) en 17 a 60%, habitualmente subclínica (40%) como neumonía intersticial no específica, menos frecuente neumonitis organizativa criptogénica, bronquiolitis obliterante y, en fases avanzadas, fibrosis pulmonar. EPI se presenta en especial en pacientes con síndrome antisintetasa más con PL12, KS y OJ (ver tabla 1) y es factor de mal pronóstico.

Los pacientes pueden tener disnea por la afección de músculos respiratorios extrínsecos y el diafragma, neumomediastino y broncoaspiración.

Alteraciones cardíacas. La afección miocárdica habitualmente subclínica y puede expresarse con taquicardia, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía dilatada.

Manifestaciones articulares. Artralgias y artritis no erosiva o deformante, son comunes en síndrome antisintetasa (ver tabla 1).

Subgrupos y evolución

Polimiositis (PM). Los pacientes con PM por definición no tienen manifestaciones cutáneas, de curso monofásico o con remisiones o exacerbaciones.

Dermatomiositis (DM). Un porcentaje pequeño (4-14%) de estos pacientes tienen autoanticuerpos anti-Mi-2.

Miopatía asociada a cáncer (MAC). Más frecuente con DM. Los cánceres más frecuentes son los que corresponden por edad y género a la población general, (pulmón, estómago y próstata en varones, y pulmón, mama y ovario en mujeres). La MAC tiene menor frecuencia de autoanticuerpos específicos de miositis; algunos anticuerpos (anti-TIF 1 g y anti-NXP-2) se relacionan con riesgo de cáncer. También mayor edad, género masculino, necrosis cutánea y disfagia se asocian con mayor riesgo de cáncer y la artritis y EPI a menor riesgo. El pronóstico es peor en MAC.

Miopatía asociada con otros padecimientos autoinmunes. Conforman el 15-20%, más frecuentemente con escleroderma, lupus eritematoso generalizado, pero también con síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide y vasculitis.

Miopatía juvenil. Mucho más frecuentemente asociada a DM que en adultos y es más común también la vasculitis intestinal y calcinosis. El 25% que cursa con anticuerpos anti-TIF 1g y NXP-2 tienen enfermedad grave, edema, úlceras y calcinosis.

Miopatía por cuerpos de inclusión. Predomina en varones y se caracteriza por debilidad muscular proximal y distal, curso crónico, con poca o nula respuesta al tratamiento e histológicamente con vacuolas subsarcolémicas ricas en amiloide. El anticuerpo Mup44, parece muy específico.

DM amiopática. Los define la afección cutánea característica y la ausencia de afección muscular. También ocurre DM hipomiopática con daño sutil subclínico muscular (15%). El anticuerpo anti-MDA5 se asocia en población asiática, aunque el fenotipo antisintetasa lo hace en la población occidental.

Síndrome antisintetasa. Este síndrome se define por la presencia de anticuerpos anti-Jo1 u otros anticuerpos antisintetasa, caracterizado por EPI temprana que puede evolucionar a

fibrosis pulmonar, además de poliartritis, fiebre, fenómeno de Raynaud, manos con eritema, descamación e hipertrofia cuticular o “manos de mecánico”.

Síndrome anti-SRP. Se caracteriza por miositis grave y afección cardíaca, con arritmias e insuficiencia cardíaca por cardiomiopatía.

Diagnóstico

A los criterios diagnósticos de Bohan y Peter (debilidad muscular simétrica, elevación enzimática, alteraciones electromiográficas, biopsia muscular característica y lesiones cutáneas) se han agregado procedimientos de imagen como la resonancia magnética (MRI) y datos serológicos (Tabla 2). Los criterios diagnósticos para miopatías inflamatorias, por el International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP) con puntuación específica a diversas variables clínicas, serológicas e histológicas, permiten calcular la probabilidad de la enfermedad con mejor desempeño.

Enzimas musculares. El grado de elevación enzimática suele ser paralelo al proceso inflamatorio, en 20% las enzimas son normales (la aldolasa puede ser la única elevada). Suele haber poca elevación en miopatía por cuerpos de inclusión y algunos casos de MAC.

Autoanticuerpos. Aunque 50 a 80% de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares positivos, solo 40% tienen algún anticuerpo específico, los que van dirigidos contra estructuras del núcleo o del citoplasma que participan principalmente en aspectos de transcripción génica y traslocación de proteínas, que permiten definir subgrupos clínicos con valor pronóstico (tabla 1).

Destacan los anticuerpos específicos asociados con

1. miositis inflamatoria: antisintetasa, Mi-2, MDA5, TIF1g, NXP-2 y SAE;
2. miositis necrosantes como anti-SRP y anti-HMGCR (por estatinas), y Mup44, un anticuerpo novedoso descrito en miopatía por cuerpos de inclusión.

Los anticuerpos antisintetasa son diversos: anti-Jo1, PL-7, EJ, PL-12, KS, OJ y se asocian con el fenotipo característico ya descrito.

Electromiografía. Con ondas positivas de actividad espontánea y de inserción, con fibrilación en reposo, descargas repetitivas de alta frecuencia y potenciales de unidad motora polifásicos, con duración corta y baja amplitud.

Estudios de imagen. La MRI muestra incremento en la intensidad de las señales en la secuencia STIR ponderada en T2, debido a miositis, útil para diagnóstico y respuesta terapéutica.

Histopatología. Hay infiltrado inflamatorio mononuclear, en la DM perimisial y perivascular, con predominio de linfocitos T CD4+ y linfocitos B, microisquemia, necrosis y depósito de complejo de ataque de membrana del complemento; en PM y la MCI peri e intrafascicular, con predominio de linfocitos T CD8+ que invaden y destruyen las células musculares, con

escasos o ausentes linfocitos B. La afección muscular ocurre en parches, de modo que en ocasiones el resultado histológico puede ser negativo (20%), particularmente en tratamiento o en fases tardías. La MRI y ultrasonido ayudan a la sensibilidad.

Diagnóstico diferencial

Es muy amplio o diverso y debe realizarse con procesos infecciosos, tóxicos, medicamentos, neurológicos, neoplasias, traumáticos (incluye golpe de calor y ejercicio extenuante) y miopatías metabólicas (ver tabla 3). La miopatía por estatinas, ocurre hasta en 5% de los pacientes que las reciben, puede ser grave y requerir de tratamiento intenso, con factores de riesgo asociados el género femenino, índice de masa corporal bajo, historia de alcoholismo, hipotiroidismo, disfunción renal o hepática, antecedente personal o familiar de intolerancia a estatinas y presencia de mutaciones específicas en el gen SLCO1B1.

Tratamiento y pronóstico

Debe de iniciarse cuanto antes con esteroides, inmunosupresores, rehabilitación y educación. Iniciamos con metilprednisolona (1 g/d IV por 3 días) o prednisona 1-2 mg/kg/día, con reducción gradual progresiva a partir de la normalización de enzimas y no progresión de debilidad o mejoría en fuerza muscular. Considerar eventos adversos de glucocorticoides (GC) y tratamiento profiláctico contra ellos.

Inmunosupresores. Aunque pudiera haber adecuada respuesta a GC, 30 – 50% de los pacientes no la tienen y la azatioprina y metotrexato se consideran de primera línea y permiten disminuir en menos tiempo los GC.

Metotrexato. A dosis de 20 a 40 mg oral o parenteral, su efecto es aparente a partir de la 4-6 semanas de tratamiento y debe vigilarse la toxicidad hepática o la posibilidad de neumonitis. Algunos autores no lo consideran de primera elección en EPI. La azatioprina. Se emplea 1 a 2 mg/kg/día y debe vigilarse principalmente la toxicidad hematológica.

Los antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina) son útiles para las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis. Se administran en dosis de 4 mg/kg/día y 6 mg/kg/día, aunque la toxicidad retiniana es la más temida y debe evaluarse fondo de ojo, es muy rara.

Otros medicamentos útiles son micofenolato de mofetilo, ciclosporina, plasmaféresis, inmunoglobulina endovenosa y ciclofosfamida; ésta, de elección para EPI. El rituximab resulta de utilidad pero los iTNF no han mostrado eficacia.

Los pacientes deben iniciar un programa de rehabilitación desde el momento del diagnóstico, con arcos de movimiento, ejercicio aeróbico y también resistencia progresiva, lo que se traduce en mejor pronóstico, reducción de los marcadores inflamatorios, mejoría de la capacidad respiratoria, de la fuerza muscular y del desempeño en las actividades de la vida diaria.

El pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento oportunos, gravedad clínica y del tipo de autoanticuerpos específicos que determinan el subgrupo clínico. Tienen peor pronóstico los pacientes con MAC y MCI, así como los pacientes con síndrome anti-SRP.

Tabla 1. Clasificación de los anticuerpos específicos de miositis

Asociados a miopatía inflamatoria	Fenotipo	Frecuencia (% MII)
Antisintetasas: Jo-1, PL7, PL12, EJ, KS, OJ	Miositis, EIP, Raynaud, artritis, manos mecánico	J: 1 – 3 A: 30-40
Anti-Mi2	Lesiones cutáneas clásicas, enfermedad leve	J: < 10 A: < 10
Anti- MDA5	Asia: DM amiopática, EIP progresiva, mal pronóstico Occidente: miositis leve, úlceras cutáneas, pápulas palmares, artritis, EIP	J: 7 A: 13-35
Anti- TIF1g	Niños: úlceras cutáneas, edema Adultos: cáncer, afección cutánea severa	J: 23-29 A: 13-21
Anti-NXP2	Niños: calcinosis, enfermedad severa, progresiva Adultos: Calcinosis, posible asociación con cáncer	J: 23-25 A: 1.6-17
Anti-SAE	Adultos: enfermedad amiopática, disfagia	J: < 1 A: 5
Asociados a miositis necrosante		
Anti-SRP	Inicio rápido, severo, EIP, Raynaud, artritis, otras EDTC, disfagia, carditis	A: 5
Anti-HMGCR	Exposición previa a estatinas	A: 6
Asociados a miositis por cuerpos de inclusión		
Anti-Mup44	Debilidad proximal y distal, mal pronóstico	MCI: 33 DM/PM: 4

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Tanimoto para las miopatías inflamatorias

	Sens %	Esp %
1. Lesiones dérmicas: a) heliotropo	67.2	99.6
b) signo de Gottron	62.1	98.7
c) eritema en superficies extensoras	74.2	90.7
2. Debilidad muscular proximal	94.4	90.7
3. Aumento en CK o aldolasa séricas	89.5	89.8
4. Dolor muscular al apretar o espontáneo	69.6	90.3
5. Cambios miopáticos en la EMG	89.0	93.7
6. Anticuerpos anti-Jo-1	12.3	99.1
7. Artralgias o artritis no erosiva	48.7	30.2
8. Fiebre, >PCR o > VSG	87.2	13.9
9. Patología compatible con miositis	85.7	100
Sensibilidad 94.1 - 98.9%		
Especificidad 95.2%		

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias

<p>Trastornos endocrinos y metabólicos Hipo o hipertiroidismo, síndrome de Cushing Hipocalcemia, hipo o hipernatremia, hipofosfatemia, hipocalcemia Alteraciones de carbohidratos, purinas y lípidos</p>
<p>Distrofias musculares</p>
<p>Procesos infecciosos Virus: influenza, citomegalovirus, VIH, Epstein-Barr, cocksackie Bacterias: piomiositis Hongos Parásitos: toxoplasmosis, triquinosis</p>
<p>Tóxicas Estatinas, fibratos, colchicina, penicilamina, antimaláricos, zidovudina, esteroides, alcohol, cocaína, heroína</p>
<p>Rabdomiolisis Hipertermia maligna, ejercicio extremo, traumatismos, crisis convulsivas</p>



Figura 1. Paciente con dermatomiositis con eritema facial característico.



Figura 2. Eritema y descamación en nudillos típicos de las lesiones de Gottron

Bibliografía

- Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V, Emilson C, Bergegård J, Regardt M, Johansson A, et al. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1959-68.
- Andrade-Ortega L. Miopatías y relación con el cáncer. *Reumatol Clin* 2009; 5 (3):28-31.
- Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42.
- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003643.
- Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *Neth J Med*. 2011;69:410-21.
- Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, Arrossi V, Xu M, Chapman JT, Culver DA. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med*. 2013;107:890-6.
- Mohassel P, Mammen A. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25:747–752.
- Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, 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.
- Pilkington C, Tjälmlund A, Bottai M, Rider LG, Werth VP, Visser Md, Alfredsson L, et al. Members of the IMC-CP International Myositis Classification Criteria Project. Progress report on the development of new classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:S70-1.
- Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, Herbelin L, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S118-57.
- Tansley S, Gunawardena H. The Evolving Spectrum of Polymyositis and Dermatomyositis-Moving Towards Clinicoserological Syndromes: A Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Sep 20.
- Venalis P, Lundberg IE. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets for therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:397-405.
- Wang DX, Shu XM, Tian XL, Chen F, Zu N, Ma L, Wang GC. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2012;31:801-6.
- Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L, Bao L. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol*. 2013;169:838-47.
- Zhang L, Wang GC, Ma L, Zu N. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2012;35:686-91.

ESCLEROSIS GENERALIZADA PROGRESIVA (Esclerosis sistémica progresiva o escleroderma)

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Médico especialista en Reumatología y Medicina Interna

Jefa del Departamento de Medicina Interna

UMAE, Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret "

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. México DF

Profesora de la especialidad en Medicina Interna,

Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado UNAM.

La esclerosis generalizada progresiva (EGP) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica del tejido conjuntivo de causa desconocida que se caracteriza por alteraciones vasculares, fibrosis cutánea y de órganos internos.

Epidemiología

La EGP tiene incidencia de 2 a 12 casos por millón de habitantes por año y prevalencia de 50 a 300 casos por millón de habitantes por año; predomina en el género femenino con relación mujer: hombre de 3 hasta 14:1.

Etiología

Aunque de causa desconocida, reconocemos la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que resultan en el desarrollo de la EGP, con interrelación de polimorfismos. Los pacientes con EGP en el 1.6% tienen algún familiar de primer grado con la misma enfermedad (RR 13), pero hay baja concordancia entre gemelos monocigotos y dicigotos, con mayor concordancia en gemelos monocigotos con anticuerpos antinucleares. La exposición a varios agentes ambientales como sílice, resinas epóxicas, solventes orgánicos, cloruro de vinilo, aceite de colza y algunos medicamentos como bleomicina y pentazocina entre otros, pueden asociarse a problema semejante.

Patogenia

En la patogenia de la EGP participan: 1) lesiones vasculares en arterias pequeñas y arteriolas, 2) fibrosis 3) alteraciones inmunológicas (Figura 1). La lesión vascular y activación de las células endoteliales son los eventos patogénicos iniciales, con proliferación de la íntima de las arterias de mediano y pequeño calibre, migración y acúmulo de colágena. Las membranas basales están engrosadas y duplicadas; hay deterioro de la fibrinólisis e incremento de los niveles circulantes del factor von Willebrand. El daño endotelial conduce a agregación

plaquetaria, liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), endotelina-1 (ET-1) y apoptosis de las células endoteliales. En etapa avanzada los depósitos de fibrina y fibrosis peri-vascular causan oclusión luminal progresiva y esta vasculopatía obliterativa conduce a hipoxia tisular.

La disfunción vascular resulta en proceso inflamatorio en el que participan macrófagos, linfocitos B y T, secreción y liberación de citocinas y factores de crecimiento. Este proceso culmina en el desarrollo proceso fibrótico y la producción de anticuerpos específicos de la enfermedad. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), citocina angiogénica, está sobreexpresada y hay biomarcadores de estrés oxidativos elevados.

En la EGP la fibrosis está mediada por la activación de fibroblastos con la producción, depósito excesivo de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular.

Diversas citocinas y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), del tejido conjuntivo (CTGF), derivado de las plaquetas (PDGF) y endotelina-1, secretados en la piel y pulmón, activan fibroblastos, hay aumento de colágeno, proteoglicanos, fibronectina y elastina, entre otros. Estudios recientes indican que el subtipo de linfocitos TH17 y las citocinas IL-17 e IL-23 participan en el desarrollo de la fibrosis.

Clasificación

De acuerdo a la afección cutánea la EGP se divide en 1) EGP variedad cutánea difusa que se distingue por endurecimiento generalizado de la piel además de la potencial afección de órganos internos. 2) EGP variedad cutánea limitada distal de extremidades y cara pero sin endurecimiento cutáneo proximal, aunque también con afección potencial aunque menos prevalente de órganos internos y característicamente puede asociarse con hipertensión pulmonar sin y menos frecuentemente con fibrosis pulmonar. 3) EGP sine escleroderma, con afección visceral sin manifestación cutánea.

Manifestaciones clínicas

La EGP es una enfermedad multisistémica con fenómeno de Raynaud como manifestación inicial y más frecuente; el edema difuso de manos también es común al inicio del padecimiento tubo digestivo; la variedad cutánea difusa puede presentarse de manera insidiosa particularmente en los primeros 2 ó 3 años o con escleroderma rápidamente progresiva y la afección de órganos internos es más frecuente que en la variedad cutánea limitada o síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, Esclerodactilia, dismotilidad eSofágica y Telangiectasias).

Fenómeno de Raynaud

Presente en más del 90%, expresión de isquemia episódica característicamente de dedos, con manifestaciones de palidez, cianosis y frecuentemente rubor de la piel, espontáneo o en

respuesta a estímulos como el frío o estrés emocional; puede ocurrir también en riñón, pulmón, corazón y tracto gastrointestinal. Puede asociarse con fibrosis de los dedos y pérdida de los pulpejos, úlceras digitales, infecciones, isquemia y amputación digital. Puede anteceder a otras manifestaciones hasta por años, particularmente en el Sd. de CREST.

La afección de la piel se caracteriza por 3 fases: 1) Fase edematosa o inflamatoria, 2) fase de induración o esclerosis y 3) fase atrófica.

La paroniquia y las úlceras digitales o en dorso de articulaciones como consecuencia de la fibrosis cutánea son persistentes y de cicatrización deficiente. El endurecimiento de la piel comienza en forma acral con progresión proximal (Figura 2). Después de la fase progresiva de fibrosis en los pacientes continúa la fase final o atrofia de la piel, la que se torna suave; esta etapa puede empezar después de dos ó más años de inicio de la enfermedad. En la fase atrófica la piel puede tener aspecto casi normal y esto se observa más frecuentemente en el tronco y brazos. Un signo temprano de que la piel se está tornando suave es la presencia de crecimiento de vello en los antebrazos y hay mejoría de la movilidad articular; en ocasiones a pesar de que la piel es suave, se encuentra adherida al tejido fibroso subyacente.

Las úlceras digitales se observan en la mitad de los pacientes, en la tercera parte son persistentes y de éstas, 30% son graves y culminan en amputación. Las úlceras digitales son dolorosas y pueden presentarse en sitios de contracturas en flexión. La calcinosis es más frecuente en la forma limitada, con predominio pero no restringida a dedos y antebrazos; pueden ulcerarse e infectarse. Otras alteraciones de la piel son las manchas hipocrómicas, discrómicas, acrómicas e hiperocrómicas de la piel, telangiectasias, y úlceras asociadas a vasculitis. Los cambios en la pigmentación de la piel ocurren en la fase inflamatoria/edematosa.

Afección músculo esquelética

Ocurre mialgias, poliartalgias y poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones en 30-40%. La afección de los tendones, con la presencia de frotos y contractura en flexión es más frecuente en la variedad difusa (EGPvd 20-50%) que en la limitada cutánea (EGPvl 5-10%), su localización más frecuente son los tendones flexores y extensores de los dedos y las muñecas, así como codos, rodillas y tobillos.

La acrosteolisis habitualmente subclínica, en las últimas falanges o penachos digitales. La atrofia y la debilidad muscular (miopatía), por desuso y contracturas, y rara vez por proceso inflamatorio, pueden ser importantes. También se puede observar osteoporosis.

Afección esofago- gastrointestinal

El tracto esófago-gastrointestinal (TGI) es el órgano más afectado después de la piel con cifras de hasta un 90% y cursa con alta morbilidad (tabla 1).

Afección pulmonar

La fibrosis intersticial (FPI) ocurre en 75% y 10% de la EGP vd y vl respectivamente; la hipertensión arterial pulmonar (HAP) con cifras de un 8-16% (principalmente en la EGPvl) son la principal causa de morbimortalidad de esta enfermedad (tabla 2).

Afección cardiaca

Las manifestaciones cardiacas son variables y sutiles, frecuentes en estudios de necropsia, su manifestación implica mal pronóstico; incluyen enfermedad del pericardio (5 a 40% y rara vez taponamiento), fibrosis miocárdica en parches (30%) cardiomiopatía dilatada, neuropatía autonómica, arritmias (hasta 65% por Holter), disfunción diastólica (40%) e infarto del miocardio con o sin obstrucción coronaria.

La presencia de insuficiencia cardiaca congestiva es un indicador de mayor mortalidad.

Afección renal

La crisis renal ocurre en 10% en particular en aquellos con EGPvd, en etapas tempranas (75% en los 4 años de diagnóstico) y se caracteriza por hipertensión arterial acelerada, insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva, alteraciones neurológicas, anemia hemolítica microangiopática (43% de los pacientes) y menos frecuente insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias o derrame pericárdico.

Alteraciones tiroideas: Las alteraciones autoinmunes, (anticuerpos anti-peroxidasa 52%) con hipotiroidismo clínico o subclínico suelen observarse con poca frecuencia; menos común la enfermedad de Graves e hipertiroidismo, hipotiroidismo central, síndrome de eutiroideo enfermo y cáncer de tiroides, así como tumores hipofisarios no funcionantes. Puede haber fibrosis tiroidea.

Diagnóstico

Criterios de clasificación

- a) **Mayores:**
Escleroderma proximal: Endurecimiento simétrico de la piel de los dedos y en forma proximal a las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Los cambios pueden afectar toda la extremidad, cara, cuello y tronco.
- b) **Menores:**
 - 1) Esclerodactilia
 - 2) Cicatrices digitales o pérdida de tejido en los pulpejos de los dedos.
 - 3) Fibrosis pulmonar bibasal: Patrón reticulonodular.

Para el diagnóstico se requiere el criterio mayor y dos criterios menores.

Exámenes de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares están presentes en 90% de los pacientes, con patrón moteado, homogéneo o antinucleolar; en 20% anticuerpos contra las ribonucleoproteínas (anti-RNP), factor reumatoide en 30%; anticuerpos antitipoisomerasa I o anti-Scl 70 en 30% en EGOvd, y en CREST los anticentrómero hasta en 70%-80%.

La capilaroscopia es una técnica útil que consiste en utilizar un microscopio esteroscópico para observar los capilares del lecho periungueal, con alteraciones hasta en el 90% de los pacientes, con pérdida de los capilares y algunas dilataciones y/o hemorragias en la EGPvd, y en la ESL predomina la dilatación capilar.

Tratamiento

Inmuno-moduladores

Los esteroides se deben usar en dosis bajas en la fase edematosa. Algunos estudios han mostrado utilidad en combinación con ciclofosfamida para la fibrosis pulmonar en etapas tempranas. Los esteroides se habían relacionado con crisis renal pero en estudios recientes no parece sustentarse.

Para las alteraciones cutáneas el metotrexato y el ácido micofenólico son eficaces, éste último e inhibidores de cinasas (imatinib) y la ciclofosfamida detienen o retrasan la afección pulmonar, para lo que también pudiera haber un lugar para la terapia depletores de linfocitos B (rituximab) e inhibidores de IL-6 (tocilizumab).

Para la hipertensión pulmonar utilizamos inhibidores de endotelina (mayor experiencia a largo plazo con bosentán, con aumento de supervivencia); para fases avanzadas, la mezcla de medicamentos debe de tenerse presente (antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas, estatinas, inhibidores de la ECA o del receptor AT2).

El tratamiento del fenómeno de Raynaud incluye bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, IECA e inhibidores AT2 (losartán). Estos dos últimos de eficacia para crisis renal.

Pronóstico

La supervivencia a 10 años es de 40-60% en EGPvd y algo mayor en la vl.

Manifestaciones esófago-gastrointestinales	
Esófago <ul style="list-style-type: none"> • Dismotilidad • Reflujo gastroesofagico • Esófago de Barrett • Otras 	Intestino grueso <ul style="list-style-type: none"> • Divertículo(boca ancha) • Constipación • Úlcera estercoralis • Magacolon • Perforación • Telangiectasias
Estómago <ul style="list-style-type: none"> • Gastroparesia • Telangiectasias • Infección (Helicobacter pylori) • Gastritis 	Ano-recto <ul style="list-style-type: none"> • ↓ Relajación esfínter interna • ↓ Presión del esfínter anal • Prolapso rectal
Intestino delgado <ul style="list-style-type: none"> • Pseudostruccion intestinal • Sobrecrecimiento bacteriano • Telangiectasias • Pneumatosis intestinal • Divertículos (boca pequeña) 	Hígado <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis biliar primaria • Hepatitis autoinmune • Hepatitis inducida por droga.

Tabla 1.

Manifestaciones pulmonares de la escleroderma		
MANIFESTACIONES CLINICA, LABORATORIO Y GABINETE	HIPERTENSION ATTERIAL PULMONAR	FIBROSIS PULMONAR
Tipo de EGP	Variedad cutánea limitada	Variedad cutánea difusa
Frecuencia	~10-15%	~ 50% ~75% posmorten
Síntomas	Disnea, síncope	Disnea, tos
Signo	2 ruido pulmonar intenso	Estertores crepitante
Pruebas función pulmonar (PFP)	↓ DLco	↓ FVC, ↓ FEV1, ↓ DLco, ↑ FEV1/ FVC, ↓TLC
ANA	ACA (+)	Scl-70 (+)
Tele de tórax	Arteria pulmonar (AP) ↑, cardio-megalía	Normal o imágenes intersticiales de predominio basal
Tomografía de alta resolución	Parénquima normal, AP dilatada	Líneas subpleurales y septales, opacificación en vidrio despulido, quistes subpleurales.
Supervivencia a 5 años	~10% después del diagnóstico de HP	~ 45% desde el diagnóstico con PFP

, FVC= capacidad vital forzada, FEV10 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, TLC= capacidad pulmonar total, DLco= capacidad de difusión del monóxido de carbono, ACA: anticuerpos anticentrómero, Scl-70= anticuerpos anti- topoisomerasa 1.

Tabla 2.

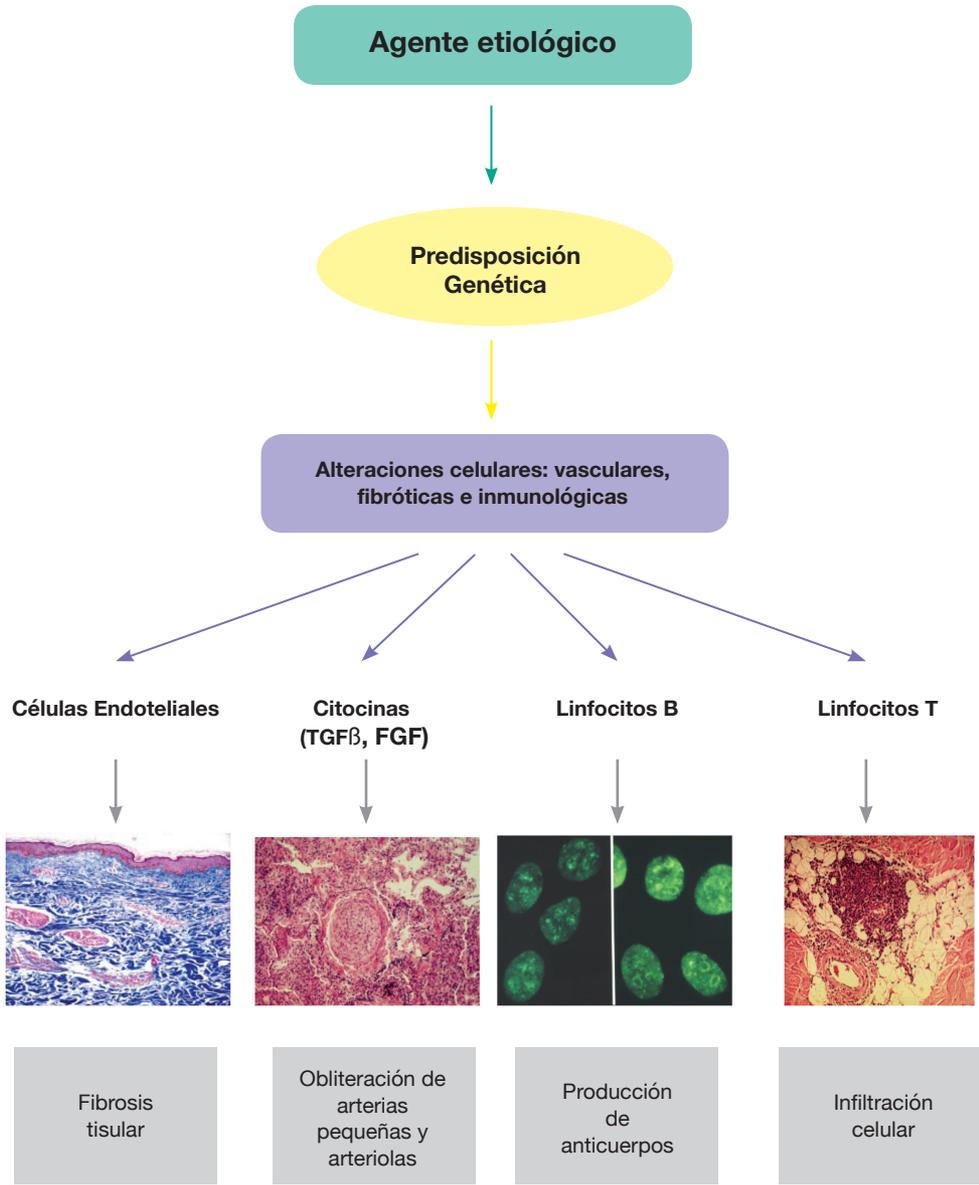


Figura 1.



Figura 2. Endurecimiento de la piel de antebrazo y mano, con úlceras en dorso de dedos y contractura en flexión.

Bibliografía

1. Vera Lastra O. Esclerosis Sistémica. *Med Int Mex*; 2006; 22: 23-245-
2. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2246-55
3. Varga J. Systemic sclerosis. An update. *Bull NYU Hosp JT Dis* 2008; 66:198-202.
4. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis *Dig Dis Sci*. 2008;53:1163-74
5. Santos Navarro RR, Méndez del Monte R, Del Real Calzada C, Vera Lastra OL. Manifestaciones clínicas, endoscópicas y por manometría del aparato digestivo superior en pacientes con esclerosis sistémica. *Rev Med IMSS* 2008; 46:503-510
6. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:861-78
7. Vera Lastra OL, Jara LJ. Alteraciones endocrinas en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2006; 2 supl: S37-41.
8. Vera Lastra OL. Medicamentos en otras enfermedades reumáticas. Parte 1 esclerodermia. En: Robles San Román M, Ventura Ríos L. *Reumamecum 2ª Ed*. Barcelona España, Publicaciones Permanyer; 2009, p. 211-16.
9. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354:2655-66.
10. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 15; 176:1026-34.

11. Liossis S, Bounas A, Andonopoulos A. Mycophenolate Mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006; 45:1005-1008.
12. Píera Velázquez S, Jiménez S. Esclerosis sistémica y patogenia. En: Vera Lastra OL, Jiménez S (ed). *Esclerosis sistémica*. Elsevier, México, 2010, p. 73-94.
13. García Hidalgo L, Vera Lastra O. Esclerosis sistémica y manifestaciones cutáneas. En: Vera Lastra OL, Jiménez S (ed). *Esclerosis sistémica*. Elsevier, México, 2010, p. 257-266.
14. Vera Lastra OL. Esclerosis sistémica y manifestaciones esofagogastrointestinales. En: Vera Lastra OL, Jiménez S (ed). *Esclerosis sistémica*. Elsevier, México, 2010, p. 267-282.
15. Fonseca MC, Denton CP. Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar. En: Vera Lastra OL, Jiménez S (ed). *Esclerosis sistémica*. Elsevier, México, 2010: 311-328.
16. Cruz-Domínguez MP1, Montes-Cortés DH, Olivares-Corichi IM, Vera-Lastra O, Medina G, Jara LJ. Oxidative stress in Mexicans with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2013;33: 2261-7.
17. Vera-Lastra O, Porres-Aguilar M. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: Current diagnostic approach and therapeutic strategies. *World J Rheumatol*. 2012; 2: 12-20

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN ENFERMEDADES DIFUSAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Dr. Arturo Sánchez-Arriaga

Instituto Mexicano del Seguro Social, S.L.P.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un estado patofisiológico y hemodinámico primario (idiopática) o asociado a diversas patologías, como las enfermedades difusas del tejido conectivo (EDTC). La HAP suele ser grave y progresiva, con morbi-mortalidad altas.

De los padecimientos más frecuentemente asociados destacan lupus eritematoso generalizado (LEG), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y escleroderma (EGP).

Definición y clasificación

De acuerdo a la Sociedad Europea de Cardiología, HAP se define como incremento en la presión media de la AP (PAP) > 25mmHg en reposo con presión en cuña de la A capilar (PWP) normal (<15mmHg) evaluado a través de cateterismo cardiaco derecho, con exclusión de enfermedad cardiaca derecha y tromboembolismo pulmonar.

La clasificación de la HAP actual es la de Dana Point, California, 2008 (tabla 1).

Grupo	PAP media	PWP
1. Hipertensión arterial pulmonar <ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopática 1.2. Heredable 1.3. Inducida por drogas o toxinas 1.4. Asociada con <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo 1.4.2. Virus de inmunodeficiencia humana 1.4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Enfermedad cardiaca congénita 1.4.5. Esquistosomiasis 1.4.6. Anemia hemolítica crónica 	> 25mmHg	<15mmHg
1' Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o heman-giomatosis capilar pulmonar	> 25mmHg	<15mmHg
2. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardiaca izquierda <ul style="list-style-type: none"> 2.1. Disfunción sistólica 2.2. Disfunción diastólica 2.3. Enfermedad valvular 	> 25mmHg	>15mmHg

3. Hipertensión arterial pulmonar debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial 3.3. Otra enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4. Enfermedad de la respiración asociada al sueño 3.5. Enfermedades de hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a altas altitudes 3.7. Anormalidades del desarrollo	> 25mmHg	<15mmHg
4. Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica	> 25mmHg	<15mmHg
5. Hipertensión arterial pulmonar con mecanismos no claros y/o multifactoriales	> 25mmHg	<15mmHg

Tabla 1.- Grupos de HAP y la relación con definiciones hemodinámicas. PAP: Presión de la arteria pulmonar; PWP: presión en cuña de la arteria pulmonar. Modificado de Fourth World Congress of Pulmonary Hypertension, Dana Point, California, 2008.

Epidemiología

La prevalencia de HAP asociada a EDTC puede sobre-estimarse a través de ecocardiograma que es del 26 % y a través de cateterismo cardiaco derecho la prevalencia es menor; en diversas series la HAP asociada a EDTC va de 2.8 a 32% (tabla 2).

Patología	Prevalencia de HAP
Escleroderma	8.2%
Lupus eritematoso generalizado	3.34%
Artritis reumatoide	22.3%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	20-25%
Miopatías inflamatorias	20-63%

Tabla 2.- Prevalencia de HAP en EDTC.

Fisiopatogenia

En la EGP, particularmente en el CREST, la causa principal de HAP es vasculopatía obliterativa caracterizada por hiperplasia de la íntima y media, y fibrosis de la adventicia. Estos cambios son consecuencia de disfunción endotelial con sobre expresión de factor de crecimiento transformante beta (TGFβ), endotelina 1 y tromboxano A2, y disminución de producción de óxido nítrico y prostaciclina (figura 1).

En el LEG pudieran participar mecanismos similares a los de la EGP, además de anticuerpos anti- endotelio y antifosfolípidos. En la EMTC, el mecanismo es muy similar al de la EGP.

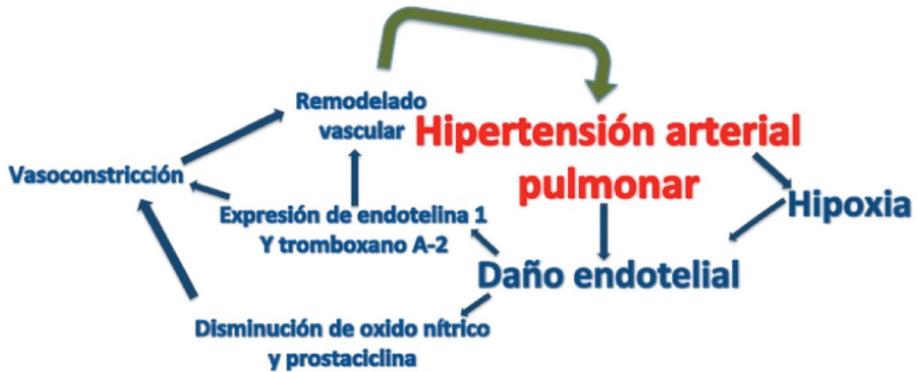


Figura 1.- Fisiopatogenia de hipertensión arterial pulmonar.

Factores de transcripción FoxO1 regulan la proliferación celular en vasos pulmonares, en modelos animales con delección del gen de FoxO1 se asocia a HTP y su reconstitución por paclitaxel o la reconstitución de la actividad transcripcional de FoxO1 restaura proteínas morfogénicas, revierte las alteraciones vasculares y la hipertrofia ventricular, lo que seguramente proporcionará terapias potenciales.

Diagnóstico

La HAP resulta en reto diagnóstico dado la expresión inespecífica, inicialmente con disnea con el ejercicio y fatiga; en forma tardía con datos de insuficiencia cardiaca derecha como lo son edema en miembros inferiores, síncope o angina. Debido a la alta morbi-mortalidad de esta enfermedad, resulta muy importante el diagnóstico y tratamiento tempranos, con ecocardiografía transtorácica estimando la presión sistólica ventricular derecha, equivalente a la presión sistólica de la AP en ausencia de obstrucción del flujo de salida de la pulmonar, por medición de la velocidad del flujo de regurgitación sistólica tricuspídeo. El cateterismo cardíaco, estándar de oro, ratifica el diagnóstico y nos permite medir directamente los cambios hemodinámicos, realizar pruebas de vasoreactividad y respuesta terapéutica (prostaciclina, adenosina u óxido nítrico inhalado).

Tratamiento

La respuesta al tratamiento de la HAP asociada a EDTC es pobre y de menor magnitud que en el caso de la HAP idiopática.

El tratamiento se puede dividir en 2: medidas generales y específicas. Dentro de las medidas generales se encuentran el empleo de oxígeno suplementario en aquellos pacientes con saturaciones de oxígeno menores a 90%; calcio antagonistas para pacientes (<10%) que tuvieron respuesta a vasodilatadores de corta duración (prostaciclina, adenosina y óxido nítrico inhalado) durante el cateterismo cardiaco derecho, y el uso de anticoagulación para la prevención de trombosis in situ. Algunos pacientes pueden presentar síncope con el ejercicio, por lo que se recomienda evitar el ejercicio físico excesivo, pero se sugiere la implementación de programas de rehabilitación cardiopulmonar supervisados.

Dentro de las medidas específicas están las terapias que modifican la vía de los prostanoides (análogos de prostacilinas), la de endotelina (antagonistas de los receptores de endotelina) y del óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiesterasa).

Los análogos de prostacilinas intentan emular las propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas de las prostacilinas. Actualmente se sigue considerando al epoprostenol como el fármaco más efectivo en el tratamiento de estos pacientes, sin embargo continua con la limitante de la forma de administración (intravenosa). Debido a esto han surgido otros fármacos de más fácil administración, como lo son treprostinil subcutáneo, inhalado e intravenoso y el iloprost inhalado. Actualmente se encuentra en fase III el selexipag. Los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan y macitentan) han demostrado mejoría en la capacidad física, hemodinamia pulmonar y clase funcional, así como en supervivencia. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil y vardenafil), mejoran los patrones hemodinámicos y capacidad física, destacan como eventos adversos la cefalea y enrojecimiento. Actualmente se encuentra en fase III el Riociguat que estimula la guanilato ciclasa soluble para formar GMPC.

La alternativa quirúrgica es paliativa (septostomía atrial) o resolutive (trasplante pulmonar).

Pronóstico

La HAP es grave y progresiva, con esperanza de vida de 85% a 1 año y 57% a 5 años. El trasplante pulmonar tiene supervivencia de 45-50% a 5 años.

Bibliografía

1. Nazzareno Galìè, Marius M. Hoeper, Marc Humbert, Adam Torbicki, Jean-Luc Vachiery, Joan Albert Barbera, Maurice Beghetti, et al. "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *European Heart Journal* 2009; 30: 2493–537.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.012. Review.

3. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, and Thomas III J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1519–31.
4. Anupama Shahane. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1655–67.
5. Schreiber BE, Connolly MJ, Coghlan JG. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 425–34.
6. Distler O, Pignone A. Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases—from diagnosis to treatment. *Rheumatology* 2006; 45: iv22–iv25.
7. Roman A, López-Meseguer M, Domingo E. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jul 25. pii: S0025-7753(14)00372-8. doi: 10.1016/j.medcli.2014.03.033. [Epub ahead of print].
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24; 62 (25 Suppl):D34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
9. Savai R, Al-Tamari HM, Sedding D, Kojonazarov B, Muecke C, Teske R, et al. Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension. *Nat Med*. 2014 Nov;20(11):1289-300.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Dr. Mario García Carrasco

Dra. Pamela Soto Santillán

Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,

Hospital General Regional 36, IMSS.

Departamento de Inmunología y Reumatología de la Facultad de Medicina

de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Síndrome de Sjögren primario (SSp)

Es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta característicamente glándulas exocrinas como salivales y lagrimales, con xerostomía y xeroftalmia; también hay participación extraglandular con presencia de linfadenopatía, poliartritis no erosiva, enfermedad intersticial pulmonar, enfermedad renal intersticial, hematológica, polineuropatía periférica, etc.

La prevalencia va de 0.01 y 0.1% de la población, afecta más a mujeres de mediana edad, con relación de 9 a 1 respecto a hombres.

En el SSp no hay evidencia de otra enfermedad (particularmente autoinmune). El secundario (SSs) habitualmente se asocia a artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y menos frecuente a escleroderma.

Etiología

La etiología del SSp es desconocida, con cierta susceptibilidad genética, participación autoinmune y factores hormonales (figura 1).

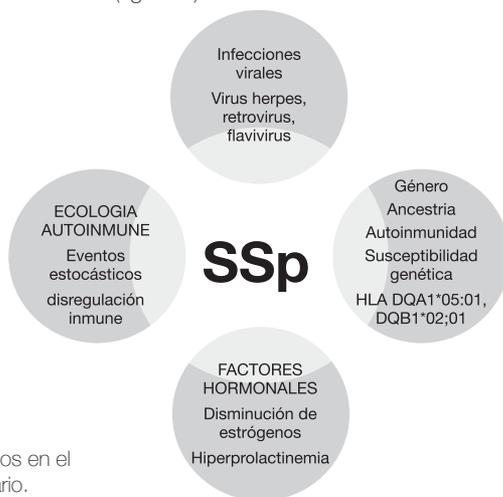


Figura 1. Factores implicados en el síndrome de Sjögren primario.

Manifestaciones clínicas del SSp

Afectación glandular

La xerostomía o sequedad oral es muy frecuente, con necesidad imperiosa de ingesta de líquidos, puede acompañarse de odinofagia y disfagia. Menos común son la disgeusia y pérdida de olfato. La disminución o ausencia de saliva se relaciona a infecciones orales que incluyen caries y candidiasis. El aumento de volumen parotídeo es característico, observado en 25% a 50% de los pacientes habitualmente bilateral aunque de mayor presentación clínicamente evidente como unilateral.

La xeroftalmía correlaciona con la queratoconjuntivitis seca, que ocurre en >90% y es la manifestación más frecuente, con expresión de incapacidad de producir lágrimas al llorar, escozor y sensación de “arenillas”. Otros síntomas atribuibles a la sequedad de mucosas son sequedad nasal, epistaxis o tos irritativa, sequedad cutánea (xerosis) ante la pobre producción de sudor por infiltración de las glándulas écrinas, sequedad faríngea y vulvovaginal (prurito y dispareunia).

Afectación extraglandular

La disfunción y atrofia de las glándulas mucosas del tracto traqueobronquial origina disminución de la secreción, aumento de viscosidad y defectos en el aclaramiento mucociliar, con formación de tapones de moco bronquiales, disminución del surfactante alveolar con producción de atelectasias y sobreinfecciones. Hay infiltrados linfocitarios relacionados a bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonía linfocítica, menos común son la presencia de fibrosis pulmonar hasta en 8%, linfoma (sin o con granulomatosis linfomatoide), hipertensión pulmonar y amiloidosis. La afección pleural sugiere SSp.

Las pruebas de función respiratoria acompañan al SSp en 30-50% incluyen disminución en difusión de CO en etapas tempranas de la EPI.

La afectación cardíaca en el SSp es poco frecuente, mediante ecocardiografía el derrame pericárdico se detecta en 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica.

El fenómeno de Raynaud se observa hasta en la quinta parte de los pacientes, rara vez con secuelas vasculares relevantes.

La vasculitis ocurre en un 13-30%, la de pequeños vasos afecta órganos periféricos principalmente piel (nervios y músculo) y se caracteriza histológicamente por infiltrado neutrofílico o linfocítico; la de medianos vasos suele afectar órganos internos e histológicamente corresponde a vasculitis necrotizante tipo poliarteritis nodosa.

La disfagia acompaña al 30% de los pacientes, también es característica la gastritis atrófica crónica; la afectación intestinal no ha sido bien definida, casi 50% tienen insuficiencia pan-

creática exocrina, el 20% presentan hepatopatía de la que la hepatomegalia y la elevación de transaminasas son los hallazgos más frecuentes; hay que descartar la infección por virus C de hepatitis, que afecta a 10% de los pacientes con SSp. Reconocemos la asociación de cirrosis biliar primaria e infección de virus C de hepatitis con SS.

La principal alteración renal es la acidosis tubular renal distal o tipo I, que se observa en 25% y menos frecuente la afectación tubular proximal; es asintomática en 30% (acidosis hiperclorémica, hipokalemia y nefrocalcinosis). Es rara la glomerulonefritis por complejos inmunes.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se presenta asociada en 20-25%, las lesiones focales se asocian a déficit motor o sensitivo y las difusas a alteraciones cognitivas, meningitis aséptica, encefalopatía o demencia progresiva. El SSP puede presentarse con cuadro neurológico indistinguible de la esclerosis múltiple, que incluye a la neuromielitis óptica, lesiones características identificables en MRI y bandas oligoclonales en el LCR. La neuropatía periférica ocurre en 10-45% que incluye a polineuropatía sensitivo-motora y neuralgia del trigémino, entre otras.

La tiroiditis de Hashimoto se encuentra asociada con frecuencia al SSp y el 50% de los pacientes pueden detectarse anticuerpos antitiroglobulina o frente a la fracción microsomal del tiroides. Puede haber hipotiroidismo hipofisiario e hipotalámico.

La poliartritis no erosiva acompaña al SSp en 35-55%, poliartralgias difusas 27-38% y oligoartritis persistente en 15%; las rodillas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, son las más comúnmente involucradas, pueden anteceder a otras manifestaciones. La afección muscular oscila de 0-9%, las mialgias son el síntoma más frecuente.

La afectación cutánea es común y diversa, desde asintomática y sequedad de grado variable, hasta eritema anular, síndrome de Sweet, eritema nodoso y vasculitis.

La afección hematológica es común, la anemia ocurre en 25-40%, leucopenia 30%, eosinofilia 25% y puede haber elevación de la velocidad de sedimentación globular. Se han descrito anemia hemolítica, mielodisplasia, anemia aplásica o púrpura trombocitopénica autoinmune. La hipergammaglobulinemia que presentan más de la mitad de pacientes es policlonal; hay adenopatías y esplenomegalia. El Linfoma de céls. B ocurre en 5-10% y es más común cuando hay formación de folículos linfoides en glándulas salivales, así como en persistencia de crecimiento parotídeo, hepato-espleno y adenomegalias, hipocomplementemia y anti-Ro/La. Puede haber crioglobulinemia.

Otros biomarcadores son factor reumatoide, anticuerpos antinucleares que poseen con baja sensibilidad pero con valor predictivo positivo, los anti-Ro y anti-La son positivos en 50-70%. La biopsia de glándula salival muestra la sialadenitis focal linfocítica; el gammagrama suele ser útil.

Cuadro 1. Criterios Clasificatorios del SSp (2013)

Criterios	Criterios del Grupo de Consenso Europeo-Americano (AECG)	Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)
1. Síntomas oculares	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 meses • Sensación de cuerpo extraño • Uso de lágrimas $\geq 3/d$ 	
2. Síntomas orales	<ul style="list-style-type: none"> • Xerostomía ≥ 3 meses • Inflamación recurrente o persistente de gl. salivales • Líquidos abundantes con las comidas 	
3. Signos oculares:	Al menos un resultado positivo: <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Schirmer (≤ 5mm en 5 min). • Rosa de bengala (≥ 4 puntos) 	Queratoconjuntivitis sicca con ≥ 3 puntos.
4. Histopatología	Gl. salival: sialoadenitis linfocítica, con puntaje >1	Glándula salival de labio.
5. Involucro de glándulas salivales	Resultado positivo: <ul style="list-style-type: none"> • Flujo de saliva basal (≤ 1.5ml en 15 min) • Sialografía parotídea con sialectasias difusas sin obstrucción de conductos. • Gammagrafía salival con disminución en la captación o retraso en excreción 	
6. Autoanticuerpos	Anti Ro/La	Anti Ro/La, o FR +, ANA $\geq 1:320$
Clasificación	La presencia de 4 a 6 ítems es diagnóstico de SSp, con serología o histopatología positivas La presencia de 3 ó 4 criterios objetivos (3,4,5,6)	Diagnóstico de SSp con al menos 2 criterios objetivos.
	Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> • Historia de radiación de cuello • Infección HCV • SIDA • Sarcoidosis • Linfoma pre-existente • Enfermedad injerto contra huésped • Uso de drogas anticolinérgicas 	Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> • Historia de radiación de cuello • Infección HCV • SIDA • Sarcoidosis • Amiloidosis • IgG4-RD

HCV: virus de hepatitis C.

IgG4-RD: enfermedad relacionada a IgG4.

Debemos hacer diagnóstico diferencial para manifestaciones clínicas y paraclínicas del SS.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial

XEROSTOMIA	XEROFTALMIA	HIPERTROFIA PAROTIDEA BILATERAL
Anticolinérgicos	Conjuntivitis alérgica	Infecciones virales Parotiditis Gripe Mononucleosis VIH Citomegalovirus
Simpaticomiméticos	Blefaritis	Sarcoidosis
Benzodiazepinas	Fármacos	Amiloidosis
Inhibidores de la recaptura de serotonina	Quemaduras	Cirrosis hepática. Sd. metabólico, DM.
Antidepresivos tricíclicos	Trastornos funcionales de las glándulas lagrimales/función parpebral	Pancreatitis crónica
Antihistamínicos	Traumatismos	Acromegalia
Nicotina	Anomalías del parpadeo	Hipogonadismo
Opiodes	Cicatrices palpebrales	
Alfa 2 agonistas		
Beta 2 bloqueadores		
Diuréticos		
Diabetes mellitus, infecciones virales crónicas (HCV, HBV)		

Actualmente se cuentan con herramientas que permiten evaluar la actividad de la enfermedad y las manifestaciones sistémicas como el ESSDAI que incluye la evaluación de 12 dominios de afectación órgano-específica. Además existe el instrumento ESSPRI que nos permite conocer la percepción de los síntomas como sequedad, dolor en las extremidades y fatiga del 0 al 100.

Abordaje terapéutico

El tratamiento para el SSp se puede dividir en medidas generales, medicamentos tópicos y medicamentos sistémicos. Se recomienda beber abundante agua durante el día, mantener una salud bucal adecuada con revisiones periódicas de los órganos dentarios y encías. Los

sustitutos de saliva reducen los síntomas pero no modifican el flujo salival. Las lágrimas artificiales se utilizan frecuentemente para la xeroftalmia.

La ciclosporina A fue aprobada por la FDA en 2002 el régimen recomendado es de 0.05% dos veces al día como beneficio principal disminuye los puntajes de la prueba de Schirmer y en ocasiones los síntomas oculares.

Para aquellos pacientes con función glandular residual, la estimulación del flujo salival es el tratamiento de elección, con goma de mascar y caramelos libres de azúcar. La estimulación salival con secretagogos farmacológicos como mucolíticos (bromhexina o N- acetilcisteína) pueden ser de utilidad. La pilocarpina a dosis de 5-7.5mg cada 6 horas mejora la sequedad oral, ocular, nasal, vaginal y cutánea, e incrementa los niveles de flujo salival, aunque se asocia a poliaquiuria y sudoración.

Los pacientes que presentan afectación musculoesquelética, fatiga, debilidad, la recomendación es realizar diagnóstico diferencial con hipotiroidismo, neoplasia, depresión y fibromialgia. El manejo de la afectación de acuerdo al daño órgano-específico contempla el uso de corticoesteroides, inmunomoduladores y en algunos casos considerar la terapia depletores de linfocitos B. Ante vasculitis crioglobulinémica con afectación de órganos vitales debemos emplear pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida sin o con plasmaféresis; rituximab es eficaz.

Caso clínico

Paciente femenino de 56 años de edad, que acude por presentar linfadenopatía dolorosa en ambas glándulas submaxilares, desde 9 meses previos cursa con xeroftalmia, xerostomía, disfagia a sólidos, pérdida de peso de no cuantificada y anorexia. A la exploración: afebril, datos de síndrome seco con enfermedad periodontal, artritis de metacarpofalángicas y negó Raynaud o telangiectasias. Se realizó radiografía de tórax que fue normal; PPD negativo. TAC que evidenció aumento de volumen de glándulas submaxilares; se realiza biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula submaxilar izquierda que mostró infiltración linfocítica, sin células malignas, tinciones y cultivos de Gram y BAAR negativos. La biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, azoados y electrolitos séricos y urinarios, normales. Serología para VEB, CMV, HCV, HBV, HIV, igualmente negativa. Determinación de DNA, C3, C4 y CH50 negativos, pero factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-Ro, positivos.

1. ¿Cuál es su sospecha clínica de esta paciente?
 - a) *Síndrome de Sjögren*
 - b) *Artritis reumatoide*
 - c) *Lupus Eritematoso Sistémico*
 - d) *Proceso neoplásico*
 - e) *Infección por VHC*
2. ¿Cuáles serían sus siguientes estudios a realizar en este paciente?
 - a) *MRI*

- b) *Ecografía*
 - c) *Biopsia de aspiración con aguja fina*
 - d) *Gammagrafía salival, sialometría, prueba de Schirmer*
 - e) *Anticuerpos anti-CCP*
3. Señale la patología que no se asocia a crecimiento glandular parotídeo:
- a) *Enfermedades granulomatosas (Tb, sarcoidosis)*
 - b) *Infecciones piogénicas*
 - c) *Mononucleosis infecciosa*
 - d) *Diabetes, dislipidemia, cirrosis, obesidad.*
 - e) *Linfoma MALT*

Bibliografía recomendada

- Cornec D, Jamin C, Pers J.O. Sjögren's syndrome: Where do we stand, and where shall we go?. *J Autoimmun.* 2014;51:109-14
- Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev.* 2012 ;11(4):281-7.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ.* 2012;14;344:e3821
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 ;81(4):270-80
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Síndrome de Sjogren (Primera Edición) Masson; 2003.
- Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, Stone DU, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73(1):31-8
- Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun.* 2014 Jun;51:75-80
- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1103-9

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE VASCULITIS

Dr. Nader Khalidi

*Associate Professor, Division of Rheumatology, Department of Medicine,
Staff Rheumatologist St. Joseph's Healthcare Hamilton*

Dr. Hilda Ernestina Esparza Holguín

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y
Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Proceso clínico-patológico de expresión variable de acuerdo a la afección inflamatoria del vaso y órgano u órganos afectados. Se consideran primarias o secundarias a padecimientos infecciosos, medicamentos, drogas ilícitas y a otras enfermedades autoinmunes y neoplásicas, entre otras. (Figura 1 y tabla 1).

Vasculitis de grandes vasos
Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes
Vasculitis de medianos vasos
Poliarteritis nodosa Enfermedad Kawasaki
Vasculitis de pequeños vasos
Vasculitis asociadas a anticuerpos con citoplasma de neutrófilos (ANCA) Polianginitis microscópica Poliangeitis con granulomatosis Poliangeitis granulomatosa con eosinofilia Vasculitis por complejos inmunes Enfermedad anti-membrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis por IgA Vasculitis urticariana hipocomplementémica (anti-C1q)
Vasculitis de vasos de tamaño variable
Enfermedad Behcet Síndrome de Cogan
Vasculitis de un solo órgano
Angitis cutánea leucocitoclástica Arteritis cutánea Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada Otras

Vasculitis asociada a enfermedades sistémicas
Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide
Vasculitis sarcoide
Otras
Vasculitis asociada a probable etiología
Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de hepatitis C
Vasculitis asociada a virus de hepatitis B
Aortitis asociada a sífilis
Vasculitis asociada a drogas-complejos inmunes
Vasculitis asociada a cáncer
Otras

Tabla1. Nomenclatura de vasculitis adaptados por la Conferencia consenso Internacional de Chapel Hill

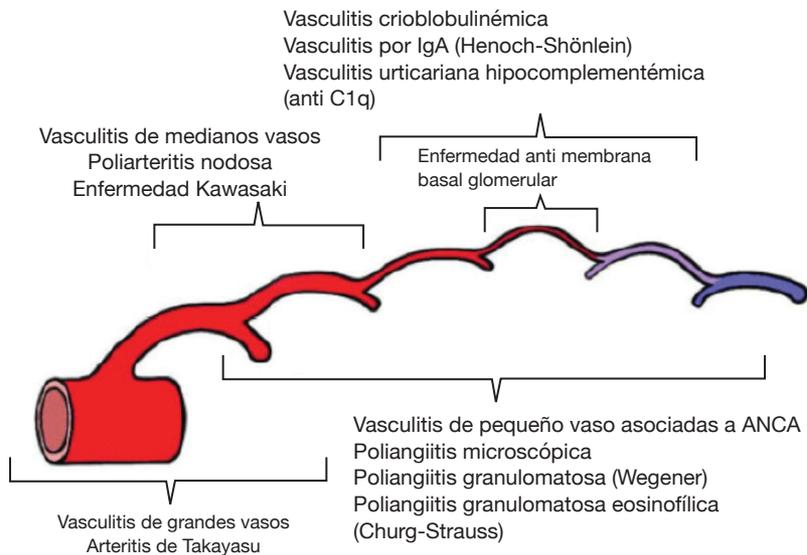


Figura 1. Distribución de vasculitis primarias según el tamaño del vaso afectado

Manifestaciones clínicas

A través de historia clínica completa, detectamos la presencia de síntomas generales son característicos de inflamación sistémica tales como fatiga, mialgias, artralgias, fiebre, pérdida de peso, aunque comunes, son inespecíficos pero debemos de considerar a las vasculitis en ausencia de causa que los explique. Como mencionamos, las expresión clínica depende del

vaso y órgano afectado, y debemos de considerar vasculitis ante dermatosis (máculo-pápular, úlceras, ampulas, nódulos), afección cerebral (focalización, crisis convulsivas, psicosis, paquimeningitis), sistema nervioso periférico (neuropatía de grado variable, mononeuritis múltiple) ocular (proptosis, alteraciones visuales, escleritis, uveítis, disminución de visión), pulmonar (disnea, insuficiencia respiratoria, hemorragia pulmonar, nódulos e imágenes intersticiales o alveolares), oídos, nariz y garganta (disminución de audición, aumento de volumen nasal, secreción nasofaríngea), cardiovascular (insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, síndromes isquémicos), gastrointestinal (hematoquezia, dolor por insuficiencia mesentérica, pancreatitis, colecistitis, apendicitis), genitourinario (orquitis, epididimitis, ooforitis), etc.

Existen ciertas manifestaciones clínicas que orientan hacia el diagnóstico específico. En **arteritis de Takayasu** pueden tener una progresión asintomática o manifestaciones como: cefalea, dolor torácico, carotidinia, claudicación de extremidades, angina abdominal y cardíaca, falla cardíaca, disnea, síntomas secundarios a crecimiento aneurisma: disección, ataque isquémico transitorio o ictus. 2 La **Arteritis de células gigantes** se caracteriza por alteraciones isquémicas visuales y neurológicas, se acompaña en el 50% de polimialgia reumática (dolor en cintura pélvica y escapular).

Poliarteritis nodosa (PAN) puede tener inicio agudo y grave. El sistema nervioso periférico y piel son los más afectados, la mononeuritis múltiple es característica; así como en piel: púrpura, lesiones livedoides, nódulos subcutáneos, úlceras necróticas. Es frecuente hipertensión secundaria. Otras manifestaciones: dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, hemorragia digestiva, úlceras, orquitis/epididimitis, oftalmológicas, cardíacas y pleuritis. Cuando se asocia a virus B de hepatitis es más frecuente neuropatía periférica e hipertensión y menos las manifestaciones cutáneas en comparación a PAN clásica no asociada a HBV.

Enfermedad de Kawasaki se presenta con fiebre (>39°C duración de 11 días a 3 semanas) por 5 días o más, continúa y constante, conjuntivitis, eritema oral y acral (palmoplantar), descamación perineal durante la fase aguda, descamación periungueal en dedos o pies en la fase subaguda (semana 2 a 3); la linfadenopatía es característica ("Síndrome adenolinfomucocutáneo") Inflamación y costra en sitio de inyección reciente de la BCG.

Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo incluyen a la **poliangeitis granulomatosa** la mayoría (90%) con afección de vías aéreas superiores, inferiores o ambas; síntomas óticos (75%) con sordera neuroconductiva; las membrana nasal en empedrado o ulcerada, perforación septal, y puede haber estenosis subglótica. La afección pulmonar (85%) es diversa (imágenes alveolares, hemorragia pulmonar, nódulos sin o con cavitación). La TAC es muy útil, ratifica la afección nasal, sinusal, traqueo-bronquial o pulmonar. La glomerulonefritis necrosante focal con proliferación extracapilar es característica (80%), con depósitos pauci-inmunes; puede presentarse como insuficiencia renal rápidamente progresiva. Estructuras oculares se afectan en el 52% (escleritis/epiescleritis o enfermedad de la órbita), hasta 46% cursan con lesiones cutáneas. Es rara la presencia de pericarditis y vasculitis cerebral. La **poliangeitis microscópica** involucra un solo órgano en el 85%, aproximadamente 82% con glomerulonefritis, otra manifestación particularmente importante es la hemorragia pulmonar.

Poliangeitis granulomatosa con eosinofilia tiene tres fases durante su evolución, la primer fase de pródromo se caracteriza por asma asociada a rinitis alérgica con o sin poliposis nasal, la fase eosinofílica y la vasculítica en múltiples órganos incluyendo nervios (mononeuritis múltiple 72%), pulmón, corazón (miocarditis, pericarditis, endocarditis, valvulitis, vasculitis coronaria), gastrointestinal y riñón.

Laboratorio

Los reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) se encuentra elevados en la mayoría de los pacientes, es característico la leucocitosis, anemia normocítica normocrómica y trombocitosis. En ocasiones (hasta en 20%) estos biomarcadores son normales.

Tipo Vasculitis	Edad	Manifestaciones	Paraclínicos
Arteritis de células gigantes	Mayores 50 años, 65-75% femeninos, caucásicos	Isquémicas visuales y neurológicas, generales, asociación con polimialgia reumática	VSG muy elevada, USG doppler de arterias temporales, imagenología vascular de cabeza, cuello y tronco. Biopsia de arteria temporal identifica 85 a 95% de los casos
Arteritis de Takayasu	10 y 40 años, femenino, mayor prevalencia en Asia, se asocia a HLA-Bw52 y HLA-B39.2	Síntomas sistémicos al inicio, pulsos periféricos están débiles o ausentes, hipertensión de recién inicio, presión arterial asimétrica en las extremidades. Soplos vasculares y dolor a la palpación en arterias superficiales, soplo de ingurgitación aórtica	Angiografía con resonancia magnética o angiografía tomografía computada del arco aórtico y sus mayores ramas
Poliarteritis nodosa	Pico 5ta y 6ta década,	Inespecíficas, neuropatía periférica, dolor testicular, ausencia de glomerulonefritis, sistémica o un órgano (la mayoría cutánea)	Serología para VHB, VHC, VIH. ANCA son negativos
Enfermedad de Kawasaki	6 meses a 5 años	Adenomegalias, fiebre, descamación mucosas, afección cardíaca	Trombocitosis, dislipidemia, ecocardiograma, imagen coronaria

<p>Poliangeitis granulomatosa (PAG)</p>	<p>Adultos</p>	<p>Sinusitis de repetición, estenosis subglótica, afectación vías aéreas superiores y ótica. Afectación ocular en más 30%</p>	<p>c-ANCA-PR3 positivos 80-95%, p-ANCA-MPO 5%, ANCA (-) 0-20%, infiltrados nodulares pulmonares, cavitación única o múltiples, infiltrados en vidrio despulido bilateral (hemorragia pulmonar, biopsia: necrosis, granulomas, vasculitis. Oído nariz garganta rendimiento 20% (depende sitio, lesiones en parche Glomerulonefritis focal, segmentaria, semilunas, pauciinmune</p>
<p>Poliangeitis microscópica</p>	<p>Adultos</p>	<p>Afección renal, neurológica, cutánea</p>	<p>p-ANCA-MPO positivos en 40-80% ANCA (-) 0-20%, Hemorragia alveolar, biopsia: Riñón: igual que PAG Pulmón: capilaritis, ausencia de depósitos de complejos inmunes</p>
<p>Poliangeitis granulomatosa con eosinofilia</p>	<p>adultos</p>	<p>Asma, afección pulmonar, gastrointestinal, cutánea, cardiaca</p>	<p>p-ANCA-MPO 40%, PR3 en 35% ANCA (-) 60%, biopsia pulmón: inflamación granulomatosa, infiltrado eosinofílico, vasculitis Piel, nervios, gastrointestinal: eosinofilia Riñón: igual a PAG</p>
<p>Vasculitis crioglobulinémica</p>	<p>Adultos</p>	<p>Inespecíficos, púrpura, úlceras en pie, (miembros pélvicos), artralgias, debilidad, neuropatía periférica</p>	<p>Crioglobulinas en suero (dos determinaciones con 12 semanas de separación), frecuente asociación con hepatitis C,FR (positivo 70%), complemento bajo, negativo: ANCA, ANCA, anticuerpos anticardiolipina</p>
<p>Púrpura de Henoch Schönlein (Vasculitis por IgA)</p>	<p>Más común en pediátricos</p>	<p>Antecedente de infección de vías aéreas superiores, púrpura palpable (extremidades inferiores y glúteos), atralgia/artritis, angina intestinal</p>	<p>Hematuria, proteinuria, elevación niveles IgA, negativos ANA, ANCA, FR, biopsia depósitos IgA</p>

Tratamiento

Casi todas las vasculitis primarias responden rápidamente a glucocorticoides (GC), a dosis de 1 mg/kg/d de prednisona (pdn) y en caso de pobre respuesta, habrá que reconsiderar el diagnóstico. El tratamiento de vasculitis secundarias debiera de tratarse inicialmente la enfermedad subyacente (por ejemplo en caso de infección por virus B y C de hepatitis, sífilis, HIV, cánceres y que se eviten drogas ilícitas potencialmente implicadas. Aún en esos casos el empleo de GC es eficaz).

Vasculitis de grandes vasos (VGV) (ACG y AT)

Los GC son los únicos medicamentos útiles para todos los casos de VGV. La Pdn a dosis de 1 mg/kg/d se mantiene durante 1 mes y luego se disminuye 5 mg/semana hasta 10 mg/d. En caso de síntomas visuales en la ACG debemos considerar las dosis altas de mPdn 500-1000mg iv/d por 3 días. La duración de Pdn pudiera mantenerse por 1-2 años en dosis bajas (5-10 mg) .

Otros agentes que resultan de utilidad incluyen metotrexato (Mtx) (siempre que haya adecuada función renal), leflunomida (Lfn), azatioprina (Aza), micofenolato (Mmf) y ciclofosfamida (Cfm), además de agentes biológicos como infliximab, tocilizumab y abatacept; éstos en particular para casos refractarios.

Poliarteritis nodosa (PAN)

Pdn 1 mg/kg/d es la terapia indicada para PAN. Otros agentes deben considerarse especialmente si el puntaje de los 5 factores es alto (insuficiencia renal con Cr >140, proteinuria >1g/d, afección de SNC , cardiomiopatía o afección GI grave (hemorragia/infarto/pancreatitis) tales como Mtx, Lfn, Aza, Mmf y Cfm.

Vasculitis asociada a ANCA (PAG, PAM y PAGE)

Los GC son la piedra angular a dosis equivalentes a las mencionadas para Pdn y en caso de gravedad extrema, mPDN como se mencionó anteriormente.

Resulta indispensable el añadir otro medicamento para inducción de remisión en particular en pacientes con manifestaciones orgánicas mayores, que puede ser Cfm 500 – 1000 mg iv cada 2 a 4 semanas o rituximab (terapia depletores de linfocitos B) de 500 a 1000 mg en dos ocasiones separadas por 15 días (se puede evaluar la disminución de CD19 <5%). La plasmáferesis puede considerarse particularmente en glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o hemorragia pulmonar (Síndrome neumo-renal). Para enfermedad no grave pudiéramos tener presente Mtx como agente inductor de remisión.

Posterior a alcanzar remisión, requerimos el considerar terapia de mantenimiento con Mtx 12.5 a 17.5 mg/semana (en caso de adecuada función renal), Aza 2 mg/kg/d, Mmf 2 g/d o Lfn 20-30 mg/d, terapia que probablemente debiera mantenerse por >2 años.

Las recaídas son frecuentes, en particular en PAG, lo que se debe de vigilar estrechamente no sólo con evidencia clínica, también con biomarcadores como c-ANCA o a través de reac-

tantes de fase aguda como PCR, además de pruebas de laboratorio de rutina que incluyen biometría hemática completa y creatinina, entre otras.

Hay estudios que evalúan la eficacia de rituximab como terapia de mantenimiento vs Aza (RITAZAREM); el belimumab (monoclonal IgG1 contra factor activador de linfocitos B) está siendo probado como adicional a terapia de mantenimiento (BREVAS) así como abatacept (inmunomodulador para disminuir co-estimulación secundaria de linfocito T) para mantenimiento de remisión en enfermedad no grave (ABROGATE)

Crioglobulinemia

Al igual que para otras vasculitis sistémicas debe de utilizarse Pdn 1 mg/kg/d para manifestaciones graves cutáneas, mononeuritis múltiple y afección renal; el rituximab ha sido ampliamente empleado y resulta muy eficaz (80%). Sofusbuvir parece ser una excelente opción para el manejo de la infección y expresión clínica de HCV pero es muy caro.

Bibliografía

1. Jennette J.C, Falk R. J., Bacon P.A., Basu M. C, Ferrario F, Flores-Suárez F, et al, 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference Nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum*, Vol 65, 1, January 2013, pp 1-11, doi 10.1002/art-37715.
2. Chatterjee S, Flamm S, Tan C, Rodríguez E, Clinical diagnosis and management of large vessel vasculitis: Takayasu arteritis, *Curr Cardiol Rep* 2014, 16:499, doi 10.1007/s1886-014-0499-y
3. Weyand C, Goronzy J, Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica, *N Engl J Med* 2014; 371:50-7. Doi:10.1056/NEJMcp1214825
4. Yang Y, Yu H, Chiang B, The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review, *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 355-358
5. Hernández J, Alba M, Prieto S, Cid M, Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmunity* 48-49, 2014, 84-89
6. Langford C, Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis, *Cleve Clin J Med*. 2012, 19, suppl 3:S3-7. Doi:10.3949/ccjm.79.s3.01
7. Damoiseaux J, The Diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome, *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 359-62.
8. Kallenberg Cees. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis, *Nat Rev. Rheumatol*. 10, 2014, 484-93

VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Andy Abril MD.

Chair, División de Reumatología. Director del Fellowship en Reumatología. Clínica Mayo Jacksonville, FL.

De acuerdo a la clasificación de Chapel Hill, hay dos tipos predominantes de vasculitis de grandes vasos, la arteritis de Takayasu y la de células gigantes o temporal. Estas entidades tienen similitudes clínicas y patológicas pero algunas diferencias permiten su diagnóstico específico. Ambas entidades pueden comprometer vasos grandes, como la aorta, y también hay compromiso de vasos de mediano calibre como arterias temporales y braquiales; cursan con síntomas generales: fiebre, pérdida de peso y malestar general.

Arteritis de células gigantes (Arteritis temporal)

La arteritis de células gigantes (ACG) descrita inicialmente por Horton en 1932, predomina en caucásicos, se manifiesta a edad avanzada, con promedio a los 72 años y rara vez ocurre en menores de 50. Con tendencia a afectar las arterias temporales superficiales, pero también las arterias vertebrales, carótidas externas, oftálmicas y ciliares posteriores; respeta generalmente las intracraneales. La aorta y sus brazos se afectan comúnmente, que se ratifica por tomografía por emisión de positrones (PET) y angiografía por resonancia magnética (MRA) en >50% de los pacientes, y es más frecuente la afección de miembros superiores (subclavias y braquiales) que de miembros inferiores.

Factores genéticos y ambientales participan en el desarrollo de la enfermedad; el proceso se inicia con activación de las células dendríticas en la pared arterial, las que reclutan y activan macrófagos y linfocitos-T para formar granulomas. Reconocemos dos vías protagónicas inmunopatogénicas: la de IL-12 y linfocitos T reguladores Th1–interferon- γ , y la IL-6–Treg Th17 e IL-21. Estas citocinas pro-inflamatorias activan células inflamatorias, fibroblastos, células endoteliales y de músculo liso, que explican la hiperplasia y obstrucción vasculares.

Cuadro clínico

Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, malestar general, fatiga, pérdida de peso, anorexia y diaforesis. Los síntomas isquémicos incluyen la cefalea temporal, claudicación mandibular, hipersensibilidad del cuero cabelludo y pérdida repentina de la visión. El compromiso ocular ocurre en 30% de los pacientes, y 15% quedan con amaurosis; la amaurosis fugaz es heraldo de pérdida irreversible de la visión por la isquemia del nervio óptico casi siempre ocasionada por oclusión de las arterias ciliares posteriores. Menos frecuente es el ataque isquémico transitorio. La isquemia cardiaca e infartos son poco frecuentes. Las manifestaciones clínicas de afección de grandes vasos ocurre en 27%, aneurismas aórticos o disección en 18%, compromiso de miembros superiores 10-15%.

La ACG puede presentarse sólo con síntomas generales y elevación de reactantes de fase aguda sin manifestaciones de afección craneal.

La polimialgia reumática acompaña a la ACG en 40-60% de los pacientes, e igualmente, el 16-21% de los pacientes con PMR pueden desarrollar arteritis de células gigantes durante el curso de la enfermedad.

Exámenes de laboratorio y gabinete: No existen pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de ACG. Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) están elevadas en la mayoría de los casos, usualmente a niveles muy altos y son útiles para el seguimiento de recaída y respuesta terapéutica.

El diagnóstico se ratifica por biopsia de la arteria temporal superficial con hallazgos característicos de infiltrados inflamatorios y células gigantes. Se recomienda la biopsia inicial de la arteria más sintomática (dolor, tortuosidad-endurecimiento), sin embargo algunas veces se requiere biopsia bilateral, preferentemente de >2 cm. La biopsia de arteria temporal tiene sensibilidad del 70-90%.

El ultrasonido en manos expertas tiene sensibilidad similar para diagnóstico como el histológico; puede evaluar otras arterias (axilares y braquiales) en las que podemos observar los hallazgos sugerentes como el signo del “halo” (área hipo-ecoica alrededor del vaso sanguíneo debido a inflamación).

Otros estudios de imagen muy útiles son MRA, angio TAC, gamagrafía por emisión de positrones (PET) y angiografía convencional.

Tratamiento

Los glucocorticoides han sido la piedra angular en el tratamiento de ACG, probablemente en parte por el bloqueo eficaz de IL-6. La dosis inicial es pdn 1 mg /kg, cuando hay signos de isquemia ocular, podemos administrar dosis mayores hasta ig/d de mPDN i.v. por 3 días para continuar con dosis oral.

Otros agentes como infliximab, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate pueden ser eficaces. Las guías de tratamiento de la liga europea contra el reumatismo (EULAR) recomiendan el uso de metotrexato adicionalmente. Tocilizumab, monoclonal contra IL-6, es una alternativa; actualmente se lleva estudio doble ciego controlado para ratificar su eficacia.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu (AT), descrita en 1908 por Mikito Takayasu, profesor de oftalmología quien describió una niña y otros casos con afección de retina y ausencia de pulsos en miembros superiores.

La afección de aorta es más prevalente en Asia y Sudamérica y la abdominal en Israel y el Medio Oriente, probablemente relacionado a diferencias genéticas (HLA diferentes). Es rara,

con 3 casos /millón/año, predomina en adultos jóvenes particularmente en mujeres. Es una panarteritis secundaria a proceso inmunológico dirigido contra componentes de la arteria, especialmente vasa vasorum. La inflamación comienza en la adventicia, los infiltrados consisten en linfocitos T cooperadores y citotóxicos, células NK, macrófagos y células gigantes con reacción granulomatosa, similar a la ACG.

Cuadro clínico

Los síntomas en AT, son secundarios a inflamación sistémica y oclusión vascular, con síntomas constitucionales: fatiga y febrícula, además pueden asociarse artralgias, dolor abdominal y diarrea. Claudicación de las extremidades superiores, dolor cervical, carotodinia, dolor mandibular y torácico son frecuentes debido al compromiso de la aorta torácica y sus brazos principales (subclavias, axilares y braquiales); en afección de aorta abdominal y sus brazos: claudicación de miembros inferiores, dolor abdominal, dolor lumbar e hipertensión, como consecuencia de afección de las arterias renales. Menos común es la presentación de angina miocárdica. Suele haber afección asintomática de las pulmonares, rara vez hay disnea por trombosis o hipertensión pulmonar.

Al examen físico, encontramos disminución o ausencia de pulsos periféricos uni o bilaterales, especialmente radiales; el desarrollo de circulación colateral explica la ausencia de expresión clínica de isquemia; hay soplos vasculares en arterias afectadas. El curso es crónico y puede haber remisiones y exacerbaciones.

Exámenes diagnósticos

No hay biomarcador específico, es característico también la elevación de reactantes de fase aguda que suelen asociarse a actividad e inversamente a la respuesta terapéutica.

Las nuevas técnicas en imágenes (descritas para ACG) han permitido detectar enfermedad temprana y evaluar mejor la extensión y monitorizar daño y complicaciones (aneurismas o estenosis).

Tratamiento

El tratamiento es similar a lo empleado en ACG.

Bibliografía recomendada

1. Borchers AT, Gershwin ME, Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment, *Autoimmun Rev* (2012), doi:10.1016/j.autrev.2012.01.003
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778
3. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):192.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014;371:50-7.
5. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:509-20.

6. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:
7. Neshet G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshet R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:114–22
8. Trejo-Gutierrez, JF. Larson, JM. Abril, A. Shortness of breath, weak pulses--and a high ESR. *Lancet*. 2008 Jan 12; 371(9607): 176
9. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10–7.
10. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. *Arthritis and rheumatism* Vol. 42, No. 2, February 1999, pp 311–317
11. Kermani TA, Warrington KJ. *Current Opinion in Rheumatology* 2011, 23:38–42
12. Weyand C, Kaiser M, Yang H, et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:457–466.
13. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Looock J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:Suppl 70:S114-S129
14. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2789-97.15-
15. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
16. Oliveira, F. Butendieck, RR. Ginsburg, WW. Parikh, K. Abril, A. . Tocilizumab, an effective treatment for relapsing giant cell arteritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2014 May-Jun; 32(2 Suppl 82): S76-8
17. Isobe, M. Takayasu arteritis revisited: Current diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 3–10
18. Takayasu M. A case of paradoxical changes in the central retinal arteries. *J Jpn Ophthalmol Soc* 1908;12:554–5 [in Japanese].
19. Clifford A, Hoffman GS. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis: an update on use of biologic therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:7–15.
20. Stone JH, Vasculitis: A collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin N Am* 33 (2007) 691-739
21. Toledano et al. Pulmonary Arteries Involvement in Takayasu's Arteritis: Two Cases and Literature Review *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 41(3):461-70, 2011 De
22. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: What is the long term prognosis ?. *rheum Dis Clin N Am*. 33 (2007) 777-786
23. Mavrogeni S. Dimitroulas T. Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 42:401-412

SÍNDROME INFLAMATORIO/AUTOINMUNE ASOCIADO A ADYUVANTES (ASIA)

Dr. David Herrera Van Oostdam

*Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional
de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Recientemente hemos sido capaces de identificar varios síndromes autoinmunes y/o autoinflamatorios desencadenados por adyuvantes tales como vacunas, agentes químicos (insecticidas, aluminio, silicón) y otros. Diversos síndromes integran esta enfermedad tal como el de la guerra del Golfo, miofascitis macrófaga, el mal del edificio y el fenómeno de post-vacunación.

Patogénesis

La activación del sistema inmune innato secundario al adyuvante se realiza mediante la activación de los receptores tipo Toll, y la activación del inflamosoma Nalp-3, con subsecuente liberación de citocinas y activación de linfocitos T. El aluminio es el adyuvante frecuentemente implicado, condiciona liberación de ácido úrico con activación de los receptores de patrones moleculares de daño (PAMP) y activación de inflamosoma; además, el aluminio puede activar la inmunidad celular independiente de sus acciones sobre la inmunidad innata.

Hay otros mecanismos que explican el desarrollo de autoinmunidad por adyuvantes (Tabla 1).

Mecanismos
• Activación de linfocitos B y producción de autoanticuerpos
• Activación de receptores tipo-Toll
• Mimetismo molecular
• Interacción de moléculas virales
• Diseminación de epítopes
• Traslocación de antígenos
• Producción y liberación de citocinas
• Inmunidad del hospedero –relacionada o no a genes de HLA
• Incremento en los efectos del ácido úrico (aluminio)

Tabla 1. Mecanismos de daño asociados a adyuvantes. Modificada de Perricone C. J Autoimmunity , 2013;1e16

Cuadro clínico

	Cuadro clínico	Adyuvantes asociados	Alteraciones de laboratorio o histológicas
Síndrome de la Guerra del Golfo	Malestar general, mialgia, fatiga, alteración cognitiva, ataxia, diarrea, trastornos de sudoración, cefalea, fiebre, urticaria, trastornos del sueño y gastrointestinales.	Bromuro de piridostigmina, insecticidas, vacunas, uranio	Hipergamaglobulinemia 45% de los pacientes
Miofascitis macrofágica	Mialgias (89%), fatiga crónica (77%), alteraciones de la memoria y atención, disnea	Vacunas: hepatitis A, B, toxoide tetánico (común denominador: aluminio)	Depósito de macrófagos con acumulación de nanocristales en citoplasma
Siliconosis	Inflamación local, linfadenopatía, sarcoidosis	Elastomeros de silicón	Granuloma local
Mal del edificio	Definida como la presencia de síntomas en al menos 20% de ocupantes de un edificio. Síntomas: cefalea, fatiga, malestar ocular, y faríngeo, congestión nasal	Toxinas, diesel, asbesto, hidrocarburos, micotoxinas	---

Tabla 2. Síndromes asociados al uso de adyuvantes.

Fenómeno de post-vacunación

Dos de los adyuvantes más utilizados en vacunas son el aluminio y el adyuvante completo de Freund (CFA); este último esta compuesto tanto por ADN de *M. tuberculosis* como por componentes de la pared celular. La aplicación de CFA en ratones NZB/NZW ocasiona el desarrollo de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y proteinuria. En el caso del aluminio hay efecto neurotóxico tras la aplicación de diversas vacunas, tanto en modelos murinos como en humanos; en cabras, la administración repetida de adyuvantes basados en aluminio ocasionó el desarrollo meningoencefalitis.

El espectro de autoinmunidad desencadenado por la vacunación en humanos, comprende estadio subclínico con producción de autoanticuerpos no patogénicos (fenómeno autoinmune) y clínico, con el desarrollo de enfermedad autoinmune. De Wals y cols., reportaron un riesgo relativo de 1.80 para el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré tras la aplicación de la vacuna contra la influenza H1N1 en el 2009, cuyo adyuvante es el aluminio. Existe una amplia variedad de enfermedades autoinmunes asociadas a la vacunación (Tabla 3).

Vacuna	Enfermedad
Virus de hepatitis B	Púrpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nodosa, púrpura trombocitopénica autoinmune, miastenia gravis, pénfigo, poli-radículoneuropatía desmielinizante
Toxoide tetánico	Síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso generalizado, sd de anticuerpos antifosfolípidos
Influenza	
	LEG, vasculitis, artritis reactiva
BCG (bacilo Calmette Guerin)	
	Artritis reactiva, miopatía inflamatoria
Rubeola	
	Fibromialgia
Influenza porcina	Esclerosis múltiple
Virus del papiloma humano	Vasculitis

Tabla 3. Modificada de Perricone C. J Autoimmunity , 2013:1e16.

La aplicación de vacunas en pacientes con enfermedades autoinmunes puede incrementar la producción de auto-anticuerpos y rara vez recaída de la enfermedad. Es posible que para el desarrollo de enfermedad autoinmune sea relevante: 1) presencia de autoanticuerpos previo a la vacunación, 2) Diátesis individual en particular con historia de enfermedades autoinmunes y/o alérgicas, 3) antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de ASIA se debe de tener el antecedente de exposición a un estímulo externo previo al desarrollo de síntomas, tal como: vacunas, infección o adyuvantes. Manifestaciones clínicas: mialgia, miopatía, afección articular, fatiga crónica, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, fiebre, alteraciones neurológicas (ej. desmielinización). Otros datos considerados como criterios menores son: aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos contra el adyuvante. Se han descrito polimorfismos asociados (DRB1, DQB1).

Bibliografía sugerida

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun [Internet] 2011 [cited 2014 Sep 15];36(1):4-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20708902>.

2. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* [Internet] 2013 [cited 2014 Oct 9];47:1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238833>.
3. Bassi N, Luisetto R, Del Prete D, et al. Induction of the "ASIA" syndrome in NZB/NZWF1 mice after injection of complete Freund's adjuvant (CFA). *Lupus* [Internet] 2012 [cited 2014 Oct 9];21(2):203–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235054>.
4. Meroni PL. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun* [Internet] 2011 [cited 2014 Oct 9];36(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051205>.
5. Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacol Res* [Internet] 2014 [cited 2014 Oct 9]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277820>.
6. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Lupus* [Internet] 2012 [cited 2014 Oct 9];21(7):711–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22635209>

ENFERMEDADES RELACIONADAS A IgG4

Dr. David Herrera Van Oostdam

Cuauhtémoc Oros Ovalle

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí,
Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis y Departamento de
Patología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Mikulicz-Radecki en 1888, informó a paciente con crecimiento parotídeo y de glándulas lacrimales, ejemplo de enfermedad relacionada a IgG4 (IgG4-RD). En 1933 el oftalmólogo Henrik Sjögren describió pacientes con crecimiento de glándulas salivales, pero con sequedad de mucosas y artritis.

Patogenia

Se desconoce la etiología de las IgG4-RD, sin embargo en pacientes con pancreatitis autoinmune asociada a IgG4, el anticuerpo IgG4 reconoce una proteína de 13.4 kDa. En japoneses hay asociaciones con HLA-DRB1*0405 y en coreanos con HLA-DQB1.

Hay niveles elevados de citocinas producidas por los linfocitos Th2: IL-5, IL-4, IL-13, IL-10 y el factor de crecimiento transformante β . Dichas citocinas en conjunto con la activación de células plasmáticas a través del factor estimulante de linfocitos B (BAFF), T reguladores (activadas y de memoria), fibroblastos y eosinófilos determinan la respuesta inflamatoria de un órgano determinado y en ocasiones la formación de pseudo-tumores y/o el desarrollo de fibrosis.

Cuadro clínico

Las IgG4-RD afecta principalmente las glándulas de secreción exócrina como lacrimales, salivales y páncreas; ocasionalmente hay fiebre o pérdida de peso y es común el antecedentes de atopia (asma, eczema).

Puntos clave de la enfermedad:

1. Formación de pseudo-tumores inflamatorios
2. Disfunción orgánica
3. Infiltración de células plasmáticas IgG4+; incremento en niveles séricos de IgG4
4. Afección glandular –infiltración periductal.
5. Presencia de fibrosis estoriforme
6. Presencia de flebitis obliterativa

El diagnóstico se establece de acuerdo a características clínicas, serológicas y/o histológicas (Tabla 1).

Clínico	Serológico	Patológicos
Disfunción de 1 ó más órganos Común: glándulas salivales, lacrimales, tiroides, pancreas, vía biliar, pulmón. Poco común: meninges, piel, hígado, riñones	IgG4 >135 mg/dL	Criterios mayores Infiltrado linfoplasmocítico Fibrosis estoriforme
Evidencia radiográfica de IgG4		Criterios menores Eosinofilia Flebitis obliterativa
		Células plasmáticas IgG4+ > 10 hpf Radio IgG4+/IgG+ >40% en tejido afectado

Tabla 1. Criterios diagnósticos clínicos, serológico e histológico.

Los criterios histológicos tienen mayor rendimiento diagnóstico que los clínicos o serológico. Se considera IgG4-RD con dos criterios mayores o uno mayor y uno menor, con sensibilidad del 90% y especificidad de 80%. La presencia de fibrosis estoriforme o flebitis obliterante muestran especificidad de 100%.

Diagnóstico diferencial

Debido a la afección sistémica de la enfermedad, el diagnóstico diferencial es amplio; aunque debemos descartar condiciones más prevalentes y de pronóstico malo, como infecciones o neoplasias malignas. El diagnóstico de IgG4-RD es por exclusión y puede estar asociado a neoplasias y vasculitis, entre otras. Así, los niveles séricos elevados de IgG4 característicos de IgG4-RD, también se observan en infecciones bacterianas y virales, en neoplasias malignas (colangiocarcinoma y páncreas) y poliangeitis granulomatosa eosinofílica.

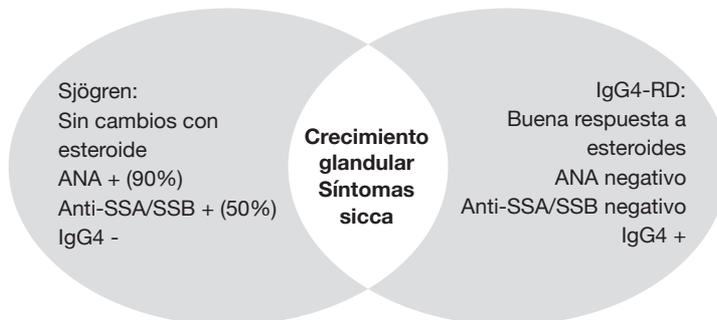


Figura 1. Diagrama de Venn, diagnóstico diferencial de IgG4-RD y síndrome de Sjögren.

Tratamiento

Hasta el momento no hay estudios aleatorizados, que comparen diversos esquemas de tratamiento para la enfermedad. Algunos autores reportan tasa de remisión espontánea hasta del 37%; sin embargo se acepta que como primer línea de tratamiento a los esteroides (prednisona 0.5mg/kg), con eficacia del 90%. Otras opciones son azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida y rituximab; éste último muy eficaz (>90%) tanto en pacientes vírgenes a tratamiento, como en aquellos refractarios.

Bibliografía sugerida

1. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun. Rev.* 2010;9:591–4.
2. Stone JH, Chan JKC, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-related disease. *Int J Rheumatol* 2013;2013.
3. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012;25:1181–92.
4. Stone JH. IgG4 related disease. *N Engl J Med [Internet]* 2011;:539–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154927>.
5. Khosroshahi A, Cheryk L a, Carruthers MN, Edwards J a, Bloch DB, Stone JH. Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2014;66:213–7.

VASCULITIS PEDIÁTRICA

Dr. Eufrates Hernández Núñez

Coordinador de Medicina Interna, Hospital Rovirosa SS, Villahermosa, Tab

Dr. Carlos Abud Mendoza

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Los síndromes de vasculitis primaria son raros en la población pediátrica, pero se asocian con elevada morbilidad y mortalidad. Aunque desconocemos la etiología en la mayoría de las ocasiones, hay factores ambientales como las infecciones, medicamentos y vacunas, que pueden ser disparadores. La púrpura de Henoch-Schönlein es la más común, pero características del grupo etario está las enfermedades de Takayasu y Kawasaki.

La incidencia promedio anual de nuevos casos de vasculitis es 53 por cada 100 mil niños (<17 años). Reportes de variación geográfica en vasculitis refleja una influencia del factor ambiental.

Las vasculitis primarias se clasifican de acuerdo a sus manifestaciones clínicas, tamaño del vaso afectado, histología del daño vascular y patogénesis de la enfermedad (véase tabla 1).

<p>Enfermedades de grandes vasos Arteritis de Takayasu</p>
<p>Vasos de mediano calibre Poliarteritis nodosa (sistémica o cutánea) Enfermedad de Kawasaki</p>
<p>Vasos de pequeño calibre</p>
<p>a) granulomatosa Granulomatosis con poliangeritis (antes granulomatosis de Wegener) Granulomatosis Eosinofílica con poliangeritis (antes síndrome de Churg-Strauss)</p> <p>b) no granulomatosa Poliangeritis microscópica Púrpura de Henoch-Schönlein Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada Vasculitis urticariana hipocomplementémica</p>

Otras

Enfermedad de Behcet
 Vasculitis secundaria
 Vasculitis asociada a enfermedades del tejido conectivo
 Vasculitis aislada del sistema nervioso central
 Síndrome de Cogan
 NO clasificadas

Tabla 1. Clasificación de vasculitis en niños (Ann Rheum Dis, Ozen S, Ruperto N, Dillon, et al., 65,936-941, 2006.)

Patogénesis

Con base autoinmune, hay susceptibilidad genética en el huésped que responde a disparador ambiental, perpetuación de respuesta inmune, apoptosis inadecuada o infiltración celular. Ésto condiciona respuesta inflamatoria, marcada y prolongada, aberrante y que se auto-perpetua, con infiltración celular en los vasos sanguíneos lo que explica disfunción tisular o de órganos. Cooparticipan en el daño vascular: autoanticuerpos antiendoteliales informados en arteritis de Takayasu o enfermedad de Kawasaki, depósito de complejos inmunes circulantes como ocurre en la poliarteritis nodosa y púrpura de Henoch-Schönlein, además de la aparición de ANCA que activa neutrófilos (poliangitis granulomatosa, poliangitis microscópica y poliangeitis granulomatosa con eosinofilia).

Diagnóstico

Debemos de considerar a las vasculitis en manifestaciones constitucionales: fiebre, malestar general y fatiga, habitualmente con aumento en reactantes de fase aguda. Hay elevación de marcadores de lesión vascular (antígeno del factor de von Willebrand, pentrexina 3) y diferentes anticuerpos (ANCA, anticuerpos anti-endoteliales).

La afección de grandes o medianos vasos domina el inicio de insuficiencia vascular, en extremidades claudicación, en viscerales hipertensión (arteria renal), dolor abdominal (plexo celiaco o mesentérico), dolor torácico (arterias coronarias o aorta) y síntomas neurológicos: déficit neurológico focal o dolor neuropático, por mencionar algunos ejemplos. La de vasos pequeños con expresión dermatológica: livedo y púrpura palpable.

Las pruebas de laboratorio deben incluir: citometría hemática completa, reactantes de fase aguda (VSG, PCR) para evidencia de inflamación sistémica y búsqueda de anticuerpos.

Los estudios de imagen deben realizarse para confirmar la sospecha clínica, por ejemplo: en la sospecha de alteración pulmonar considerar pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax o TAC de tórax de alta resolución (TACAR). En la búsqueda de daño en vasos de grande o mediano calibre se sugiere US Doppler, TAC o angioresonancia magnética.

Sin duda el método diagnóstico que nos ayuda a confirmar el diagnóstico es histológico, por la evidencia de los hallazgos específicos de los diferentes tipos de vasculitis. Además del uso de inmunofluorescencia (IFI) para demostrar el tipo específico depositado de inmunoglobulina.

Resulta de utilidad la modificación del puntaje de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS) para la población pediátrica, el PVAS (tabla 2).

PVAS*	Manifestaciones
General	Perdida ponderal >5%
Cutáneo	Exantema polimorfo, livedo, paniculitis, nódulos
Cardiovascular	Soplos, diferencias en TA o claudicación
Abdominal	Hematoquezia o sangre oculta en heces, dolor abdominal
Renal	HTAS, proteinuria >0.3 g/L, hematuria >2 (+) o cilindros eritrocitarios; caída de la tasa de filtrado glomerular >25%, elevación >10% de creatinina sérica

* PVAS: Paediatric Vasculitis Activity Score; TA: presión arterial, HTAS: hipertensión arterial sistémica.
 Tabla 2. Puntaje de actividad en vasculitis pediátrica

Purpura de Henoch-Schönlein

Este tipo de vasculitis fue reconocido por primera vez por Heberden en 1801 y se describió su asociación entre purpura y artritis por Schönlein en 1837. Henoch agregó la alteración gastrointestinal en 1874 y renal en 1899. En 1990, el Colegio Americano de Reumatología publicó los criterios de esta enfermedad (tabla 3).

1.- Púrpura palpable: no relacionada a trombocitopenia
2.- Edad menor a 20 años, al inicio del primer síntoma
3.- Angina intestinal: dolor abdominal difuso o isquemia intestinal (diarrea sanguinolenta)
4.- Cambios histológicos en la biopsia, granulocitos en la pared de arteriolas o vénulas

* En estos criterios se debe tener al menos 2 de los 4 criterios, sensibilidad de 87.1% y especificidad 87.7%.
 Tabla 3. Criterios ACR 1990 Purpura Henoch-Schönlein

Es la forma más frecuente de vasculitis pediátrica, habitualmente autolimitada; vasculitis leucocitoclastica de vasos de pequeño calibre mediado por complejos inmunes (IgA). Tiene incidencia de 20.4 por 100 mil niños en el Reino Unido, con pico entre los 4 y 6 años, afecta más a niños (2:1) y raza caucásica. Menos común en adolescentes y raro en adultos. La triada clásica: púrpura palpable, dolor abdominal y artritis. La artritis ocurre en 70%, predomina en rodillas y tobillos, usualmente oligoarticular, no erosiva y autolimitada. Las manifestaciones gastrointestinales en el 50%: dolor abdominal; menos común hemorragia e intususcepción. La principal causa de morbilidad es por glomerulonefritis que se presenta en la mitad de los niños, de expresión variable y lleva a insuficiencia renal terminal en 1%; el curso de nefropatía es unifásico (>80%), polifásico (10 a 20%) y crónico o continuo (<5%).

En forma reciente de acuerdo a EULAR / PRINTO / PRES proponen nueva clasificación de este tipo de vasculitis (tabla 4).

La presencia de púrpura o petequia con predominio en las extremidades inferiores (criterio mandatorio) con al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Dolor abdominal
- b) Histopatología con la típica vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito predominante de IgA.
- c) Artritis o artralgia
- d) Alteración renal: proteinuria, hematuria o presencia de cilindros eritrocitarios

Tabla 4. Nuevos criterios de Púrpura Henoch-Schönlein

Hay historia de infección faríngea estreptocócica hasta en un tercio de los casos. Otras infecciones o vacunas pueden asociarse rara vez.

El tratamiento en la mayoría de los casos solo es de soporte, con analgésico y AINE. El uso temprano de glucocorticoides se asocia con un mejor desenlace, particularmente el gastrointestinal; en casos graves se pueden emplear pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día hasta 1 gr/día) y otros inmunosupresores.

Enfermedad de Kawasaki

El síndrome adeno-linfo-muco-cutáneo fue descrito por vez primera en 1967, habitualmente de curso autolimitado pero 15 a 25% desarrollan aneurismas coronarios, que pueden ser fatales por infarto al miocardio o muerte súbita. La Enfermedad de Kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en los niños en pacientes industrializados.

El diagnóstico típico es en un niño (incidencia de 1.7:1 con las niñas), de 1 a 4 años de edad (76% son menores de 5 años) y es raro en México. En la tabla 5 se compilan los criterios

Fiebre mayor de 39°C por 5 días y al menos 4 de los siguientes criterios:

- a) Conjuntivitis bilateral, no exudativa
- b) Cambios en las extremidades
- c) Exantema
- d) Eritema de los labios o mucosa oral
- e) Linfadenopatía cervical mayor de 1.5 cms

Tabla 5. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki

Hay elevación de PCR (80%), VSG (60%), leucocitos con neutrofilia (50%) y piuria estéril (33%). Otros hallazgos menos frecuentes son hiponatremia, transaminasemia (ALT), dislipidemia, hipoalbuminemia y trombocitosis.

Sin embargo, más de la mitad de los aneurismas se resuelven entre 1 a 2 años. Tienden a regresar los aneurismas pequeños, en pacientes menores de 1 año, forma fusiforme vs sacular y de localización distal en la arteria.

El manejo principal consiste en inmunoglobulina IV (IgG IV) 2 g/kg. Recientemente se ha reportado la potencial utilidad de dosis altas de mPDN.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu (AT) es característica de grandes vasos, afección granulomatosa donde hay alteración de linfocitos T, tiene edad de inicio 11.4 años y dos tercios son mujeres. Los signos y síntomas incluyen hipertensión, cardiomegalia, VSG elevada, fiebre, fatiga, palpitations, emesis, nódulos, dolor abdominal, artralgia, claudicación, ausencia o disminución de pulsos, pérdida de peso y dolor torácico.

Los criterios de clasificación EULAR/PRES/PRINTO para AT infantil propuestos en el 2010, son los siguientes (tabla 6).

- a) Anormalidades angiográficas de la aorta o sus ramas principales que muestren aneurisma o dilatación (criterio mandatorio) y al menos 1 de los siguientes 5 criterios:
- 1.- déficit de pulso o claudicación
 - 2.- discrepancia en la TA de las 4 extremidades
 - 3.- soplos
 - 4.- hipertensión
 - 5.- reactantes de fase aguda

Tabla 6.- Nuevos criterios de clasificación de arteritis de takayasu infantil

Desde que existe sospecha de AT, la angiografía es el método de imagen estándar usado para el diagnóstico; también de mucha utilidad TAC, US, MRI .

Son útiles el manejo inmunomodulador con GC, metotrexato, ciflofosfamida y otros denominados DMARD; la terapia con iTNF es controversial y puede ser útil tocilizumab (inhibidor de la IL-6).

Poliarteritis Nodosa Infantil

Con pico de incidencia entre los 9 y 10 años, es discretamente más común en los niños. La PAN cutánea usualmente se limita a la piel y sistema musculoesquelético. Comúnmente ocurre después de una faringitis estreptocócica. Cursa con livedo reticularis, exantema maculopapular, nódulos dolorosos, paniculitis y artritis en rodillas y tobillos.

La PAN sistémica virtualmente afecta cualquier vaso, por lo que en adición de los síntomas constitucionales se puede causar disfunción en cualquier órgano. Se ha informado la expresión de dolor abdominal, purpura palpable, livedo reticularis, lesiones dérmicas necróticas,

artritis/artralgia, miositis/mialgia, hipertensión renovascular, déficit neurológico, enfermedad pulmonar y arteritis de las coronarias como presentación o durante el curso de la enfermedad. Por su pleomorfismo, la hace una condición inflamatoria sistémica subdiagnosticada. Puede confundirse con una AIJ de inicio sistémico, enfermedad de Kawasaki o dermatomiositis.

Los criterios de clasificación EULAR/PRINTO/PRESS para PAN modificados en 2010, son los siguientes (tabla 7).

- a) Evidencia histopatológica de vasculitis necrotizante en arterias de calibre pequeño y mediano o alteraciones angiográficas (aneurisma, estenosis u oclusión) como un criterio mandatorio y al menos uno de los 5 siguientes criterios:
- 1.- alteración cutánea
 - 2.- mialgia o sensibilidad muscular
 - 3.- hipertensión
 - 4.- neuropatía periférica (sensitiva o motora)
 - 5.- alteración renal (proteinuria, hematuria o función renal alterada)

Tabla 7. Nuevos criterios de clasificación de Poliarteritis Nodosa

La evaluación en los estudios de laboratorio refleja la inflamación sistémica: anemia, leucocitosis, trombocitosis y reactantes de fase aguda elevados (VSG, PCR). Habitualmente no se asocia a virus B de hepatitis como es frecuente en adultos.

El tratamiento general consiste de prednisona y en ocasiones DMARD. La PAN en niños tiene buen pronóstico, con mortalidad menor de 5% a cuatro años.

Vasculitis ANCA

Este tipo de vasculitis afecta vasos de pequeño a mediano calibre, cursan con serología positiva a ANCA -anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos. En IFI en biopsia renal se informa un componente pauci-inmune (escaso o nulo depósito de autoanticuerpos a nivel glomerular).

Poliangeitis granulomatosa:

Es rara en niños, afecta la pared de los vasos de pequeño a mediano calibre, con datos clínicos similares a la observada en adultos, con afección nasal y sinusal en 100%, enfermedad del tracto respiratorio en un 87%, artralgias, alteraciones oculares, lesión renal o cutánea en 50%, enfermedad gastrointestinal 41% y de sistema nervioso central 12%. La estenosis subglótica es más frecuente que en adultos y ocurre casi en 50%.

Aunque la etiología es idiopática, se ha visto que la patogénesis se relaciona con ANCA, lo más probable es que estos autoanticuerpos estabilizan la adherencia del rodamiento de los neutrófilos al endotelio, activa los neutrófilos y monocitos a someterse al stress oxidativo. La

activación de fagocitos condiciona incremento de la expresión de citocinas pro-inflamatorias (TFN-alfa, IL-8) que resulta en citotoxicidad localizada de las células endoteliales.

Para su clasificación requiere de al menos 3 de 6 criterios establecidos (tabla 8).

Alteración renal (proteinuria, hematuria o cilindros eritrocitarios)
 Histopatología positiva (inflamación granulomatosa en la pared de los vasos, peri o extravascular)
 Alteración del tracto superior alto (descarga nasal, perforación nasal, inflamación sinusal)
 Alteración laringo-traqueo-bronquial (estenosis subglótica o bronquial)
 Alteración pulmonar (Rx o TAC: nódulos, infiltraciones o cavitaciones)
 ANCA positivos (por inmunofluorescencia o ELISA, puede ser PR3 o MPO)

Tabla 8. Criterios modificados EULAR/PRESS/PRINTO de Poliangeitis con granulomatosis.

Sin terapia inmunosupresora efectiva, esta vasculitis ANCA es rápidamente progresiva y fatal. Se requiere para su tratamiento de una terapia combinada que incluye glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y en forma más reciente micofenolato de mofetilo. Puede ser útil rituximab (Depleción de linfocitos B).

Trimetoprima con sulfametoxazol ha mostrado beneficio.

II.- Poliangeitis granulomatosa con eosinofilia.

Es extremadamente rara en los niños, afecta vasos pequeños en los pulmones, piel, nervios periféricos, corazón y tracto gastrointestinal.

La fase prodrómica se manifiesta solamente como rinitis alérgica o asma y puede persistir por varios años. La segunda fase se caracteriza por empeoramiento del asma, eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares. Solamente durante la tercera fase se expresan manifestaciones sistémicas de vasculitis: fiebre, pérdida de peso, mialgias, artralgias exantema nodular y neuropatía. En algunos casos no se puede diferenciar de la PAN, aunque en este tipo de vasculitis ANCA la hipertensión y nefritis son poco comunes, pero la eosinofilia periférica es notable. La biopsia es generalmente diagnóstica, por los infiltrados eosinofílicos perivasculares significativos y en forma ocasional granulomas extravasculares.

Afortunadamente es muy sensible a los glucocorticoides.

III.- Poliangeitis microscópica

Las manifestaciones clínicas típicamente se expresan a nivel pulmonar y renal, con síndrome neuro-renal, hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Esta enfermedad se caracteriza por p-ANCA positivos, activan neutrófilos que liberan todos sus gránulos citotóxicos y causan daño vascular local. En ausencia de ANCA positivo, la radiografía o biopsia confirman la inflamación vascular.

Son eficaces GC, ciclofosfamida, plasmaféresis y rituximab.

Angeitis primaria del Sistema Nervioso Central

La angeítis primaria del sistema nervioso central (APSNC) es potencialmente es una de las enfermedades más desafiantes a la que el clínico puede enfrentar, tanto para el diagnóstico como el tratamiento. Los datos clínicos más frecuentes son cefalea (80%) y déficit neurológico focal (78%), seguidos de hemiparesia (62%). Una RM y LCR normal tienen un alto valor predictivo negativo para este tipo de vasculitis. La biopsia cerebral es la referencia estándar para el diagnóstico de la APSNC.

Sin duda, el tratamiento incluye glucocorticoides y potentes agentes inmunosupresores, usualmente la ciclofosfamida en forma inicial y para el seguimiento el metotrexato o azatioprina.

Vasculitis secundarias

Las vasculitis pueden ocurrir en el entorno de una amplia variedad de infecciones (parvovirus B19, VIH, varicela; rickettsias, bacterias, hongos, micobacterias), medicamentos y enfermedades sistémicas (lupus eritematoso generalizado juvenil, dermatomiositis juvenil, artritis idiopática juvenil, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores), fármacos (agentes antitiroideos, iTNF, leflunomida).

Bibliografía recomendada

1. Ozen S, Angela Pistorio, Ruperto N, et al for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). 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.
2. Ozen S, Ruperto N, Ravelli A, P Woo, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936–941.
3. Ringold S, Wallace C.A.. Evolution of paediatric-specific vasculitis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 785-786.
4. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013;27:3-17.
5. Dedeoglu F, Sundel R.P. Vasculitis in Children. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33: 555–583.
6. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:625-654.
7. Jennette J.C, Falk R.J, Bacon P.A. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(1):1-11.
8. Yildiz C, Ozen S. Childhood Vasculitis. *Acta Medica* 2013;2:16-22.
9. Ozen S, Fuhlbrigge. Update in paediatric vasculitis. 2009;23:679-688.
10. Tarvin S.E., Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura. *Current Paediatrics* 2006;16:259-263.
11. Graham S. Management of Henoch-Schönlein purpura. *Paediatric and Child Health* 2011;22(8):327-331.
12. Weiss P. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin N Am* 2012;59:407-423.
13. Vogel T, Kitcharoensakkul M, Fotis L, Baszis K. *Rheum Dis Clin N Am* 2014;40:61-85.
14. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:689-697.

15. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:544-547.
16. Eleftheriou D, Brogan P.A. Vasculitis in Children. *Paediatric and Child Health* 2013;24(2):58-63.
17. Dolezalova P, Price-Kuehne F, Özen S, et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS). *Ann Rheum Dis* 2013;72:1628-1633.
18. Yildiz C, Ozen S. Childhood Vasculitis. *Acta Medica* 2013; 2: 16–22.

SÍNDROME DE GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Dr. Gerardo Tonatiu Jaimes Piñón

*Servicio de Medicina Interna y Reumatología
Hospital General de Zona No. 50 IMSS*

Dr. David Martínez Gala

*Departamento de Patología de la Facultad de Medicina
y del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

El síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMN-RP) fue introducido por Ellis para englobar presentación clínica particularmente grave de diversas enfermedades glomerulares con 2 características:

1. Reducción rápida y sostenida del filtrado glomerular manifiesto por oliguria y elevación de la creatinina sérica junto con datos nefritis es decir, cilindruria, eritrocituria dismórfica y grados variables de proteinuria.
2. Estudio histopatológico: proliferación extracapilar o formaciones en medias lunas ("crescéntica").

El tratamiento adecuado (intensivo) de forma temprana se asocia a mejor pronóstico y evita la pérdida de la función renal en lapso de semanas a meses. El término GMN-RP y glomerulonefritis con medias lunas (GMN-ML) no son equivalentes puesto que el primero es un término clínico y el segundo histopatológico.

Clasificación

La causa de la GMN-RP es diversa y comprende enfermedades sistémicas, neoplasias, infecciones y fármacos; las enfermedades autoinmunes se encuentran relacionadas en la mayoría de los casos. La clasificación actual propuesta por Jeannett después del análisis de 6000 registros histopatológicos, se basa en el tipo y patrón de auto-anticuerpos (AAc) observado en estudios de inmunofluorescencia y comprende los siguientes grupos:

- I. Pauci-inmune (GMN-P): incluye a las vasculitis mediadas por anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y representa el 60% de las GMN-RP; los depósitos de inmu-no-reactantes son escasos.
- II. Mediada por inmunocomplejos (GMN-IC): característicamente de lupus eritematoso generalizado (LEG) y menos común: post-estreptocócica y asociada a púrpura de Henoch-Schönlein; conforma el 24% de las GMN-RP, en la IF con depósitos diversos y abundantes de aspecto granular.

- III. Por anti-membrana basal glomerular (GMN-antiMBG; 15%): incluye propiamente a la enfermedad anti-MBG así como al Síndrome de Goodpasture, la IF con depósitos lineales de IgG.

Un cuarto grupo (1%) está representado por padecimientos infrecuentes glomerulosclerosis diabética, microangiopatía trombótica y mieloma múltiple.

En revisión de más de 500 biopsias renales realizadas en el Servicio de Patología del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” en San Luis Potosí entre 2005 y 2013 observamos que el LEG fue la causa principal de GMN-RP y la edad de presentación es menor a lo informado en la literatura.

Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos de la GMN-RP pueden agruparse en dos etapas, la primera en vías dependientes de auto-anticuerpo en particular que media la lesión inicial y la segunda en una vía final común de daño glomerular, dichos mecanismos se resumen en la figura 1.

a) Vías iniciales de daño glomerular:

1. Anti-MBG: la colágena de tipo IV tiene una disposición espacial de triple hélice ($\alpha 3$, 4 y 5) con terminaciones globulares no colágeno tipo 1 y 2, el principal auto-antígeno al cual está dirigido este auto-anticuerpo es el dominio no colágeno 1 $\alpha 3$ de la colágena tipo 4 ($\alpha 3$ (IV) NC1), este tipo de colágena es abundante en pulmón y riñón, un segundo auto-anticuerpo reconocido en la enfermedad está dirigido contra $\alpha 5$ (IV) NC1. La subclase de auto-anticuerpo IgG1 se encuentra en 93.5% de los pacientes con falla renal grave, es capaz de activar el complemento por la vía clásica así como activar a macrófagos mononucleares. En la enfermedad anti-MBG se ha observado también la existencia de linfocitos T autorreactivos y cambios fenotípicos de Th1 hacia Th-17, con disminución de T-reguladores.
2. ANCA: Los auto-antígenos mejor documentados son la mieloperoxidasa (MPO) y la proteinasa-3(PR3), la lesión por ANCA está mediada principalmente por activación y necrosis de neutrófilos en las primeras etapas, posteriormente monocitos y macrófagos y de forma tardía linfocitos T; la mediación del daño por complejos inmunes es notablemente menor (o paucinmune) que en las otras formas de GMN-RP.
3. Inmunocomplejos: El depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos a nivel renal produce activación de la cascada de complemento, reclutamiento y activación celular.

- b) Vía final común: Independientemente del AAC implicado en la vía inicial la lesión con ruptura de la pared capilar glomerular y de la membrana basal glomerular, permite el paso y activación de diversos componentes celulares al espacio de Bowman y de éste hacia el intersticio, con proliferación epitelial y activación de los mecanismos de coagulación. La lesión endotelial y epitelial ocasiona la liberación de quimiocinas atrayentes para macró-

fagos los cuales, una vez activados, liberarán diversas citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF α , TGF β , MMP) que mediarán el daño local y perpetuarán el ciclo de reclutamiento y activación de diversos tipos celulares; los macrófagos y podocitos tienen un papel central en la formación de las medias lunas. Además del componente celular, hay pérdida del balance entre los sistemas pro y anticoagulante que favorece la activación del factor tisular y culmina con la formación y depósito de fibrina. En la estructura de una ML el depósito de diversas capas de células epiteliales parietales sustituye el epitelio simple de la cápsula de Bowman.

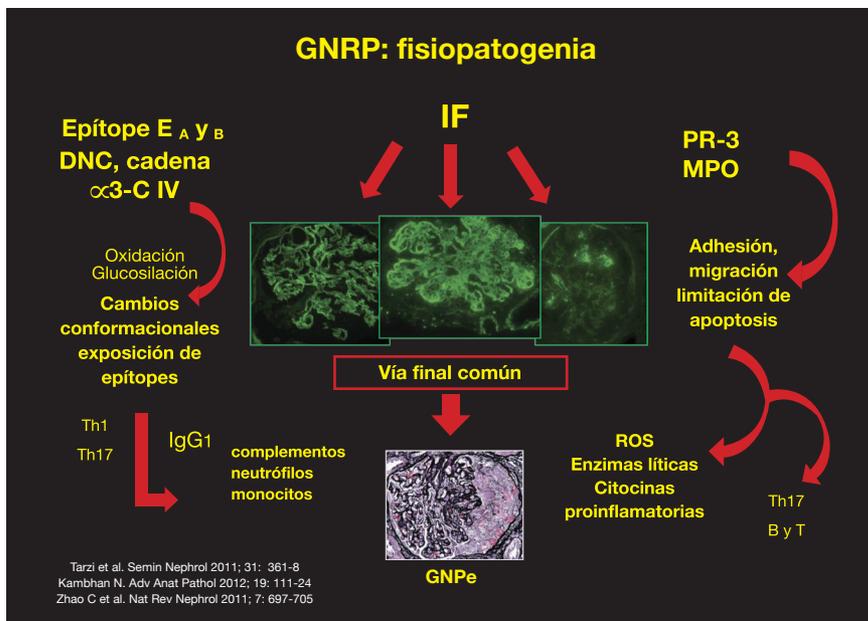


Fig 1. Mecanismos fisiopatogénicos del síndrome de GMN-PI y anti-MBG.

Manifestaciones clínicas

Pueden ser divididas en 3 tipos: a) *síntomas inespecíficos*: fiebre, pérdida ponderal, anemia, hipodinamia, b) *asociados a lesión glomerular*: oliguria o anuria, hematuria, hipertensión arterial, y c) *otras manifestaciones relacionadas con padecimiento de fondo*: afección mucocutánea, artritis o pleuritis en el caso de LEG; asma, polineuropatía, infecciones del tracto respiratorio superior y hemorragia pulmonar en vasculitis por ANCA, enfermedad anti-MBG o Síndrome de Goodpasture.

Los hallazgos de laboratorio también pueden ser inespecíficos anemia, leucopenia o leucocitosis, linfopenia y trombocitosis o trombocitopenia y elevación de los reactantes de fase

aguda. La proteinuria en grado variable. El examen del sedimento urinario es primordial para el diagnóstico: leucocituria (> 5 por CAP), eritrocituria (>5 por CAP) dismórfica (más de 20%), cilindruria eritrocitaria, granular o leucocitaria confirman la existencia de daño glomerular. El complemento se encuentra reducido en las formas mediadas por IC pero puede ser normal en las formas PI y anti-MBG. Además del auto-anticuerpo específico, pueden encontrarse otros anticuerpos (antifosfolípidos).

Diagnóstico

El síndrome de GMN-RP debe ser sospechado en paciente con o sin enfermedad pre-existente, con deterioro rápido y progresivo del filtrado glomerular acompañado de GMN; deterioro desde 1mg/día de creatinina sérica puede ser suficiente para el diagnóstico, la progresión puede llevarse semanas o meses. La GMN-PI debe sospecharse en pacientes mayores a 60 años mientras que las formas relacionadas a IC serán más frecuentes en paciente menores a 30 años, las mujeres se ven afectadas más frecuentemente en el caso de la GMN-IC mientras que en la anti-MBG y PI la relación por sexo es de 1:1, los niveles de creatinina al momento del diagnóstico son significativamente mayores en la GMN-antiMBG con respecto a los otros grupos, la intensidad de proteinuria es mayor en la GMN-IC y rara vez la proteinuria alcanza límite nefrótico en los otros 2 grupos. la extensión del daño glomerular basado en el porcentaje de medias lunas es mayor en la GMN-antiMBG (97.1%) que en GMN-PI (89.5%) y GMN-IC (56.5). El estudio de IF es definitorio para clasificación y debe disponerse de ello tan pronto como sea posible, no obstante, no debe retrasar el inicio de tratamiento.

Tratamiento

Las pautas de tratamiento son similares para los 3 grupos etiológicos por lo que debe evitarse posponer el tratamiento en espera del resultado histopatológico recordando que el pronóstico es mejor al instalar un manejo adecuado (intenso) y temprano. El tratamiento inicial aceptado consiste en dosis altas de metilprednisolona (15-30mg/kg o un total de 1000 mg por 3 a 5 días consecutivos que se continuarán con prednisona oral, además de ciclofosfamida (CFM) endovenosa, 500mg/m² SC. El uso de plasmaféresis (PF) se encuentra aceptado por su efecto en la progresión a necesidad de diálisis en la enfermedad anti-MBG, tanto en la GMN-PI como en la GMN-IC el papel de la PF es menos claro aunque aceptado en casos seleccionados. En formas refractarias a la terapia inmunosupresora convencional, rituximab puede ser de utilidad aunque se ha informado la ausencia de efecto en la progresión a ERC y diálisis en la nefropatía lupica con presentación RP. Mofetil micofenolato MMF ha sido propuesto como equivalente a CFM basado en un estudio de 52 pacientes en los que se observó mayor porcentaje de remisión y menor recaídas con menos efectos adversos con MMF.

Conclusiones

El síndrome de GMN-RP es una entidad caracterizada por reducción de la función renal y datos de GMN, requiere de diagnóstico oportuno y tratamiento agresivo por la posibilidad de progresión a disfunción renal irreversible en breve tiempo; la clasificación etiológica se

basa en la IF y las formas pauci-inmunes relacionadas a ANCA son las más frecuentes. El tratamiento se asienta en dosis altas de esteroides, ciclofosfamida, inmunoglobulina, rituximab o plasmaféresis.

Bibliografía

1. Jennett JC Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis *Kidney Int* 2003; 63: 1164-1177.
2. Rastaldi MP. Rapidly Progressive Glomerulonephritis, An Update on Glomerulopathies. In *Tech* 2011, 95-110.
3. Kambhan Neeraja. Crescentic Glomerulonephritis: An up date on pauci-immune and anti-GMB disease. *Adv Anat Pathol* 2012; 19: 111-124.
4. Summers SA, Phoon R, Ooi JD, Holdsworth SR et al. The IL-27 Receptor Has Biphasic Effects in Crescentic Glomerulonephritis Mediated Through Th1 Responses. *Am J Pathol* 2011; 178: 580-590.
5. Cui Z & Zao M. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 697-705.
6. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedwood R, D'Cruz DP. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22: 574-82.
7. Tang Z et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology* 2008; 13: 702/13.
8. Hénique C, Papista C, Guyonnet L, Lenoir O, Tharaux PL. Update on crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2014; 36:479-490.

OSTEOPOROSIS

Dr. Francisco Fidencio Cons Molina

Médico Reumatólogo, Director Médico e Investigador Principal del Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali Baja California, México.

Introducción

Osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica caracterizada por disminución de la fortaleza del hueso con aumento en el riesgo de fracturas; hay disminución de proteínas que constituyen su matriz como de sales minerales de calcio y fósforo.

El 51 % de la población en México son mujeres (57,481,307), de ellas, el 21% (12,030,864) son mayores de 50 años y la prevalencia de osteoporosis es 16-18% (2,165,556), y sólo reciben atención la mitad (1,082,778). La prevalencia aumenta con la edad y 30% la tienen a los 80 años.

Tanto en la mujer como en el hombre, el equilibrio entre formación y resorción óseas se vuelve progresivamente negativo con la edad. La pérdida ósea relacionada con la edad comienza inmediatamente después de pico de masa ósea, en la 3a década de la vida y la mayor pérdida de masa ósea se produce después de los 65 años. Los hombres, sin embargo, son menos propensos a desarrollar osteoporosis que las mujeres por dos razones, ganan más hueso durante la pubertad, y pierden menos hueso durante el envejecimiento.

El 85% de las mujeres en casas de asistencia de ancianos >80 años tienen osteoporosis. Las fracturas de cadera y vertebrales en residentes de asilos son de 2.5 a 3.5 veces más comunes. La mayoría de las fracturas después de los 65 años ocurren predominantemente en sitios de hueso cortical, como resultado de que la principal pérdida de hueso en la edad avanzada es por aumento en la porosidad intra-cortical.

La fuerza y la potencia muscular declinan de 10 a 20 por ciento por década después de los 50 años de edad. Esta disminución evidentemente incrementa el riesgo de caídas, y tal vez la gravedad de las caídas, pero también pueden influir en las cargas aplicadas a los cuerpos vertebrales durante las actividades diarias. La influencia de la fuerza muscular en las fuerzas compresivas sobre el cuerpo vertebral depende de la actividad que se realiza. Las fuerzas de compresión vertebral pueden permanecer sin cambio, disminuir ó aumentar grandemente con la reducción de la fuerza muscular.

Diagnóstico

La densidad mineral ósea (DMO) se mide mediante densitometría ósea y la dual de rayos-x (DXA) es el método más utilizado, ya que da mediciones muy precisas en sitios esqueléticos

clínicamente relevantes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define **osteoporosis** en mujeres con DMO menor o igual de -2.5 desviaciones estándar (T-score) por debajo de la masa ósea promedio de personas sanas de 30-40 años. El concepto de masa ósea baja por DXA (**osteopenia**) aplica para aquellas personas con riesgo alto de tener osteoporosis y que se encuentran con valores de T-score por DXA entre -1.0 y -2.5. Los valores de T-score por DXA de -1.0 o mayores se consideran normales. Se considera **osteoporosis establecida** cuando además de presentar valores T-score menores a -2.5 presentan una fractura por fragilidad.

La evaluación del riesgo de fractura se debe realizar en todos los adultos, especialmente en mujeres posmenopáusicas y hombres por arriba de 60 años, en cualquier individuo que presente fractura por fragilidad, es decir aquella que ocurre por trauma de bajo impacto por caídas desde su propia altura. La evaluación incluye la identificación de factores de riesgo de osteoporosis y la medición de la masa ósea por DXA.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo validados que son independientes de la DMO son los siguientes:

- Edad avanzada
- Fractura previa
- Glucocorticoides por tiempo prolongado
- Peso corporal bajo (menos de 58 kg)
- Antecedente familiar de fractura de cadera
- Tabaquismo activo
- Exceso de ingesta de alcohol

Los factores de riesgo más robustos después de la DMO son la edad y la fractura previa por bajo trauma. La mayoría de estos factores de riesgo son fácilmente identificables a partir de una historia clínica y examen físico rutinario; tomados juntos son altamente predictivos de densidad ósea baja y de fractura de cadera futura, incluso en ausencia de medición de la DMO.

En 2008, un grupo de trabajo de la OMS presentó una Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura (FRAX), que estima la probabilidad a 10 años de sufrir fractura de cadera ó fracturas osteoporóticas mayores combinadas (cadera, columna vertebral, hombro ó muñeca) en hombre o mujer sin tratamiento utilizando factores de riesgo clínicos de fractura de fácil obtención, con o sin información sobre la DMO por DXA. El FRAX se ha validado en 40 cohortes (más de un millón de pacientes-año) y puede ser consultado el línea en www.shef.ac.uk/FRAX/

Clasificación de la Osteoporosis

Osteoporosis primaria

No tiene factores causales, excepto la menopausia (osteoporosis postmenopáusica o tipo I de Riggs) y el envejecimiento (osteoporosis senil o tipo II de Riggs). Este tipo de osteoporosis

obedece a procesos fisiológicos normales que producen una condición de fragilidad ósea, con el consiguiente riesgo de fractura.

Osteoporosis secundaria

Existe un factor causal identificable, excluyendo la menopausia y el envejecimiento. Las siguientes son algunas causas de acuerdo a su categoría.

- 1.- **Enfermedades endócrinas:** hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, acromegalia.
- 2.- **Enfermedades hematopoyéticas:** mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, leucemias y linfomas, anemia de células falciformes y talasemia
- 3.- **Enfermedades del tejido conectivo:** osteogénesis imperfecta, síndrome de Ehlers-Danlos síndrome de Marfan
- 4.- **Enfermedades inducidas por drogas:** glucocorticoides, heparina, anti-convulsivantes, metotrexate y ciclosporina A, análogos de GnRH, antiácidos que contienen aluminio.
- 5.- **Enfermedades renales:** insuficiencia renal crónica, acidosis tubular renal.
- 6.- Inmovilización prolongada
- 7.- Enfermedades gastrointestinales y nutricionales

Osteoporosis idiopática

Se ocupa esta denominación para los casos de osteoporosis en los que no se encuentra causa secundaria. Ocurre en mujeres pre-menopáusicas y hombres jóvenes.

Osteoporosis localizada

Corresponde a la disminución de la masa ósea que ocurre generalmente en relación a inmovilización prolongada, especialmente de alguna extremidad. Puede asociarse a disfunción autonómica o inflamación local (distrofia simpática refleja).

La osteoporosis primaria es la forma más frecuente y ocurre en 80% de las osteoporosis en mujeres y en 50% de los hombres. La osteoporosis no tiene manifestaciones clínicas características hasta que ocurre una fractura. Los dolores dorsales ó de caderas suelen ser originados en los músculos (generalmente por alteraciones posturales), por micro-fracturas vertebrales o por osteomalacia. Si bien la osteoporosis suele ser un proceso difuso del esqueleto, los que tienen un alto contenido de hueso trabecular, sufren con mayor frecuencia fracturas con traumatismos mínimos o incluso espontáneas. Clásicamente estas fracturas ocurren en el radio (fractura de Colles), cuello de fémur y vértebras.

Las fracturas vertebrales son la manifestación clínica más frecuente de la osteoporosis; pueden ser asintomáticas y se diagnostican como hallazgo incidental en radiografías. Debe tenerse la precaución de no atribuir a osteoporosis los aplastamientos vertebrales de otras causas, como las neoplasias. Las fracturas osteoporóticas rara vez afectan vértebras superiores a T7 y no suelen ser aisladas. En los pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas, las manifestaciones clínicas pueden ser:

Dolor agudo: ocurre al realizar actividad física liviana o después de una caída, aunque la magnitud de traumatismo no sea muy importante.

Dolor crónico: luego del episodio agudo puede persistir dolor dorsal sordo y mal localizado que puede durar por meses.

Aumento de la xifosis dorsal y disminución de estatura por aplastamiento de varios cuerpos vertebrales. Esto puede asociarse a protrusión del abdomen, aumento de la lordosis cervical y dolor de la región; en casos graves, la deformación torácica puede alterar la mecánica respiratoria.

Las fracturas de Colles suelen ocurrir en relación a caídas con apoyo sobre la mano. Producen gran limitación física y la recuperación requiere de mucho tiempo. Ocasionalmente puede asociarse a distrofia simpática refleja. Las fracturas de cadera se asocian a elevada morbilidad, mortalidad (20%) y discapacidad permanente (50%).

Evaluación del paciente con Osteoporosis

En todos los pacientes con osteoporosis debe realizarse una evaluación clínica y un estudio de laboratorio, con el fin de evaluar si existe alguna causa secundaria. El diagnóstico de osteoporosis primaria debe ser de exclusión, incluso en mujeres pos-menopáusicas de edad avanzada. El abordaje inicial de estos pacientes se basa en la anamnesis y examen físico, que incluya:

Historia reproductiva. Interesa conocer el número de embarazos y duración de la lactancia, edad de la menarquia y de la menopausia, períodos de eventuales amenorreas asociadas a hipoestrogenismo de cualquier origen. En pacientes de sexo masculino debe indagarse sobre la historia de fertilidad y potencia sexual. Cabe señalar que el hipogonadismo puede provocar osteoporosis antes de causar síntomas en la esfera sexual.

Evidencias de neoplasias. Deben buscarse elementos que orienten hacia la posibilidad de mieloma (anemia ó los dolores óseos difusos o en sitios inhabituales, como la calota). Es importante destacar que los cánceres de mama son frecuentes productores de osteoporosis aunque no tengan metástasis óseas, por producción de péptido relacionado con la PTH (PTHrp) que causa acelerada pérdida de masa ósea, incluso mayor que la propia PTH.

Alteraciones tiroideas. El hipertiroidismo autoinmune o iatrogénico producen osteoporosis, aún en ausencia de datos clínicos.

Otras enfermedades endocrinológicas. Cushing, diabetes mellitus, etc.

Enfermedades renales. La acidosis puede producir desmineralización antes que la función renal altere el metabolismo de la vitamina D y de la PTH. Una enfermedad relativamente frecuente es la litiasis urinaria cálcica, que puede asociarse a hiperparatiroidismo secundario y, consecuentemente, a osteoporosis.

Enfermedades digestivas. Interesan las enfermedades gastrointestinales y hepáticas que condicionan alteración en la absorción de nutrientes, en especial calcio y vitamina D.

Fármacos. Es necesario investigar el uso de glucocorticoides, hormonas tiroideas (en especial si la TSH está suprimida), antiácidos que interfieren con la absorción de fósforo y calcio, así como de anti-convulsivantes.

Hábitos. Evaluar el consumo de alcohol (por la alteración en la absorción de otros nutrientes y la eventual producción de daño hepático, ya que aparentemente no tiene efecto tóxico directo sobre el hueso). El tabaco tiene relación directa con la producción de osteoporosis. El ejercicio físico influye en la masa ósea en forma bimodal, ya que en forma moderada mejora la adquisición de hueso, pero en forma exagerada puede, en las mujeres, producir amenorrea e hipoestrogenismo.

Luego de realizar la anamnesis y examen físico, teniendo en mente los puntos anteriormente enunciados, se logra identificar un porcentaje muy alto de las eventuales causas de osteoporosis secundaria.

Exámenes de laboratorio. Los siguientes exámenes sencillos, de bajo costo y prácticamente rutinarios, permiten confirmar o descartar las causas más comunes de osteoporosis secundaria.

Hematología: permite hacer el diagnóstico de la mayoría de los mielomas múltiples y da indicios acerca de la presencia de otras neoplasias.

Perfil bioquímico: la calcemia, fosfatemia y fosfatasa alcalina nos orientan al diagnóstico de metástasis óseas (elevación de fosfatasa alcalina), mieloma, hiperparatiroidismo (hipercalcemia e hipofosfatemia), osteomalacia (hipocalcemia e hipofosfatemia), hipertiroidismo (hasta 10% pueden cursar con hipercalcemia leve y más del 50% presentan elevación que la fosfatasa alcalina). Dentro de este examen, obtendremos alguna información sencilla acerca de la función hepática (transaminasas) y renal (nitrógeno ureico).

Calciuria de 24 horas: este examen, de bajo costo, es indispensable en el estudio de pacientes con historia de litiasis renal, aunque es aconsejable emplearlo en la mayoría de los casos, ya que pueden existir hipercalciurias significativas sin manifestación clínica previa. Valores anormalmente bajos pueden sugerir alteraciones en absorción intestinal o déficit de vitamina D.

Hormona estimulante de tiroides (TSH): La medición de TSH (ultra sensible) es una forma muy sensible de diagnosticar sobredosis de hormonas tiroideas o hipertiroidismo.

Hormona luteinizante (LH) y testosterona: en los hombres esta evaluación es indispensable, ya que el hipogonadismo es la principal causa de osteoporosis en el sexo masculino. Puede considerarse la posibilidad de realizar mediciones de testosterona libre en vez de medir la hormona total.

En suma, los objetivos de la evaluación de un paciente con osteoporosis son: excluir enfermedades que imitan osteoporosis, buscar eventuales causas de osteoporosis y factores

aggravantes, evaluar la gravedad de la osteoporosis para determinar el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de fracturas, seleccionar la mejor alternativa terapéutica y tener una evaluación basal para el seguimiento del tratamiento.

Tratamiento

Además del ejercicio físico, los principales fármacos son vitamina D, bisfosfonatos, ranelato de estroncio, raloxifeno, teriparatida, denosumab, calcitonina y tratamiento hormonal con estrógenos.

Dieta, suplementos de calcio y vitamina D

Estudios recientes apoyan la noción de que los suplementos de calcio incrementan enfermedad cardio o cerebrovascular sin disminuir osteoporosis. La ingesta de proteínas, vitamina D, ejercicio y exposición al sol, influyen en la mineralización ósea.

Ejercicio físico

El ejercicio físico aeróbico o ejercicios de resistencia, pueden mantener o incrementar la DMO en mujeres posmenopáusicas. Muchos investigadores han evaluado que tipos de ejercicio son los más efectivos en mejorar la DMO y otras mediciones de la calidad ósea, equilibrio y reducen riesgo de caídas.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos (BF) son los fármacos más utilizados y de mayor experiencia en el tratamiento de la osteoporosis, con efecto antiresortivo potente. Los más empleados son alendronato 10 mg por día o 70 mg a la semana, risedronato 5 mg/día o 35 mg /semana, ibandronato 150 mg una vez al mes, o zoledronato 5 mg una vez al año por vía intravenosa.

Los BFs orales tienen absorción por vía oral baja (10%), debe ingerirse sin alimentos por lo menos 60 minutos siguientes a su administración. Pueden producir efectos secundarios como esofagitis y en raras ocasiones osteonecrosis mandibular. El zoledronato que se administra una vez al año por vía intravenosa no presenta los problemas de intolerancia oral, pero en 1 a 3 de cada 10 pacientes presenta cuadro post-administración con dolores articulares y fiebre de horas a días. Es muy importante asegurar la adherencia del paciente al tratamiento que por lo general es de 3 a 5 años, dependiendo del nivel de masa ósea inicial. A los pacientes tratados con BF después de 5 años se les puede suspender temporalmente el tratamiento en el llamado “descanso de tratamiento” que puede prolongarse hasta por 1 año. Posteriormente se debe revalorar el reinicio de BF o el cambio por otra estrategia de tratamiento. Es raro la presentación de fracturas femorales atípicas (subtrocantérica) en años de tratamiento, ante lo que puede suspenderse durante un año luego de su administración por 3-5 años.

Teriparatide (TPT)

Análogo de la hormona paratiroidea humana constituido de 34 aminoácidos que corresponden al fragmento activo de la hormona natural; es osteoformador de hueso nuevo y está indicado en el tratamiento de la osteoporosis. Se utiliza principalmente en pacientes con osteoporosis establecida y antecedentes de fractura, con masa ósea particularmente baja ó

con factores de riesgo de fracturas, que lo vuelven un paciente de muy alto riesgo. Se administra una inyección diaria de 20 microgramos por vía subcutánea. El TPT está contraindicado en embarazo, la enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo y los tumores malignos que afectan al hueso. No debe ser empleada en niños ni en personas que no hayan terminado su desarrollo esquelético.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio (RE) oral es alternativa eficaz en la prevención de fractura vertebral y de cadera. Estimula la proliferación de osteoblastos e inhibe la proliferación de osteoclastos. Se administra por vía oral a dosis de 2 g diarios. No provoca síntomas gástricos ni esofágicos y puede ser alternativa cuando no se pueden emplear los BF, aunque aumenta riesgo de tromboembolismo venoso y muy rara vez reacciones dermatológicas graves. Se han reportado complicaciones cardiovasculares (infarto miocardio y eventos vasculares cerebrales) en pacientes que recibieron tratamiento con RE por lo que debe seleccionarse al paciente antes de iniciar este medicamento y evitarlo en pacientes con hipertensión arterial sistémica mal controlada ó en aquellos pacientes con riesgo alto de infarto del miocardio.

Reemplazo hormonal

Estrógenos. Aunque se sabe que el tratamiento con estrógenos es efectivo para detener la pérdida de contenido mineral del hueso.

Testosterona. En hombres con hipogonadismo, la administración de testosterona mejora la cantidad y la calidad ósea, sin embargo no existen estudios sobre sus efectos en reducción de fracturas o en hombres con un nivel normal de testosterona. El uso prolongado de testosterona en varones requiere vigilancia de los niveles de lípidos séricos y de la próstata ante el riesgo de hiperlipidemia e hiperplasia prostática.

Raloxifeno

El Raloxifeno, modulador selectivo de los receptores estrogénicos (MSRE), simula la actividad de los estrógenos en ciertos tejidos. El raloxifeno actúa sobre el hueso donde disminuye la resorción ósea de los osteoclastos y hace más improbable que se produzca una fractura vertebral, sin embargo no afecta a la incidencia de fractura de cadera. Las ganancias de DMO por DXA son muy limitadas (1 a 2% por año) en columna lumbar. Una ventaja de este fármaco contra otros que se emplean en el tratamiento de osteoporosis es que además de reducir la incidencia de fracturas vertebrales también puede reducir la incidencia de cáncer invasor de mama. Existe el riesgo de que algunas pacientes exacerben sus síntomas vasomotores (bochornos) lo que limitaría su uso. Se pueden presentar cuadros de tromboflebitis principalmente en miembros pélvicos por lo que su uso está contraindicado en pacientes con alto riesgo de trombosis venosa.

Denosumab

El Denosumab anticuerpo monoclonal, es el tratamiento antiresortivo más potente. Su mecanismo de acción se basa en la unión de la molécula de Denosumab (similar al RANK) a receptor celular ligando del RANK que se encuentra en las células precursoras de osteoclastos, impidiendo su maduración y activación, lo que ocasiona inhibición en la formación de

osteoclastos. Los osteoclastos son células que están implicadas en la pérdida de masa ósea y por la tanto favorecen la aparición de fracturas. Denosumab aplicado a dosis de 60mg por vía subcutánea cada 6 meses reduce el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales con gran efectividad. Entre sus efectos adversos algunas pacientes pueden desarrollar lesiones cutáneas de eczema en forma muy esporádica.

Pronóstico

Los pacientes con osteoporosis tienen mortalidad aumentada debido a la mayor probabilidad de que se produzcan fracturas.

La tasa de mortalidad a los 6 meses de producirse una fractura de cadera es de aproximadamente 13.5 %, y al menos el 13 % de las personas que la sufren necesitan ayuda permanente para poder desplazarse.

Las fracturas vertebrales, tienen menor impacto sobre la mortalidad que las de cadera en el corto plazo, sin embargo la mortalidad a 10 años puede ser igual o mayor que la de las fracturas de cadera. Las fracturas vertebrales pueden dar lugar a deformidades y ocasionan dolor crónico que puede ser difícil de controlar. Las fracturas vertebrales múltiples pueden conducir a grave lordosis y cifosis de la columna vertebral, el aumento de presión sobre los órganos internos pueden disminuir la capacidad respiratoria. Las fracturas osteoporóticas se asocian pues, en general, con una disminución de la calidad de vida

Lecturas recomendadas

1. WHO (1994). «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group». World Health Organization technical report series 843: 1–129.
2. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:595.
3. National Osteoporosis Foundation 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (Accessed on June 03, 2013).
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:1395.
5. 2013 ISCD Official Positions - Adult <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> (Accessed on December 02, 2013).
6. Harold N Rosen , Drezner Marc K Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women in UpToDate http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women?source=search_result&search=osteoporosis&selectedTitle=1~150.
7. Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin Interv Aging*. 2014; 30: 105-15
8. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Dec 17;13(1):109. doi: 10.1186/s40200-014-0109-y. eCollection 2014.
9. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, Gershon AS, Cadarette SM. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014;21(3):e486-504.
10. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Nov 18;10:937-48

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Dr. Ricardo Moreno Valdés

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

El término artritis idiopática juvenil (AIJ) engloba a grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias de origen desconocido que comienzan durante la infancia y tienen como expresión clínica común a ellas, la presencia de inflamación articular (artritis), comúnmente acompañada de otras manifestaciones sistémicas. La AIJ puede afectar una o varias articulaciones y por definición, el diagnóstico se establece cuando la artritis inicia antes de los 16 años y persiste al menos durante 6 semanas, con exclusión previa de otras causas de artritis o lesión de estructuras peri-articulares.

Epidemiología

La AIJ es la segunda enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la principal enfermedad reumatológica, es causa importante de discapacidad a corto, mediano y largo plazo. Esta enfermedad puede afectar a niños de cualquier edad, aunque rara vez se presenta antes de los primeros seis meses de vida, afecta con mayor frecuencia a niñas entre el primero y cuarto año de vida. Se ha descrito en todas las razas con incidencia estimada de 2-20 casos/100,000 niños y prevalencia de 0.07-4.01/10,000.

El consenso y adopción de los criterios propuestos por la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR), dio lugar a abandonar los términos de artritis reumatoide juvenil y artritis crónica juvenil, como anteriormente se denominaba.

La AIJ se clasifica según las características de los síntomas y su evolución en los primeros seis meses de la enfermedad. Es importante conocer el tipo de AIJ que se tiene, ya que la evolución, tratamiento y pronóstico son diferentes. Actualmente se incluyen 7 subtipos de la enfermedad, de acuerdo a la clasificación de ILAR en base a clínica, evolución y genética.

Tabla 1. Evolución de la clasificación de los subtipos de AIJ

CAR (1977)	EULAR (1978)	ILAR (1997)
Artritis Reumatoide Juvenil	Artritis Crónica Juvenil	Artritis Idiopática Juvenil
Sistémica	Sistémica	Sistémica
Poliarticular	Poliarticular	Poliarticular FR - Poliarticular FR +

Oligoarticular	Oligoarticular	Oligoarticular - Persistente - Extendida
	Psoriasis Juvenil	Psoriásica Relacionada a entesitis Artritis indiferenciada

CAR: Colegio Americano de Reumatología, EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo, ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología

Etiología

Al igual que en los adultos, las enfermedades autoinmunes en niños, son consideradas complejas en su etiología, con involucro de múltiples factores de riesgo genéticos, infecciosos y ambientales, aunque no ha sido posible reproducirlos en estudios bien llevados, en las diferentes poblaciones. En términos generales se ha encontrado mayor riesgo de AIJ, en aquellos niños, con antecedentes de madres fumadoras, exposición intrauterina a agentes infecciosos (mediante mecanismos de reacción cruzada y activación policlonal de linfocitos como en el caso del *Mycoplasma pneumoniae*, estreptococo, parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr), alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, presencia de alelos HLA de clase I y II (HLA-DRB1*08, 11 y 13, DPB1*02 en caucásicos y HLADRB1*0405 en asiáticos), y variantes de TNFAIP3 y STAT4.

Fisiopatogenia

En la AIJ se ha encontrado evidencia de alteración en la inmuno-regulación y en la producción de citocinas, macrófagos activados en la membrana sinovial que se activan y producen interleucinas (IL) y linfocitos que en forma más lenta e indirecta ayudan a perpetuar el proceso inflamatorio, pues estimulan mediadores de inflamación en otras células como monocitos, fibroblastos y condrocitos. La activación del complemento, mediante complejos inmunes circulantes (CIC que incluyen a los formados por factor reumatoide), tiene papel importante en la perpetuación de la reacción inflamatoria. Hay alteración en la interacción Th1/Th2, en donde los linfocitos Th1 o CD4+, secretan IL-2, IL-3, interferón (IFN- α), factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y TNF- β . Los linfocitos Th2 secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, GM-CSF y TNF- α , con activación y diferenciación de linfocitos B. En la AIJ sistémica la expresión anormal de las tres principales citocinas inflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF- α) es característica de este subtipo de enfermedad. Complejos de IL-6 con su receptor soluble, sIL-6R, prolongan la actividad de la citocina. Los niveles de IL-6 se incrementan en cada pico febril y se correlacionan con la actividad sistémica de la enfermedad, artritis y con el incremento de los reactantes de fase aguda. La anemia, trombocitosis, hipergammaglobulinemia, y retraso de crecimiento en la enfermedad sistémica, son consecuencia de la producción excesiva de IL-6. En la AIJ poliarticular el receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) está moderadamente incrementado en el compartimiento vascular y líquido sinovial y sus niveles se correlacionan con la actividad de la artritis. En la AIJ oligoarticular

el patrón de citocinas es similar que en la forma poliarticular. El receptor soluble de IL-2 está incrementado en la sangre y su nivel se correlaciona con la actividad de la enfermedad clínica.

AIJ oligoarticular

Es el subgrupo más común de AIJ, que representa casi el 60% de los pacientes. El ochenta por ciento son niñas, con edad pico de aparición entre los 1 y 3 años. Característicamente el paciente se presenta con artritis de cuatro o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad, suelen tener una presentación indolente y en el 50% de los casos, se afectada alguna de las rodillas. Los ANA están presentes hasta en el 85% de los pacientes, pero el FR no es frecuente. Aunque los pacientes con AIJ oligoarticular pueden tener anemia leve, los marcadores inflamatorios a menudo son normales. Después de los primeros 6 meses, casi el 50% de los pacientes desarrollan poliartritis, con la participación de cinco o más articulaciones afectadas, y por lo tanto, son reclasificados como formas oligoarticulares extendidas (figura 1), con menor probabilidad de remisión en la etapa adulta.

Los predictores de la evolución de los pacientes a formas extendidas incluyen la afección al tobillo, muñeca o mano, artritis simétrica, artritis en dos a cuatro articulaciones y la presencia de título elevado de ANA o VSG.

Este grupo tiene también el mayor riesgo de desarrollar uveítis, sobretodo en aquellos pacientes con ANA positivos (hasta el 50%). Otros factores asociados con el aumento de riesgo incluyen el género femenino, menores de 6 años de edad, y aquellos con menos de 4 años de duración de la enfermedad. En este grupo se recomienda la revisión oftalmológica mediante lámpara de hendidura cada 3 meses. La uveítis anterior típicamente es asintomática y no se correlaciona con la presencia de la artritis. La mayoría de los niños responden a los esteroides tópicos, sin embargo, algunos pacientes pueden ser refractarios o desarrollar complicaciones, incluyendo glaucoma, cataratas, sinequias, queratopatía en banda, edema macular y ceguera. El 75% de las formas persistentemente oligoarticulares alcanzan la remisión completa, que sólo se alcanza en 12% de las formas extendidas.

AIJ poliarticular

La AIJ poliarticular (figura 2) comprende aquellos pacientes con artritis simétrica de cinco o más articulaciones dentro de los primeros 6 meses; representa el 25% - 40% de toda la AIJ



Fig. 1. Oligoartritis extendida.

y se subdivide en 2 grupos. De acuerdo a la presencia o ausencia del FR. Las manifestaciones clínicas incluyen además de la artritis, síntomas constitucionales tales como fatiga, anorexia, pérdida de peso, anemia y fiebre de bajo grado. La uveítis anterior es poco común.



Figura 2. AIJ poliarticular

El grupo de FR positivo representa menos del 10% del grupo total de AIJ, se presenta en la infancia tardía y adolescencia, con cuadro clínico muy parecido a la artritis reumatoide del adulto con presencia de artritis erosiva con deformidades clásicas y presencia variable de nódulos reumatoides. La artritis también afectar la columna cervical y la articulación temporo-mandibular. El grupo AIJ poliarticular seronegativo tiene pronóstico variable y representan aproximadamente el 30% de la AIJ. El 90% de los pacientes son niñas, con edad pico de aparición entre 1 a 3 años, aunque puede ocurrir en cualquier momento.

AIJ de inicio sistémico

Comprende el 10% de las AIJ, es el de mayor morbilidad y mortalidad. Se caracteriza por fiebre elevada durante al menos 2 semanas, exantema evanescente color salmón, localizado a nivel del tronco, axilas y zonas inguinales, que suele acompañar a la fiebre. La artritis puede estar ausente al momento del diagnóstico, ante lo que debemos sospecharla pacientes con síntomas extra-articulares, tales como serositis, fiebre, anemia, adenomegalias o hepatoesplenomegalia. Los exámenes de laboratorio se caracterizan por leucocitosis, trombocitosis, anemia, hipertransaminasemia e hiperferritinemia. A diferencia de otros subgrupos de AIJ, no hay predisposición de género y puede ocurrir a cualquier edad. Raramente hay ANA positivos y típicamente es negativo el FR. Casi el 40% de los pacientes desarrollan una forma poliarticular crónica, erosiva. Los predictores de mal pronóstico incluyen el inicio de la enfermedad en menores de 6 años de edad, duración de la enfermedad durante más de 5 años o persistencia de las características sistémicas después de los primeros 6 meses (fiebre,

requerimiento de esteroides y trombocitosis). La mortalidad es menor al 0.3% y está dada principalmente en aquellos pacientes que desarrollan el síndrome de activación macrofágica, infecciones o complicaciones cardíacas. Raramente puede verse la amiloidosis, como complicación de esta entidad.

Artritis psoriásica

Se caracteriza por la presencia de artritis y psoriasis y al menos dos de los siguientes hallazgos: dactilitis, onicolisis o presencia de pozuelos en uñas y el antecedente de psoriasis en familiares de primer grado. Se presenta en la infancia media y en ocasiones las manifestaciones cutáneas pueden aparecer en forma tardía. La artritis típicamente es asimétrica, y se acompaña de tenosinovitis. La uveítis ocurre en 17% de los pacientes.

Artritis relacionada a entesitis

Forma poco frecuente de la AIJ, que se caracteriza por la presencia de artritis y/o entesitis, además de 2 de los siguientes: dolor en articulaciones sacroiliacas o lumbalgia inflamatoria, antígeno HLA-B27 positivo, inicio de la artritis después de los 6 años de edad en los hombres, uveítis anterior aguda (sintomática) y antecedentes de enfermedad asociada a HLA-B27 en un familiar de primer grado. La prevalencia es de 12-33/100,000 niños, habitualmente en mayores de 8 años. Puede asociarse a síntomas gastrointestinales, en cuyo caso predominan estos, sobre las manifestaciones articulares.

Artritis indiferenciada

Se consideran en este grupo, a todos aquellos pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos para alguna de las categorías previas o bien los cumplen en más de 2 de las mismas.

Complicaciones de la AIJ

El síndrome de activación macrofágica es una complicación poco frecuente, pero potencialmente mortal, que es considerado un síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítico secundario, caracterizado por la presencia de macrófagos activados, bien diferenciados, que fagocitan células hematopoyéticas en la médula ósea. Algunos otros disparadores del síndrome incluyen infecciones virales y alteraciones en el régimen de medicación. Las manifestaciones clínicas características incluyen insuficiencia hepática, coagulopatía con hemorragia o trombofilia, encefalopatía, y muerte hasta en 22% de los pacientes. Los hallazgos de laboratorio incluyen ferritina elevada, pancitopenia, prolongación en los tiempos de coagulación, hipofibrinogenemia, elevación de productos de degradación de fibrina e hipertrigliceridemia. Los pacientes requieren manejo intensivo en la UCI, dosis altas de esteroides (pulsos) y otros agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A, etopósido, talidomida, ciclofosfamida, o infliximab.

Otras complicaciones presentes en estos niños, incluyen la desnutrición (hasta en 50%), retraso en el crecimiento, osteopenia, osteoporosis, depresión y distintos grados de discapacidad.

Tratamiento

El tratamiento requiere la estrecha colaboración de pediatras, reumatólogos, oftalmólogos, endocrinólogos, fisioterapeutas, psicólogos infantiles y ortopedistas, y los objetivos están encaminados al control del dolor e inflamación, preservar la función y promover el crecimiento normal.

Más de seis AINE han sido aprobados para su uso en niños y aunque los efectos adversos leves no son infrecuentes, los AINE son muy bien tolerados. El uso de inyecciones intra-articular de glucocorticoides está reservado para situaciones especiales.

Todos los niños con AIJ requieren del control de la enfermedad mediante FARME o DMARD, además de dosis bajas de glucocorticoides, que requieren de varias semanas para alcanzar el efecto terapéutico completo. Los DMARD más utilizados son metotrexato, azulfidina y leflunomida, efectivos en más del 75% de los pacientes, alcanzado respuestas de ACR Pedi 50 del 73% y ACR Pedi 70 del 86%.

La mayoría de los estudios evalúan la eficacia de los biológicos en pacientes con AIJ con poliartritis y que no han tenido respuesta al metotrexato. El costo relativamente alto, la administración parenteral en algunos casos y la falta de datos a largo plazo son también barreras para su uso. Dado el riesgo de infección, es recomendable actualizar todas las vacunas antes del inicio de la terapia y evitar las vacunaciones con micro-organismos vivos. Los agentes biológicos utilizados en niños incluyen etanercept, adalimumab, infliximab, tocilizumab y abatacept, con tasas de respuesta elevadas.

Bibliografía

1. Sen ES, Ramanan AV. Republished: New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Postgrad Med J* 2014;90(1068):590-596.
2. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(2):293-313.
3. Eisenstein EM, Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun* 2014;48-49:31-3.
4. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2):112-7.
5. Kahn PJ. Juvenile idiopathic arthritis - what the clinician needs to know. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71(3):194-9.
6. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(3):152-66.

ARTRITIS SÉPTICA

Dr. Martín Magaña

*Departamento de Infectología, Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

Una articulación puede inflamarse por diferentes causas: infecciosas, inmunológicas, traumáticas o por cristales. La artritis séptica es un proceso inflamatorio agudo articular producido por invasión y multiplicación de microorganismos patógenos. El cuadro fisiopatológico y clínico es de instalación aguda y evolución rápida. El retraso en el inicio apropiado de antibióticos en las primeras 24 a 48 horas puede causar pérdida del tejido sub-condral y disfunción permanente de la articulación.

Incidencia

Varía ampliamente y depende de las características de la población afectada y de anomalías estructurales preexistentes de la articulación; va de 4 a 29 casos por cada 100,000 personas-año.

Etiología

Casi cualquier microorganismo puede ser patógeno. El germen causal más frecuente es estafilococo, 70% a 80% de los casos; en segundo lugar está el estreptococo y rara vez gonococo (en población sexualmente activa). Los gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, *Haemophilus influenza*, *Serratia marcescens*) rara vez causan artritis séptica, en particular en recién nacidos, lactantes y pacientes de edad avanzada.

Patogenia

Los gérmenes llegan a la articulación a través de:

- Vía hematógena, que es la más frecuente.
- Inoculación directa, a través herida penetrante a la articulación, inyección articular, artroscopía o infección quirúrgica.
- Por contigüidad, debido a la extensión de osteomielitis, bursitis séptica o absceso de tejidos adyacentes hacia la cavidad articular.

Los mediadores inflamatorios y la presión del líquido producido conducen a destrucción del cartílago articular y pérdida ósea.

Factores predisponentes

Contribuyen a la presentación de artritis séptica: infecciones, diabetes mellitus, estados de inmuno-supresión, uso de glucocorticoides, deficiencias nutricionales, uso de drogas intravenosas y alcoholismo entre otros. Se presenta con mayor incidencia en niños, adolescentes y en el paciente de edad avanzada.

La artritis reumatoide incrementa el riesgo de artritis séptica hasta 4 veces. El uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa incrementa 2 veces el riesgo de infecciones graves. Los pacientes con infección por VIH hasta el 0.5% tienen artritis séptica la cual es independiente de la cuenta de CD4 o del estadio de la enfermedad.

Ubicación

Cualquier articulación puede infectarse; en articulaciones nativas, la rodilla es la más afectada, seguida de cadera, hombro, tobillo, codo y carpo. Las infecciones de las articulaciones esternoclavicular o sacroilíaca, son más comunes en pacientes con historia o uso de drogas por vía intravenosa. En los pacientes de edad avanzada se encuentran infecciones de columna (espondiscitis infecciosa) pero en general son poco frecuentes.

Anatomía patológica

En el proceso inflamatorio articular evolutivo se puede reconocer varias etapas anatomopatológicas. En la primera etapa el cuadro tiene el carácter propio de “sinovitis”, con hiperemia, tumefacción e infiltración leucocitaria de la sinovial; derrame intra-articular seroso, seropurulento y posteriormente se hará francamente purulento. Evoluciona rápidamente a “flegmón capsular” en que todo el conjunto de tejidos articulares está infiltrado por el exudado seropurulento. En esta etapa ya hay compromiso del cartílago articular, cuyo daño es irreparable. Finalmente, hay compromiso óseo, con condrolisis y osteolisis que determinarán un daño definitivo de la articulación. La desaparición del cartílago articular pondrá en contacto los dos extremos óseos que se fusionarán, lo que condiciona anquilosis ósea. Si se interpone tejido fibroso reparativo, se producirá una anquilosis fibrosa como secuela definitiva.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física y el análisis del líquido sinovial.

Historia clínica

El paciente se presenta con inflamación articular agudo, dolor, eritema, calor y limitación a la movilidad de la articulación. Hasta el 84% de los pacientes adultos tienen alguna condición médica subyacente y cerca del 60% afección de la articulación previamente. Los síntomas constitucionales tales como la fiebre, calosfríos o temblor pueden estar presentes en la mitad o menos de los casos.

Examen físico

El examen físico debe determinar si la inflamación es intra-articular o peri-articular. En la patología intra-articular hay limitación grave de los movimientos activos y pasivos, la articulación se retiene a menudo en la posición de espacio intra-articular máximo (una rodilla séptica se extenderá completamente). Por el contrario, el dolor de la patología peri-articular se produce sólo durante ciertos movimientos y la inflamación es más localizada. Aunque la artritis séptica suele ser monoarticular, hasta 20 por ciento de los casos es oligoarticular.

Exámenes de laboratorio

Los marcadores séricos como leucocitos, velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína C reactiva, se utilizan con frecuencia para determinar la presencia de la infección o la respuesta inflamatoria. Algunos pacientes con artritis séptica pueden tener índices de sedimentación globular y niveles de proteína C reactiva normales lo cual no descarta el diagnóstico. Cuando están elevados, estos marcadores se pueden usar para monitorizar la respuesta terapéutica. Debido a que la patogénesis puede ser hematógena, los hemocultivos son positivos en el 25 a 50 por ciento de los pacientes.

Análisis del líquido sinovial

El diagnóstico se confirma con la punción articular al obtener líquido articular turbio o purulento. La artrocentesis identifica el agente infeccioso y es útil para el análisis del líquido sinovial. La cuenta de glóbulos blancos mayor a 50,000 por mm³ y diferencial de >90% de polimorfonucleares se han correlacionado directamente con la artritis infecciosa, aunque este hallazgo se puede encontrar también en la artropatía por cristales. Por otro lado, cuenta baja de leucocitos puede dar lugar en personas con enfermedad gonocócica diseminada, leucopenia periférica (sin o con datos de inmunosupresión adicional) o prótesis articular. La presencia de cristales no excluye el diagnóstico de artritis séptica ya que pueden coexistir.

Otros datos de laboratorio que sugieren artritis séptica son: disminución de la viscosidad, coágulo de mucina friable, glucosa <50% de la sérica e incremento de las proteínas, en el líquido sinovial. Sin embargo, la glucosa baja y/o proteínas elevadas no son muy sensibles ni específicos para artritis séptica.

La sensibilidad de la tinción de Gram del líquido sinovial y el cultivo varían según el microorganismo causal. La reacción en cadena de la polimerasa es de utilidad para identificar organismos menos comunes, tales como especies de *Borrelia* por lo que se deben solicitar si hay un alto nivel de sospecha clínica.

Imágenes

No hay datos patognomónicos de artritis séptica aguda en los estudios de imagen. Los signos radiológicos de compromiso articular son tardíos y no nos ayudan frente al cuadro agudo, y aparecen después de 10 a 15 días y ocurren en el siguiente orden: disminución del espacio articular (raramente aumento del espacio articular), desmineralización ósea subcondral y epifisaria, borramiento e irregularidad del contorno articular y destrucción progresiva de las

superficies articulares. El ultrasonido es más sensible. Los hallazgos en la imagen por resonancia magnética que sugieren una infección intra-articular aguda incluyen la combinación de erosiones óseas con edema óseo. La gammagrafía tiene mayor utilidad en los estados iniciales del proceso infeccioso, la concentración anormal del radiofármaco en la articulación sospechosa, unido al cuadro clínico, suele ser elemento diagnóstico de extraordinario valor.

Presentación clínica basada en causas microbiológicas

Artritis no gonocócica

Constituyen más del 80 por ciento de los pacientes con artritis séptica. Afecta más a las personas mayores, es aguda y es monoarticular en más del 80% de los casos. Los cultivos del líquido sinoviales son positivos en > 90 % de los pacientes y los hemocultivos sólo en el 50 %. Se asocia con: uso de drogas IV, foco infeccioso contiguo o a distancia (celulitis, abscesos, endocarditis u osteomielitis crónica). *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuente, seguido por especies de *Streptococcus*. El *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) problema clínico emergente, ocurre en 5 % a 25 % de los casos; afecta a ancianos y puede ocurrir en el hombro.

Los bacilos Gram negativos representan aproximadamente 14% a 19%, se asocian con infecciones invasivas del tracto urinario, uso de drogas IV, edad avanzada, inmunosupresión e infecciones de la piel. Los Gram-negativos más comunes en los adultos son *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Históricamente *Haemophilus influenzae* producía infecciones con más frecuencia en niños, pero esto ha disminuido por el uso extenso de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b.

Artritis gonocócica

Los pacientes con esta infección usualmente son jóvenes, previamente sanos y sexualmente activos. Pueden tener varias presentaciones musculo esqueléticas, con o sin dermatitis asociada. Los pacientes presentan típicamente patrón migratorio de artralgiás, inflamación tenosinovial o artritis no erosiva. Los hemocultivos raramente son positivos y el cultivo del líquido sinovial es positivo en 25 a 70%. Cuando se sospeche gonococcemia, se deben tomar muestras para cultivo de sitios potencialmente infectados como: uretra, recto, faringe o cérvix. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa tiene sensibilidad del 76% y especificidad 96% y es de utilidad en pacientes con cultivo negativo si el cuadro clínico es incierto.

Otras infecciones

Las artritis sépticas por micobacterias y hongos habitualmente tienen instalación insidiosa y son indolentes, lo cual puede retrasar considerablemente el diagnóstico aunque el daño a la articulación no ocurre tan rápido como en la bacteriana. La infección articular por *Mycobacterium tuberculosis* típicamente afecta la cadera o la rodilla, usualmente ocurre por diseminación de foco infeccioso antiguo y puede ocurrir sin otra manifestación de tuberculosis activa. El cultivo del líquido sinovial es positivo en 80% de los casos pero la tinción directa no es de utilidad ya que con frecuencia es negativa. La biopsia sinovial puede ser positiva para *M. tuberculosis* en el 95%. Para el diagnóstico de artritis por hongos se requiere de cultivo

y/o hallazgos histopatológicos. Rara vez el germen responsable de artritis séptica es *Borrelia burgdorferi*, que se sospecha ante historia de eritema migratorio y artralgiyas migratorias. La enfermedad tardía se caracteriza por oligoartritis intermitente, usualmente afecta la rodilla u otras articulaciones grandes. El agente no es cultivable por lo que el diagnóstico se basa en dos pruebas serológicas: ELISA, Western blot o inmunoblot. La PCR es positiva en 85%, pero no distingue entre organismos vivos o muertos.

Artritis asociada a prótesis articular

Las infecciones asociadas a prótesis articular ocurren en 0.86 a 1.1 % de las prótesis de rodillas y en el 0.3 al 1.7 % de las artroplastias de cadera. La adherencia de las bacterias a la superficie protésica forma bio-películas lo que conduce a resistencia al sistema inmune del paciente y a la acción de los antibióticos. Con mayor frecuencia son causadas por cocos Gram positivos incluyendo estafilococos coagulasa negativo y *S. aureus*. Los bacilos Gram negativos y micobacterias ocurren menos frecuentemente y la causa polimicrobiana participa hasta en 20%. Como factores de riesgo reconocemos: fractura previa, artritis reumatoide seropositiva, índice de masa corporal alto, revisión de artroplastia e infección del sitio quirúrgico. La instalación insidiosa con síntomas leves, representa problema de diagnóstico. El análisis del líquido articular en esta entidad puede mostrar cuenta de leucocitos tan baja como 1,100 por mm³, con diferencia de >65% de PMN. Los antibióticos pueden ser de utilidad y puede ser necesario el manejo quirúrgico que incluye: debridación, cambio de prótesis o incluso puede ser necesario el retiro permanente de la prótesis. No hay evidencias que soporten el uso de antibióticos profilácticos para evitar estas infecciones.

Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano inicial debe basarse en la sospecha del agente patógeno y del organismo que se encuentre en la tinción de Gram del líquido sinovial.

El tratamiento inicial incluye: vancomicina si se encuentran cocos Gram positivos, ceftriaxona si se encuentran cocos Gram negativos y ceftazidima si se encuentra bacilos Gram negativos. Si la tinción de Gram no muestra gérmenes, se puede iniciar vancomicina más ceftazidima o un aminoglucósido, con el ajuste necesario al tener el cultivo.

La duración del tratamiento en el caso de las no gonocócicas se sugiere sea de 3 a 4 semanas. En el caso de las gonocócicas, si el paciente mejora en las siguientes 48 horas del inicio de ceftriaxona, se puede cambiar a cefalosporina oral o quinolona (si no hay problema de resistencia) por al menos una semana más y se debe considerar la necesidad de agregar tratamiento contra *Chlamydia* si no mejora.

En las artritis por hongos depende de la especie identificada, pero puede ser con azoles o requerir de anfotericina IV. Los casos de artritis de Lyme responden bien a la ceftriaxona parenteral o doxiciclina oral.

Además del tratamiento con antibióticos, se necesita la evacuación del material purulento ya sea por artrocentesis repetidas o por método quirúrgico. La aspiración repetida diaria de la

articulación por 5 días puede ser exitosa, pero se debe evaluar la respuesta con el análisis del líquido sinovial diario que incluye cuenta de leucocitos, porcentaje de polimorfonucleares, tinción de Gram y cultivo. El drenaje quirúrgico por artroscopia o abierto también es de utilidad, el primero de ellos se asocia a recuperación rápida y baja morbilidad. La visualización directa del tejido articular permite lisis de adherencias, drenaje de colecciones purulentas y debridación del material necrótico. Las punciones articulares pueden ser insuficientes y no están indicadas en infecciones por *Staphylococcus aureus* o artritis muy agresivas. En las artritis sépticas de cadera, donde la destrucción de la articulación es inminente por el daño cartilaginoso y necrosis de la cabeza femoral por daño vascular, la artrotomía es obligatoria y urgente.

Pronóstico

Los índices de mortalidad actuales oscilan del 10 al 20% y dependen de la presencia de condiciones de morbilidad, que incluyen edad avanzada, coexistencia con enfermedad cardíaca o renal e inmunosupresión concurrente. Otros factores asociados a mortalidad incluyen: edad mayor de 65 años, infección en el hombro, codo o artritis séptica poliarticular.

La artritis por *S.aureus* tiene índices de recuperación a las condiciones basales de la articulación en 50% de los casos. En adultos, los sobrevivientes a artritis séptica por neumococo, retornan a sus condiciones basales en 95%.

En la tercera parte de los pacientes puede observarse: amputación, artrodesis, cirugía de prótesis o deterioro funcional grave. Usualmente afecta a pacientes ancianos, aquellos con enfermedad articular pre-existente o con material intra-articular sintético.

Bibliografía sugerida

1. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med.* 2011 Aug;18(8):781-96.
2. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci.* 2009 Sep 2;6(5):234-40.
3. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician.* 2011 Sep 15;84(6):653-60.
4. Lingling Ma, Ann Cranney, Holroyd-Leduc Jayna M. Acute monoarthritis: What is the cause of my patient's painful swollen joint? *CMAJ.* Jan 6, 2009; 180(1): 59–65.
5. Ribeiro M, Monteiro FJ, Ferraz MP. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomater.* 2012 Oct-Dec;2(4):176-94.
6. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I, et al. [SEIP-SERPE-SEOP Consensus document on the treatment of uncomplicated acute osteomyelitis and septic arthritis.] *An Pediatr (Barc).* 2014 Nov 28. pii: S1695-4033(14)00462-7. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.10.005. [Epub ahead of print].
7. de Souza Miyahara H, Helito CP, Oliva GB, Aita PC, Croci AT, Vicente JR. Clinical and epidemiological characteristics of septic arthritis of the hip, 2006 to 2012, a seven-year review. *Clinics (Sao Paulo).* 2014 Jul;69(7):464-8.
8. Colavite PM, Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2014 May 6;20:19. doi: 10.1186/1678-9199-20-19. eCollection 2014.

9. Tanwar YS, Jaiswal A, Singh S, Arya RK, Lal H. Acute pediatric septic arthritis: a systematic review of literature and current controversies. *Pol Orthop Traumatol*. 2014 Mar 31;79:23-9.
10. Morrison TA, Figgie M, Miller AO, Goodman SM. Periprosthetic joint infection in patients with inflammatory joint disease: a review of risk factors and current approaches to diagnosis and management. *HSS J*. 2013 Jul;9(2):183-94

FIEBRE REUMÁTICA

Dra. Adriana N. Rangel Botello

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto".*

La fiebre reumática (FR) es una constelación de síntomas que se derivan de respuesta multi-sistémica autoinflamatoria no supurativa, posterior a infección por el estreptococo β hemolítico del grupo A (SGA) o *Streptococcus pyogenes*.

La artritis migratoria de los niños se describió en la época de Hipócrates (460 a.C.) y el término corea fue introducido por Paracelso (1493-1541), deriva de la palabra "*khoreia*" que significa baile. Para el siglo 17 la manifestaciones que involucraban la fiebre reumática se conocían como "reumatismo" y fueron descritas por Guillaume Du Baillou en Francia (1538) y por Thomas Sydenham en Inglaterra (1686). Sydenham usó la designación de danza de San Vito para describir la corea. En Italia en 1761 Morgagni describió las lesiones valvulares. En 1838 Richard Bright, asoció la corea con enfermedades del pericardio y fue el primero en asociar todas las anomalías de la fiebre reumática. En 1904 Aschoff describió los nódulos cardiacos. En 1932 Edgar W Todd evidencio apoyar la hipótesis de patogénesis inmune de fiebre reumática con el descubrimiento de las anti-estreptolisinas.

Epidemiología

En países desarrollados, la FR es la causa principal de enfermedades cardiacas adquiridas en adultos jóvenes, causa 200,000 a 250,000 muertes prematuras cada año y es la mayor causa de muerte cardiovascular en niños y adultos jóvenes en países desarrollados. La prevalencia de la cardiopatía reumática se estima en 15.6 a 19.6 millones de casos en el mundo. La tasa de incidencia anual en revisión sistemática de 10 estudios poblacionales publicado desde 1967 a 1996, en el norte de India es de 51 por 100,000 por año, con media entre todos los estudios de 19 por 100,000 por año, en países Americanos y de Europa del Este de 10/100,000 por año.

De acuerdo con la OMS, el número de discapacidad ajustado a vida-años perdidos por la enfermedad es 5.2 millones por año en el mundo, la incidencia global en niños de 5 a 14 años, es de 300,000 a 350,000/año.

El primer episodio de FR comúnmente afecta a niños y adolescentes jóvenes, es muy raro que los pacientes experimenten su primer episodio en menores de 2 años o mayores de 35 años.

Patogenia

La asociación del mimetismo antigénico con respuesta inmune anormal es la piedra angular de la fisiopatología de la FR, fundamentado en una cepa estreptocócica del grupo A, la susceptibilidad del hospedero y la respuesta aberrante del mismo.

Las cepas del *S. pyogenes* que tienen mayor probabilidad para causar FR son las que cuentan con la proteína de superficie M, T y R, las cuales se asocian con la adherencia bacteriana a las células epiteliales de la faringe.

Los anticuerpos estreptocócicos tienen reacción cruzada con epítopes del tejido del hospedero y originan inflamación en diversos órganos. Adicionalmente, los fragmentos peptídicos bacterianos, son presentados a los linfocitos T a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), con la subsecuente respuesta inmune. Los epítopes compartidos se localizan en la proteína M del estreptococo, tejido cardíaco, sinovial y neuronal.

Se ha encontrado que los antígenos del CMH clase II, participan en la cascada de inflamación, particularmente el HLA-DR7, HLA-DR2 en afro-americanos y HLA-DR4 en americanos caucásicos. Otras proteínas diferentes al CMH, que pueden influir en la respuesta autoinmune contra el SGA son: lectina de unión a manosa (MBL), varias citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la IL-1 y 6.

La MBL es una proteína inflamatoria de fase aguda, que funciona como receptor de reconocimiento de patógeno soluble. La MBL se une a los azúcares en la superficie de los patógenos, con papel importante en la inmunidad innata, opsoniza patógenos, promueve su fagocitosis y activa la cascada del complemento a través de la vía de la lectina.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se pueden categorizar en manifestaciones musculoesqueléticas, cardíacas, neuropsiquiátricas y dermatológicas, hallazgos que se pueden presentar después de 2-5 semanas de la faringitis estreptocócica. Adicionalmente hay síntomas constitucionales que incluyen fiebre y malestar general, elevación de reactantes de fase aguda; puede haber dolor precordial o abdominal, taquicardia, anemia y epistaxis. En ocasiones los episodios son asintomáticos.

Carditis

Se presenta en el 30-45% de los pacientes, como pancarditis o endocarditis. Inicialmente la enfermedad valvular condiciona insuficiencia, aunque la progresión crónica puede causar estenosis. Su forma de presentación incluye, frote pericárdico, taquicardia, soplo sistólico apical consistente con insuficiencia mitral, soplo diastólico basal por insuficiencia aórtica e insuficiencia cardíaca. La carditis puede ser subclínica, evidente en ecocardiografía, puede ser recurrente, particularmente en los 5 primeros años del primer episodio. La FR también puede afectar las arterias coronarias.

Artritis

Ocurre en el 60 a 80% y frecuentemente es la manifestación que conlleva al médico. Característicamente es poliarticular, migratoria, con episodios de duración de 2 a 3 días a 1-2 semanas, sin dejar secuelas (delitescente) y saltona o migratoria; la desviación cubital corregible de las metacarpofalángicas (artropatía de Jaccoud, actualmente informada en lupus eritematoso generalizado -LEG) ocurría en 10% hace 1 siglo, pero la artritis clásicamente es no deformante. Las articulaciones grandes son las más afectadas como las rodillas, tobillos, codos y carpos.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

La corea de Sydenham (danza de *San Vitus*), ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes, no es exclusiva de la FR, también se puede presentar en LEG, encefalitis, intoxicación por medicamentos. Se caracteriza por movimientos no rítmicos, involuntarios, usualmente de la cara o extremidades, en el paciente despierto. También se puede acompañar de labilidad emocional, debilidad, caídas frecuentes, disartria y alteraciones en la concentración. Frecuentemente es observada en niños mayores y adolescentes, con cierto predominio en mujeres, y con expresión tardía de la enfermedad. La corea aislada usualmente no se asocia con reactantes de inflamación elevados, a diferencias de otras manifestaciones de la FR. Generalmente remite con o sin tratamiento, aunque puede requerir de tratamiento y recurrir. Otras manifestaciones son: trastorno obsesivo compulsivo, tics, depresión mayor y trastorno hiperactivo con déficit de atención.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones en piel son muy raras (<5%) y generalmente autolimitadas. El eritema marginado, rosado, evanescente, en tronco y extremidades, respeta la cara. Los nódulos subcutáneos no son dolorosos y se encuentran en la superficie extensora de codos, y otros sitios de presión.

Diagnóstico

Se asienta en los criterios de Jones (1944, Dr. T. Duckkett Jones, con actualización en 1992 por la American Heart Association -AHA), con historia de infección previa por estreptococo, con cultivos de faringe positivos (infrecuente) o títulos elevados de anti-estreptolisinas O (ASO); mayor sensibilidad con la presencia de anticuerpos que incluyen anti-DNasa B y anti-hialuronidasa.

Los criterios mayores incluyen: 1) carditis, 2) poliartritis, 3) corea de Sydenham, 4) eritema marginado y 5) nódulos subcutáneos. Los criterios menores incluyen aspectos clínicos (artralgias y fiebre > 39° C) y objetivos (reactantes de fase aguda elevados como VSG o PCR, prolongación del segmento P-R en el ECG). Se deben de cumplir al menos 2 criterios mayores y 2 menores aunado al escenario clínico de una infección previa con SGA.

El diagnóstico de FR aguda se puede realizar en ausencia de los criterios antes mencionados ante corea o carditis aisladas, o si el paciente tiene FR aguda o enfermedad reumática cardíaca, si cumple solo un criterio mayor o varios menores.

Diagnóstico diferencial

Artritis reactiva post-estreptocócica (ARPS)

Esta tipo de artritis está asociada con la infección por SGA, aunque no está claro si es una condición separada de la FR aguda o forma parte del mismo espectro. Es de tipo monoarticular o poliarticular, pero sin la amplia gama de síntomas de la FR.

Otras enfermedades reumáticas

Los síntomas de la FRA pueden simular otras enfermedades autoinmunes, particularmente por artralgiyas y artritis: artritis idiopática juvenil, síndrome patelofemoral, LEG y artritis reactiva. En el caso raro de monoartritis, artritis séptica. El síndrome de anticuerpos antifosfolípido y el LEG pueden presentarse con corea. Ambos padecimientos se asocian a valvulopatía habitualmente subclínica.

Patología

La válvula más afectada es la mitral, seguido de la aórtica, tricúspide y menos común la pulmonar, hay engrosamiento de valvas y cuerdas, así como dilatación anular mitral y elongación de las cuerdas. Los nódulos de Aschoff son hallazgos característicos de la FR y se encuentran frecuentemente en el subendocardio. Estos son agregados de células originados de macrófagos e histiocitos, hay también linfocitos y células plasmáticas. La histología de los nódulos revela degeneración fibrinoide y necrosis de colágena rodeada por células mononucleares.

Diagnóstico de imagen

El pilar es la ecocardiografía. En etapas tempranas, la enfermedad valvular exclusivamente observada mediante el ecocardiograma en ausencia de soplos, no es diagnóstico de carditis activa.

Pronóstico

Sin tratamiento, el episodio de FR, tiende a resolverse por sí solo en 3 meses, pero puede resultar en daño cardíaco crónico. Aproximadamente 65-75% de los pacientes se recuperan de un episodio de carditis sin consecuencias a largo plazo, aunque la probabilidad de la resolución completa es mucho menor si la carditis es grave o si recurre.

Tratamiento

El tratamiento implica dos vertientes, el manejo de la infección estreptocócica con antibióticos (penicilina medicamento de elección) y el empleo de medicamentos anti-inflamatorios para tratar los síntomas de la FR, que incluyen clásicamente AINE (antes salicilatos que no

ofrecen ventajas sobre AINE) y esteroides, los que pudieran no ofrecer ventajas claras sobre los AINE.

En la carditis reumática grave, pueden utilizarse esteroides y hasta inmunoglobulina intravenosa. No tenemos evidencia que el manejo con anti-inflamatorios de la carditis aguda disminuya el riesgo de desarrollar lesiones cardíacas a largo plazo.

El tratamiento quirúrgico está reservado para corregir el daño valvular, sobre todo cuando la estenosis o insuficiencia son graves.

La reparación valvular puede ser preferible al remplazo valvular a nivel mitral, aórtico y tricúspideo, con menor riesgo de embolismo, mortalidad quirúrgica y riesgo de hemorragias menores y mayores por requerimientos de anticoagulación.

Para corea grave es útil carbamazepina o ácido valproico, pueden ser medicamentos para el caso de otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

Profilaxis para cardiopatía reumática

La cardiopatía reumática es un factor de riesgo para endocarditis así como su asociación con daño valvular en un 63% de los casos.

Las guías de la AHA recomiendan que se realice profilaxis previo a un procedimiento dental en los siguientes individuos con: antecedentes de endocarditis infecciosa, válvulas protésicas o con material protésico usado en reparación de válvula cardíaca, enfermedad cardíaca congénita y receptores de trasplante cardíaco con insuficiencia secundaria a una válvula anormal. Si el paciente con enfermedad cardíaca reumática no cumple ninguno de los criterios anteriores, no amerita el uso de profilaxis.

Prevención

Primaria: ante el primer episodio de faringitis por SGA administrar una sola dosis de penicilina benzatínica. Aunque también se puede usar un curso de penicilina V o eritromicina (en pacientes alérgicos a penicilina).

Otra posibilidad, a futuro, para la prevención es el desarrollo de vacunas. Estudios en fase 2 de vacunas multivalentes específicos del tipo M, han reportado evidencia en cuanto a seguridad e inmunogenicidad.

Secundaria: los pacientes con historia de FR o cardiopatía reumática, tienen riesgo elevado de re-infectarse con SGA y por ende de recurrencias de FR. El antibiótico de elección es la penicilina con régimen continuo de penicilina benzatínica intramuscular cada 2-3 semanas (población de riesgo elevado). Otra opción es la penicilina V oral, dos veces al día o sulfonamida

en el caso de alergia a penicilina. Se recomienda que la profilaxis se continúe al menos durante 5 años después del evento inicial (tabla 1).

Recomendaciones	Penicilina benzatínica intramuscular	Intervalo de inyecciones de penicilina benzatínica	Alternativa oral	Duración
OMS 2001	<30 kg: 600 000 UI; > 30 kg: 1 200 000 UI	21 días si existe alto riesgo; 28 días si es de bajo riesgo	Fenoximetilpenicilina (250 mg dos veces al día); sulfonamida (<30 kg: 500 mg/día; >30 kg: 1000 mg/día); eritromicina (250 mg dos veces al día)	No carditis: por 5 años o hasta los 18 años de edad; carditis resuelta: por 10 años o hasta los 25 años de edad; enfermedad reumática cardíaca moderada o severa o cirugía: de por vida.
E.U.A. 2009	>27 kg: 600 000 UI >27 kg: 1 200 000 UI	28 días; 21 días si tiene ataques recurrentes	Fenoximetilpenicilina (250 mg dos veces al día); sulfonamida (<27 kg: 500 mg/día; >27 kg: 1000 mg/día); macrólido.	Sin carditis: por 5 años o hasta los 21 años de edad; carditis resuelta: por 10 años o hasta los 21 años; enfermedad cardíaca reumática: por 10 años o hasta los 40 años de edad; considerar de por vida si es de alto riesgo.

Tabla 1. Recomendaciones de la prevención secundaria en FR aguda

Lecturas recomendadas

1. Tibazarwa K, Volmink J, Mayosi B. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534–1540.
2. Lee J, Naguwa S, Cheema G, Gershwin E. Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmuni Rev* 2009;9: 117–123
3. Marjion E, Mirabel M, Celermajer D, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379: 953–64
4. Burke R, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 503-507
5. Gerber M, Baltimore R, Eaton C, Gewitz M, Rowley A, Shulman S, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis.
6. Cilliers A, Manyemba J, Adler AJ, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD003176. doi: 10.1002/14651858.CD003176.pub2.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Diego Sánchez

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

Dra. Lourdes Baranda Cándido

Dr. Carlos Abud Mendoza

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí

y Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis,

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

La afección cutánea es frecuente en las enfermedades reumatológicas, con expresión y grado variable, que puede ser por la enfermedad misma o por los medicamentos empleados. Habitualmente es poco específica aunque puede ser característica como en el caso del eritema salmonado de la enfermedad de Still.

Manifestaciones cutáneas en lupus eritematoso generalizado (LEG)

Posterior a las manifestaciones musculoesqueléticas la piel es el órgano más frecuentemente afectado y la enfermedad cutánea es la segunda forma más frecuente de presentación clínica de LEG esta enfermedad, habitualmente exacerbadas por la luz solar o disco.

Manifestaciones específicas de LEG

1.- **Lupus eritematoso agudo (LEA)**, manifestado por la clásica erupción "eritema en alas de mariposa" en mejillas y zona del puente de la nariz, respeta los pliegues nasolabiales. Esta erupción puede extenderse a la parte superior del tórax, cuello, miembros superiores y raras veces generalizarse; rara vez hay lesiones ampollas que simulan epidermonecrosis tóxica o erupción fina maculopapular como en sarampión. La ulceración superficial de la mucosa oral es característicamente indolora, puede haber ulceración nasal. Las áreas posteriores del paladar duro son las más afectadas pero puede presentarse en cualquier zona de la mucosa oral y en labios, ser profundas y dolorosas.

El diagnóstico diferencial en caso de presentarse necrosis cutánea suele ser con procesos vasculíticos primarios, enfermedad vascular necrosante por cocaína (levamisol), infecciones micóticas, bacterianas agudas, subagudas y crónicas (lepra, tuberculosis); cuando estamos ante la presencia de variedad ampollas, con eritema multiforme buloso y dermatitis herpetiforme, por mencionar algunos.

2.- **Lupus eritematoso subagudo cutáneo (LECS)**. Son lesiones eritematosas papulares o anulares, se disponen de manera anular/policíclica o papuloescamosas (psoriasiforme)

que no dejan cicatriz. Ocurren en zonas expuestas al sol, en 70% hay anticuerpos anti-Ro (SS-A). El curso del LEG es menos grave y aunque característica del LEG puede observarse en Síndrome de Sjögren, en deficiencia del C2 del complemento y secundaria a la administración de medicamentos como hidroclorotiazida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINE y antimicóticos, entre otros. El lupus neonatal se presenta rara vez en hijos de mujeres con a-SSA, sin (madre sana) o con padecimiento autoinmune de fondo y relacionado a paso transplacentario de anticuerpos.

El diagnóstico diferencial se extiende a la papulosis atrófica maligna (enfermedad de Degos), dermatitis de contacto, solar, granuloma anular, tiña corporis, pitiriasis rosada y versicolor, erupción polimorfa a la luz, dermatosis por medicamentos, E. multiforme.

- 3.- **Lupus eritematoso crónico (LEC).** Puede presentarse de manera asilada, acompañar o anteceder al LEG (10-30%). La forma más común es el lupus discoide (LD) lesión eritematosa escamosa, forma monedas o “discos” y suele dejar cicatriz atrófica, telangiectasias, despigmentación y alopecia; rara vez las lesiones son hipertróficas y semejar verrugas vulgares confluentes. La distribución de las lesiones es principalmente en cara, pabellones auriculares y piel cabelluda. La paniculitis lúpica o lupus profundo es forma poco usual de lupus crónico manifestada por la presencia de nódulos profundos firmes de 1-3 cm de diámetro, sin afección superficial, deja depresiones o lipoatrofia. Mas inusual el lupus túmido por gran acumulación de mucina en la dermis que le da aspecto suculento, edematoso parecido a roncha que no deja cicatriz.

Debemos considerar en el diagnóstico diferencial a lesiones por medicamentos, esclerodema y al lupus tumido, así como paniculitis infecciosas (enfermedades granulomatosas).

Inmunofluorescencia de las lesiones específicas

Hay depósito granular de inmuno-reactantes (IgG, IgM, IgA y C3) en la unión dermoepidérmica en 90% de los pacientes, el 60% con banda lúpica (depósito de inmuno-reactantes en piel sana no expuesta al sol).

Tratamiento de lesiones específicas de LEG

El manejo inicial de todas las lesiones cutáneas debe incluir educación de fotoprotección; uso de filtros solares con Factor de Protección Solar (SPF) >50 y la eliminación de medicamentos y sustancias fotosensibilizantes, además de colocar filtros o películas a ventanas de casa y automóvil ya que las ventanas no limitan el daño por la luz UV. En lesiones activas evitar los filtros solares por la potencial fotosensibilidad a algún componente de la fórmula. La fotoprotección deberá ser preventiva. El lupus cutáneo representa una de las muy pocas situaciones clínicas en las que el uso de esteroides potentes es recomendada en sitios en los que pueden causar atrofia como en la cara, para evitar cicatrices deformantes secundarias a la actividad de la enfermedad. Son útiles los esteroides tópicos de alta potencia por período no mayor de 2 semanas. Los antipalúdicos se asocian a eficacia hasta en el 80%. Los inhibidores de la calcineurina como tacrolimus al 0.1% es de utilidad, y debe aplicarse por 6 a 8 semanas para observar cambios, a diferencia de la respuesta relativamente rápida a los esteroides tópicos.

Otros medicamentos como metotrexato, azatioprina, diamino-difenil sulfona, tacrolimus, clofazimina, talidomida pueden ser de utilidad en presencia o ausencia de otras manifestaciones de enfermedad sistémica.

Manifestaciones inespecíficas

Procesos vasculares, vasculopáticos, telangiectasias, livedo, lesiones psoriasiformes con koebnerización de las mismas. Estas manifestaciones pueden encontrarse en otras enfermedades del tejido conectivo, como vasculitis cutánea y urticariana. La vasculopatía asociada a síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) se caracteriza desde livedo reticular por cambios vasculopáticos (hiperplasia de íntima o media) hasta lesiones asociadas a microangiopatía trombótica en ausencia de inflamación primaria. Poco frecuente son los infartos de vasos pequeños que resultan en lesiones blancas amarfiladas conocidas también como atrofia blanca o enfermedad de Degos.

Algunos autores han descrito la presencia de nódulos reumatoides en pacientes con LES incluso con confirmación histopatológica (necrosis fibrinoide central rodeada de histiocitos en empalizada, fibroblastos y linfocitos). Alopecia areata, difusa o disminución de la densidad capilar así como el acortamiento frontal del cabello, habitualmente no cicatricial (reversible).

Manifestaciones cutáneas en dermatomiositis (DM)

Las manifestaciones cutáneas en DM no tienen curso paralelo con el grado de afección muscular .

Lesiones patognomónicas

1) **Pápulas de Gottron:** pápulas violáceas sobre articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, cuando tienen depresión central se asocian a telangiectasias y se ven más atróficas y blanquecinas. 2) **Signo de Gottron:** máculas eritemato-violáceas simétricas sobre articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas, codos, maléolos y rodillas.

Lesiones muy características

1) **Eritema en heliotropo** periorbitario y en párpados en ocasiones asociado a edema. 2) **Telangiectasias periungueales** observables a simple vista con o sin cutículas atróficas, capilares dilatados, tortuosos, arborizantes alternando con súbitas zonas avasculares, hemorragias puntiformes. 3) **Eritema** distribuido en “**forma de chal**” en la parte superior anterior y posterior del tórax (asociado a la presencia de anticuerpos anti Mi-2).

Lesiones Compatibles

1) **Poiquilodermatomiositis:** eritema, atrofia, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación en la parte posterior del tronco y V del cuello. 2) **Calcinosis cutis** más frecuente en niños.

Las **manos de mecánico** se caracterizan lesiones hiperqueratósicas simétricas, escamas, fisuras e hiperpigmentación, manos “callosas” de obrero o mecánico; asociadas a síndrome anti-sintetasa, especialmente cuando se encontraba también fenómeno de Raynaud (Anti Jo-1). **Eritrodermia:** también conocida como dermatitis exfoliativa, afecta al 90% o más de la superficie

cutánea, ocasionalmente el eritema puede no ser obvio ante la coloración típica mestiza mexicana. **Calcificación distrófica:** preente en 50% de los que inician DM en edades tempranas.

El eritema en heliotropo y otras lesiones, puede observarse en LEG, EMTC y sobreposición.

Manifestaciones cutáneas en síndrome de Sjögren (SS)

La sequedad vaginal puede presentarse años antes del diagnóstico de SS y las manifestaciones cutáneas más frecuentes son piel seca o xerosis en 53%, con prurito e hiperpigmentación secundaria al rascado, por infiltrado inflamatorio en o alrededor de glándulas écrinas y sebáceas semejante al observado en las glándulas salivales y lagrimales. En pacientes con prurito muy intenso y presencia de vesículas es importante sospechar de **dermatitis herpetiforme (DH)**. Una enfermedad que como el SS se asocia a elevada incidencia de enfermedad celíaca y HLA-DR3. La **vasculitis cutánea** en el SS es común (25-92%) como vasculitis urticariana, púrpura palpable y necrosis. En estos pacientes son comunes los a-Ro, factor reumatoide positivo (FR) e hipergammaglobulinemia; en 11% cursan con ANCA. El 44% de estos pacientes presentaron vasculitis cutánea. **Lupus cutáneo subagudo** puede presentarse en SS se asocia a a-Ro.

Las manifestaciones dermatológicas de las vasculitis sistémicas son diversas, frecuentemente se manifiestan como púrpura palpable y expresión histopatológica de vasculitis leucocitoclástica. Menos común son los nódulos subcutáneos (eritema nodoso), livedo reticular o racemoso, úlceras, ampollas y gangrena digital, entre otras. La biopsia habitualmente no proporciona el diagnóstico específico pero ayuda para caracterizar la vasculitis. El tratamiento depende de la gravedad del proceso y va desde AINE, antihistamínicos, colchicina y dosis bajas de glucocorticoides (GC), hasta dosis altas de GC, inmunomoduladores y biológicos.

Prácticamente cualesquier medicamentos que se emplee en pacientes con padecimientos Reumatológicos pudieran asociarse a reacciones cutáneas, así destacan los AINE en particular con dermatosis maculopapular de predominio en extremidades inferiores, y menos comúnmente ocurren otro tipo de lesiones y hasta eritema multiforme (también con sulfas y derivados); el metotrexato suele característicamente asociarse rara vez a nodulosis reumatoide y vasculitis leucocitoclástica; los productos biológicos se asocian a lesiones psoriasiformes y a dermatosis, que incluyen urticaria y hasta anafilaxia (más en productos quiméricos).

Bibliografía

1. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:834291.
2. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: Systemic and cutaneous manifestations. *Clinics in dermatology* 2006;24:384-362.
3. Khaleel M, Pulivel M. Images in clinical medicine. Neonatal lupus 2014;370:958.
4. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Díaz Cabrera R, Gutiérrez Perandones MT Neonatal lupus erythematosus: a five year case review. *Reumatología Clínica* 2014;10:170-173.

5. Calistru AM, Lisboa C, Cruz MJ, Delgado L, Pocas L, Azevedo F. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in mixed connective tissue disease. *Dermatol on line J* 2010;16:8.
6. Merola JF, Prystowsky SD, Iversen C, et al Association of discoid lupus with other clinical manifestations among patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:19-24.
7. Valdés-González G, Chavez-López M, Gallaga-Gutiérrez A, Reyes-García A. Dermatomyositis-erythrodermia: clinical presentation not associated to malignancy. A case report. *Reumatol Clin* 2014;10:48-50.
8. van den Hoogen F1, Khanna D, Fransen J, 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-2747.
9. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician* 2013;87:626-633.
10. Jung p; Trautinger F. Capillaroscopy *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;8:731-735.
11. Barton JL, Pincus L, Yazdany J, Richman N, McCalmont TH, Gensler L, Dall'era M, Fye KH. Association of Sweet Syndrome and systemic lupus erythematosus Case Rep *Rheumatol.* 2011;2011:242681.
12. Gönül M, Cervirgen Cemil B, Keseroglu HO, Kaya Akis H New described dermatological disorders. *Biomed Res Int* 2014: Volume 2014 (2014), Article ID 616973.
13. Hansen RC. Dermatologic manifestations of rheumatic diseases. *Adolesc Med.* 1998 Feb;9(1):85-100, vi.
14. Chen KR. Importance of cutaneous vasculitis in Rheumatology (Sunnyvale) 2014, 4:2 <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1149.1000131>.

MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

Unidad de Investigaciones Reumatológicas

Facultad de Medicina y Hospital Central

"Dr. Ignacio Morones Prieto".

Las manifestaciones reumatológicas del virus de la hepatitis C (HCV) no son muy frecuentes, sin embargo, las manifestaciones clínicas son diversas y emular a enfermedades difusas del tejido conectivo como lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, así como a otras vasculitis sistémicas. Frecuentemente hay fenómenos autoinmunes como factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Ocurren comúnmente artralgiyas, reumatismo (tipo fibromialgia), y menos frecuente artropatía inflamatoria, sequedad de mucosas, púrpura vascular y otras manifestaciones de vasculitis crioglobulinémica (VC).

Autoanticuerpos y VHC

Como biomarcadores del HCV destaca factor reumatoide, particularmente en pacientes con crioglobulinemia, al igual que hipocomplementemia en especial de C4; anticuerpos antinucleares y otros auto-anticuerpos: anti-tiroideos, anticitoplasma de neutrófilo, antifosfolípido y hasta anti-DNA. Lo anterior, obliga al diagnóstico diferencial. También la infección por HCV puede asociarse a anticuerpos anti-músculo liso, anti-LKM y antimitocondriales, característicos de otras hepatopatías autoinmunes. Adicionalmente el tratamiento con interferón puede inducir la expresión de auto-anticuerpos y trastornos tiroideos.

Artralgiyas/Artritis

Aproximadamente la mitad de los pacientes con infección por HCV tienen artralgiyas, pero la artropatía inflamatoria ocurre en 5%. La administración de interferón para inducir remisión del HCV puede asociarse a artralgiyas/artritis.

La artritis por HCV es poliarticular u oligoarticular, y ser indistinguible de la artritis reumatoide (poliarticular y de pequeñas articulaciones), pero rara vez es erosiva y es rara la presencia de anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados. El tratamiento incluye a AINE, hidroxicloroquina y/o dosis bajas de esteroides. Todos los medicamentos utilizados en estos pacientes deben incluir evaluación de eventos adversos y riesgo beneficio de emplearlos. Así, el uso de metotrexato o leflunomida pudiera tener contraindicación relativa debido a que el medicamento puede condicionar daño hepático y será difícil distinguir en el caso de elevación de aminotransferasas, si es por hepatotoxicidad a medicamentos o por el HCV. Pueden ser de utilidad también los inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF), así como ciclosporina y sulfazalacina.

Síndrome Sicca

La xerostomía y xeroftalmia (síndrome sicca) puede presentarse en pacientes con infección por HCV con y sin crioglobulinemia hasta en cerca del 20% de los pacientes.

Vasculitis crioglobulinémica (VC) por VHC

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan cuando el suero es enfriado abajo de la temperatura corporal y se vuelven solubles cuando alcanzan nuevamente los 37 grados Celsius. La crioglobulinemia se refiere a la presencia de crioglobulinas en suero, la VC se refiere al síndrome o a la presencia de las manifestaciones clínicas asociadas a las crioglobulinas, las que se detectan en 25 a 60% de los portadores de HCV, aunque desarrollan VC sólo el 10-15%.

Las crioglobulinas se categorizan en tres tipos de acuerdo a su composición inmunoquímica:

Tipo I Inmunoglobulinas monoclonales IgM o IgG, generalmente asociadas a enfermedades hematológicas.

Tipo II Mezcla de IgM monoclonal con IgG policlonal. El componente IgM tiene actividad de factor reumatoide.

Tipo III Mezcla de IgM e IgG policlonales.

Las crioglobulinemias tipos II y III se les llama crioglobulinemias mixtas debido a que consisten tanto de IgG como de IgM. La infección por HCV se asocia principalmente a las tipo II. Resulta de interés el que hay otras causas de crioglobulinemia, infecciosas y no infecciosas, que incluyen virus de hepatitis B, HIV, trastornos mieloproliferativos, lupus eritematoso y síndrome de Sjögren, por mencionar las más frecuentes.

Patogenia

Después del reconocimiento de las partículas virales del HCV por receptores de reconocimiento de lectina y tipo toll, las células dendríticas liberan factor activador de la célula B (BAFF). El BAFF incrementa la expansión clonal de ciertas células B IgM+CD27+ (estas células se ha demostrado tienen incrementado el uso de ciertos segmentos genéticos VH-1-69 VK3-20); con participación clave en mantener la expansión clonal y sintetizan IgM con actividad de factor reumatoide (FR). La IgM-FR se une a partículas del HCV lo cual resulta en la formación de complejos inmunes, con unión de estos complejos con el receptor C1q en células endoteliales, lo que conduce a daño mediado por complemento y reclutamiento de células inflamatorias (vasculitis leucocitoclástica).

Manifestaciones clínicas

La manifestación mas frecuente de la VC es la vasculitis leucocitoclástica que se expresa característicamente como púrpura palpable; menos frecuente hay otras manifestaciones cutáneas, renales, neurológicas, musculoesqueléticas, etc. (tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones seleccionados de la VC por HCV.

Piel	Riñón	Sistema nervioso	Musculo/ esqueléticas	Otras
Púrpura palpable	Hipertensión arterial	Axonopatía sensorio-motora	Artralgias	Hemorragia pulmonar
Hiperpigmentación de extremidades	Glomerulonefritis	Alteraciones cognitivas	Astenia	Fibrosis pulmonar
Fenómeno de Raynaud	Síndrome nefrótico	Mononeuritis múltiple	Mialgia/ Fibromialgia	Vasculitis gastro-intestinal
Úlceras en extremidades			Artritis	Miocardopatía dilatada
Livedo reticular				Falla cardiaca
Urticaria por frío				Osteoesclerosis
Gangrena digital				Síndrome de hiper-viscosidad

Son características distintivas el factor reumatoide y la hipocomplementemia predominantemente C4.

La asociación de cirrosis con crioglobulinemia es controversial. Aunque algunos metanálisis sugieren asociación positiva, Lauletta y cols., en el seguimiento de una gran cohorte de pacientes con HCV la probabilidad a 15 años de desarrollar fibrosis hepática fue mas baja en los pacientes con VC comparado con aquellos sin VC; el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular fue mayor en los pacientes sin VC; por otro lado, la falla renal, las alteraciones neurológicas y el linfoma no Hodgkin tipo B fueron mas frecuentes en los pacientes con VC, con supervivencia similar en ambos grupos (70% a 15 años).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece ante las manifestaciones clínicas, la presencia de crioglobulinas en suero en paciente con HCV. La muestra debe tomarse en jeringas pre-calentadas, transportada y centrifugada entre 37-40 grados centígrados y posteriormente almacenadas a 4 grados por hasta 7 días.

En el 2011 basados en la iniciativa del Grupo de Estudio Italiano de Crioglobulinemia un grupo de expertos desarrolló criterios preliminares basados en un cuestionario, datos clínicos y de laboratorio.

Traducido de De Vita y cols. Ann Rheum Dis 2011;70(7):1183–90., (referencia 7)

Cuestionario. Al menos dos de los siguientes	
1. ¿Recuerda usted episodios de petequias o manchas rojas principalmente en extremidades inferiores?	
2. Ha tenido petequias o manchas rojas en las extremidades que dejan coloración café al desaparecer?	
3. ¿Su médico le ha diagnosticado hepatitis viral?	
Clínicos. Al menos tres de los siguientes 4 (presente o pasado)	
Síntomas constitucionales	Fatiga, fiebre, fibromialgia
Articular	Artralgias, artritis
Vascular	Púrpura, úlceras en miembros inferiores, vasculitis necrosante, síndrome de hiperviscosidad, fenómeno de Raynaud.
Neurológico	Neuropatía periférica, afección de pares craneales, vasculitis de sistema nervioso central
Exámenes de laboratorio. Al menos dos de los siguientes 3 (presentes)	
C4 bajo	
Factor reumatoide	
Componente M sérico	

El paciente satisface criterios para VC si cumple con al menos dos de los tres puntos de la tabla (cuestionario, clínico o de laboratorio). En el desarrollo preliminar, estos criterios tuvieron sensibilidad de 88.5% y especificidad de 93.6%. Un segundo estudio publicado en Diciembre del 2014, ha validado estos criterios.

Tratamiento

El tratamiento de base de la infección por HCV incluía (hasta hace poco tiempo) interferón pegilado con rivabirina; las series y lo que conocemos hasta ahora de la VC es con esta terapia antiviral y debido a que la frecuencia y evolución de la VC se puede modificar con la terapia antiviral del HCV, será a *posteriori* el reconocimiento de la frecuencia y evolución de las manifestaciones de la VC en pacientes con HCV con terapias actuales como ledispavir/sofosbuvir y otras; es importante mencionar que las terapias mas actuales han mostrado respuestas buenas a excelentes en el tratamiento del HCV y posteriormente hubiera modificaciones a lo que conocemos de la VC.

El tratamiento de la VC sin respuesta a la terapia antiviral se basa en la actividad de la enfermedad y la extensión y gravedad de daño a órganos; así, ante paciente con vasculitis cutánea sin daño a otros órganos pudiera ser susceptible de terapia antiviral con o sin glucocorticoides; aquel con daño a órganos internos (nefropatía o neuropatía periférica) pudiera recibir

terapia antiviral con terapia depletores de linfocitos B (rituximab) y glucocorticoides; finalmente ante paciente con VC potencialmente fatal podemos escalar a plasmaféresis, glucocorticoides y terapia depletores de linfocitos B con o sin ciclofosfamida, además de terapia antiviral.

Pronóstico

Retamozo y cols., en revisión sistemática de la literatura incluyeron 279 pacientes con VC “que amenaza la vida” definida como manifestaciones que incluían glomerulonefritis, vasculitis gastrointestinal, hemorragia pulmonar, afección del sistema nervioso central o miocárdica. Tuvieron fueron 205 casos (73.4%) con falla renal secundaria a glomerulonefritis, 45 (16.1%) afección gastrointestinal, 38 (13.6%) de sistema nervioso central, 18 (6.4%) pulmonar y 3 pacientes (1%) cardíaca; 30 pacientes con >1 manifestación de las mencionadas. De los pacientes con glomerulonefritis con mediana de 13.2 meses de seguimiento, 39 (19%) desarrollaron falla renal crónica y 10 (5%) a requerimientos de sustitución; murieron 15 (33.3%) y de ellos, 18 (41.8%) por procesos infecciosos. Los pacientes con afección de múltiples órganos, tuvieron menor supervivencia, seguidos por aquellos con afección pulmonar; menos frecuente pero de elevada mortalidad fue la afección cardíaca (isquemia, miocardiopatías dilatada e hipertrófica).

Referencias

1. Vassilopoulos D, Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(1):91–6.
2. Khattab MA, Eslam M, Alavian SM. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Hepat Mon* 2010;10(4):258–69.
3. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369(11):1035–45.
4. Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F, Sansonno D. Impact of Cryoglobulinemic Syndrome on the Outcome of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A 15-Year Prospective Study. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(5):245–56.
5. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012;379(9813):348–60.
6. Ramos-Casals M. [Extrahepatic manifestations in patients with chronic infections due to the hepatitis C virus]. *Reumatol Clin* 5(2):71–5.
7. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1183–90.
8. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2209–13.
9. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, et al. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(5):273–84.
10. Terrier B, Karras A, Cluzel P, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol* 2013;111(2):265–72.
11. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014;46S5:S165–73.
12. AASLD/IDSA/IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org. Accessed on January 5, 2015.

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS ASOCIADAS A SIDA

Dr. Javier Araujo Meléndez

*Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
y Departamento de Infectología Hospital Central.*

La Organización Mundial de la Salud en 2013, informó que 35 millones de personas están infectadas con el VIH en todo el mundo y hay 2.7 millones de nuevos casos cada año. Las enfermedades reumatológicas asociadas con la infección por el VIH están bien descritas desde el inicio de la epidemia y la prevalencia de aquellas en la era del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) ha cambiado.

Artralgias, artritis y el VIH

Las artralgias y/o artritis llega a estar presente en más de 5% de las personas infectadas por el VIH. Como la mayoría de las artritis virales, la asociada a VIH tiende a ser auto-limitada, con duración promedio de 6 semanas, puede ser oligoarticular o poliarticular, habitualmente con anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos. La artritis erosiva es rara, crónica y con estrechamiento del espacio articular; generalmente los cultivos de líquido sinovial suelen ser estériles con recuento bajo de glóbulos blancos.

Espondiloartropatías

La espondiloartropatía indiferenciada, tiene algunas de las características clínicas de la artritis reactiva o de artritis psoriásica; son las formas de presentación más comunes. Las características clínicas de la espondiloartropatía asociada al VIH es similar a los individuos no infectados por el VIH, generalmente afecta a las extremidades inferiores con entesitis (tendón de Aquiles), fascia plantar, o tendones digitales, puede presentarse también con manifestaciones de queratodermia blenorragica y balanitis circinada. En etapas avanzadas del SIDA la artritis psoriásica es manifestación reumatológica común y su mejoría está relacionada con el TARAA. El tratamiento de las espondiloartropatías asociadas con el VIH es similar a los individuos no infectados. La psoriasis y la artritis psoriásica han sido tratadas con evidencia de eficacia y seguridad con DMARD o iTNFα.

Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa

El síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (SLID) se caracteriza por aumento bilateral del volumen parótide, de glándulas lagrimales y submandibulares, asociadas con la infección por el VIH. La prevalencia de SLID es aproximadamente del 3-4% en las personas con VIH. Además de experimentar los síntomas de sequedad, las personas con SLID pueden tener manifestaciones extra glandulares como neumonitis intersticial linfocítica, parálisis irreversible de

nervio craneal VII, neuropatía periférica, polimiositis, acidosis tubular renal, hepatitis linfocítica, y linfoma. La biopsia de glándulas afectadas ratifica el infiltrado CD8 en contraste con el infiltrado CD4 característico del Sjögren. Los anticuerpos anti-Ro o La, factor reumatoide y antinucleares, habitualmente son negativos.

Antes del diagnóstico de SLID, se debe descartar enfermedad granulomatosa y neoplásicas. Tratamiento de SLID es con TARAA con o sin dosis bajas a moderadas de glucocorticoides (GC). En la era del TARAA, la incidencia de SLID es menor.

Vasculitis asociada al VIH

Las vasculitis que afecta vasos pequeños, medianos y grandes ha sido reportada asociadas a VIH; de ellas, la poliarteritis nodosa (PAN) es la más común, se presenta con neuropatía sensoriomotora, mononeuritis múltiple y aneurismas. Menos frecuente ocurre la poliangeitis granulomatosa, la poliangeitis granulomatosa con eosinofilia, púrpura de Henoch-Schönlein, y Behcet. La vasculitis cutánea inducida por fármacos, especialmente con didanosina y zidovudina son relativamente frecuentes. Los GC, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y ciclofosfamida, resultan eficaces.

Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

En personas con VIH no tratados, es común la ocurrencia de hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo y anticuerpos antinucleares, pero raramente de importancia clínica. En los estudios pre-TARAA los anticuerpos anticardiolipina se observaban hasta en 95% aunque muy rara vez se asociaron con trombosis. Estas anomalías serológicas suelen ser a título bajo y se asocian con cuenta disminuida de CD4. Con el TARAA, estas anomalías serológicas pueden disminuir o resolverse.

A pesar de estas anomalías serológicas las enfermedades verdaderamente autoinmunes tales como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico rara vez ocurren de *novo*.

La miopatía asociada a la infección por VIH

La polimiositis asociado con el VIH tiene características similares a la polimiositis idiopática, con prevalencia hasta 0.22% , aunque la dermatomiositis (DM) es menos frecuente y los autoanticuerpos anti-Jo-1 y Mi-2, están ausentes. Los pacientes presentar debilidad muscular proximal asociada con niveles de creatinina elevados.

Manifestaciones reumatológicas asociadas a terapia contra el VIH

La rhabdomiólisis y miopatía son complicaciones reconocidas de la infección por VIH y también asociadas a TARAA. La miopatía y rhabdomiólisis puede ser la presentación inicial del

VIH, La zidovudina (> 600 mg /día) puede asociarse a miopatía mitocondrial tóxica reversible, aunque con la aparición del TARAA, ya no empleamos dosis altas de zidovudina y lo anterior es casi inexistente.

Los inhibidores de la integrasa y algunos inhibidores de la proteasa han sido asociados con rabdomiólisis grave que puede resultar en insuficiencia renal aguda. La rabdomiólisis no es rara en el empleo conjunto de inhibidores de la proteasa y estatinas.

La artritis séptica por micobacterias atípicas, se observa en infección avanzada por VIH con cuentas menores de 100 CD4, sin embargo no hay datos que sugieran que per se los pacientes con VIH están más predispuestos a infecciones bacterianas osteoarticulares, y *Staphylococcus aureus* sigue siendo el patógeno más comúnmente aislado en la artritis séptica en el paciente VIH-positivo, sobre todo en el contexto del abuso de drogas por vía intravenosa.

La piomiositis, frecuentemente ocasionada por *S. aureus*, puede ocurrir en individuos infectados por el VIH, afecta principalmente a hombres con cuentas de CD4 bajas.

La enfermedad ósea asociada con la infección por VIH

La infección por el VIH, el uso de GC y el TARAA están asociados con necrosis avascular (osteonecrosis). La cadera es la articulación más comúnmente afectada, asociada a CD4 <60/ml y empleo de GC; de expresión subclínica hasta con limitación por dolor intenso. La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes en las personas que están tomando TARAA.

Enfermedades reumáticas surgidas a partir de la era del TARAA

Antes del TARAA, la artritis reactiva, la artritis psoriásica y el síndrome doloroso articular eran las enfermedades reumatológicas prominentes en pacientes con VIH, las que han disminuido con el uso del TARAA. Con el éxito del tratamiento del VIH y con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) pueden ocurrir diversas manifestaciones autoinmunes y autoinflamatorias, las que incluyen lupus, artritis reumatoide, polimiositis y enfermedad de Still del adulto.

Con la restauración del sistema inmune, hay una repoblación bifásica de la población de células T. la primera fase consiste en la liberación de células de memoria principalmente las células T CD4 de los tejidos linfáticos inflamados y por lo general ocurre alrededor 8 a 12 semanas después del inicio de la TARAA, durante esta fase, el SIRI resulta del rápido aumento en el número de linfocitos CD4, CD8, la relación CD4: CD8 y cambio en la producción de citocinas. La segunda fase consiste en la liberación de células T vírgenes y se produce alrededor de 6 meses después del inicio de la TARAA. El tiempo promedio para el inicio de SIRI después del inicio del TARAA es de alrededor 9 meses.

Los criterios diagnósticos sugeridos para IRIS están ya establecidos: diagnóstico de SIDA, la respuesta al TARAA con aumento de los recuentos de células CD4, con carga viral decreciente

y síntomas infecciosos o inflamatorios durante TARAA. La mayoría de los síntomas de SIRI se resolverán espontáneamente con mínima o ningún tratamiento; no se debe de suspender el TARAA. Sin embargo, si los síntomas implican el sistema nervioso central o el ojo, entonces la terapia antiretroviral debe interrumpirse y el uso juicioso de GC debe de iniciarse. Pacientes con CD4 por debajo de 200 células / ml al inicio del TARAA tienen un mayor riesgo de presentar SIRI que los que inician tratamiento con CD4 superior a 350 células / ml [12]

Tratamiento de las manifestaciones reumatológicas asociadas con la infección por VIH

El tratamiento es similar al de enfermedades reumatológicas no relacionadas a VIH, pero habrá que tener mayor cautela con el empleo de DMARD y mayor vigilancia para las infecciones oportunistas en pacientes con inmunosupresión avanzada (cuenta de CD4 menor a 200 células / ml). Además de aliviar los síntomas, el uso de indometacina e hidroxyclorequina inhiben directamente la replicación del VIH *in vitro*. La sulfasalazina es eficaz en el tratamiento de la artritis asociada con el VIH y mejora el número de células CD4.

También conviene vigilar la terapia citotóxica ya que puede interactuar con otros medicamentos que se usan en la terapia antiretroviral, por ejemplo, los inhibidores de proteasa. En casos graves los iTNF α son eficaces.

Bibliografía

1. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:799–806.
2. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 265–87.
3. Njobvu P, McGill P, Kerr H, et al. Spondyloarthropathy and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 1998; 25:1553–9.
4. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85:59–64.
5. Forman SB, Higginson R, Garrett AB. Psoriasis and psoriatic arthritis in a patient with HIV: response to mofetil treatment. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:972–3.
6. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 55:466–72.
7. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111:158–67.
8. Masane's F, Pedrol E, Grau JM, et al. Symptomatic myopathies in HIV-1 infected patients untreated with antiretroviral agents—a clinico-pathological study of 30 consecutive patients. *Clin Neuropathol* 1996; 15:221–5.
9. Hirsch R, Miller SM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus associated with atypical mycobacterial skeletal infarctions. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25:347–56.
10. Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:284–94.
11. Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 2):S91–S95.

12. French MA, Price P. Immune restoration disease in HIV-infected patients after antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:325–6.
13. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett* 1995; 360: 85–8.
14. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther* 1996; 18:1080–92.
15. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of antitumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:710–2.

CÁNCER EN ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

Dr. Guillermo Félix Rodríguez

Dra. Adriana Rangel Botello

Dr. Carlos Abud Mendoza

Facultad de Medicina de la UASLP y Unidad Regional

de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central

"Dr. Ignacio Morones Prieto".

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por alteraciones con fondo autoinmune que incluyen la persistencia en activación de células B, alteración en células T reguladoras y disminución en actividad de células NK, mecanismos que pudieran relacionarse con la presentación de neoplasias hematológicas y menos frecuentemente sólidas. Aunque de manera general el riesgo total para cáncer en AR es equiparable a la población general (SIR [Índice de relación estandarizada] 1.05, IC 95% 1.01-1.09), se incrementa el riesgo de linfomas (SIR 2.08, IC 95% 1.8-2.39) y cáncer de pulmón (SIR 1.6, IC 95% 1.43-1.87); diversos estudios han mostrando relación lineal de la actividad de la AR con linfoma. El riesgo para cáncer colorectal (SIR 0.77, IC 95% 0.65-0.9, una teoría es por el efecto de AINE) y cáncer de mama (SIR 0.84, IC 95% 0.79-0.9), es menor al de la población general.

La respuesta humoral desproporcionada en lupus eritematoso generalizado, es condicionada por selección y activación de linfocitos B, regulación anormal en el ciclo celular, con alteraciones de proliferación, diferenciación y apoptosis; que conlleva a mayor longevidad de células B. Participan IL-6, IL-10 y factor activador de células B (BAFF). El SIR para CA total es 1.25 (IC 95% 1.14-1.37), mayor para linfoma no Hodgkin SIR 2.86 (IC 95%, 1.96-4.04), seguido de pulmón SIR 1.73 (IC 95%, 1.25-2.32) y epidermoide cutáneo SIR 1.53 (IC 95%, 0.98-2.28), en seguimiento a más de 15 años. Otras series destacan al CA de hígado con SIR 2.7 (IC 95%, 1.54-4.24), pero menor CA de próstata SIR 0.72 (IC 95%, 0.57-0.89).

Aunque hace décadas se informó que en el síndrome de Sjögren el RR era de 44 para linfoma no Hodgkin (LNH), con base de sustentación en proliferación monoclonal de células B. Son predictores para LNH la púrpura palpable y niveles bajos de C4, neutropenia y crioglobulinemia. La principal glándula involucrada es la parótida con linfoma de células B extranodal de zona marginal y en general MALT. La presencia de centros germinales en la biopsia glandular es fuerte predictor de LNH.

Los tumores sólidos de piel, pulmón y esófago en escleroderma se presentan en 3-11%, con RR 1.5-5 para malignidad. El cáncer de mama se relaciona con la variedad limitada (CREST) y positividad para anti-centrómero. Los anti-polimerasa de RNA II (también conocidos como anti POL 3) se asocian con síndrome paraneoplásico esclerodermatiforme. En general el SIR para el total de neoplasias es 1.07 (IC 95%, 0.82-1.38), para mama 5.8, pulmón 8.6, piel 26.6, cérvix uterino 37, linfoma células B 43.4 y cáncer esófago con SIR 52.4.

Hay mayor desarrollo de cáncer en miopatías inflamatorias idiopáticas asociadas a anticuerpos anti-sintetasa (en menor medida anti Jo1), anti SRP y en años recientes, los anticuerpos anti p155/140 tienen fuerte asociación con cáncer en adultos, pero no en la dermatomiositis juvenil, en la que estos anticuerpos no correlacionan con cáncer. La dermatomiositis (DM) como manifestación paraneoplásica se destaca particularmente en mayores de 45 años, característicamente con pobre respuesta al tratamiento de la miopatía, en particular en >60 años, varones y con anticuerpos anti p155/140. La presencia de anti Mi2 es factor protector para el desarrollo de cáncer.

Anticuerpos anti-onconeuronales. Los anticuerpos anti-Hu se asocian a cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) → encefalitis, neuropatía autonómica ó sensitiva aguda, neuromiotonía; anti-VGCC en CPCP → síndrome miasténico Eaton-Lambert; anti amfifisina en CPCP, cáncer de mama (CM), timoma → síndrome del hombre rígido; anti Yo en CM, cáncer de ovario (CO), CPCP → degeneración cerebelar; anti Ri en CM, CO, CPCP → mioclonía y degeneración cerebelar; anti Tr en LH y LNH → degeneración cerebelar.

El riesgo para cáncer de piel no melanoma está aumentado con el empleo de iTNF, hecho que no parece ocurrir para procesos linfoproliferativos ni otros tumores malignos sólidos.

Manifestaciones reumatológicas en cáncer

Los pacientes con cáncer y trastornos reumáticos presentan un reto adicional ya que el desarrollo de malignidad puede simular actividad de la enfermedad reumatológica, además de que ésta o el tratamiento inmunosupresor, resulta en riesgo para el desarrollo de malignidad.

La malignidad puede dar lugar a enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas por afectación directa primaria o metastásica, o por proceso paraneoplásico que se refiere al desarrollo de disfunción de órganos a distancia desde el sitio de la invasión del tumor, no directamente relacionado con la masa tumoral per se. Lo anterior, como resultado de efectos endocrinológicos del tumor; en tumores inductores de osteomalacia resultan del nivel elevado del factor de crecimiento de fibroblastos-23 y/o de la proteína *frizzled-4* elaborada por el tumor. Los tumores también, a través de factores citotóxicos, pueden dar lugar a disfunción musculoesquelética y de otros tejidos. Los antígenos tumorales pueden producir respuestas de hipersensibilidad inmune, con daño tisular secundario. También se han descrito enfermedades paraneoplásicas inducidas por anticuerpos. Como ejemplo, en los teratomas asociados a encefalitis como el resultado de la producción de anticuerpos a receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

Tratamiento

El tratamiento de las enfermedades reumatológicas, también representa reto al médico, característicamente responden poco a las terapias convencionales y su curso generalmente va de la mano con la actividad de la malignidad subyacente; sin embargo, varios síndromes paraneoplásicos mejoran o se resuelven completamente con el tratamiento exitoso de la malignidad subyacente y la reaparición de la condición reumática paraneoplásica puede indicar la recurrencia del tumor.

Fascitis y paniculitis

La fascitis palmar con o sin poliartritis es rara, se caracteriza por fibrosis progresiva de las manos, resultando en contracturas en flexión que pueden sugerir contractura de Dupuytren, es bilateral y rápidamente progresivo. La piel puede desarrollar una textura acartonada sugerente de escleroderma o inflamatoria, parecida a distrofia simpática refleja. También se ha asociado con síndrome de túnel del carpo. Cuando hay afección articular habitualmente es poliarticular. La asociación es con cáncer de ovario y menos común con cáncer de mama, vejiga, endometrio, estómago, hígado y pulmón. Aunque puede responder a esteroides, usualmente es refractaria a tratamiento, sin embargo el tratamiento del tumor de base puede mejorar o detener su progresión.

La fascitis, se caracteriza por inflamación y engrosamiento fibroso del tejido subcutáneo, septos y fascia. Ocurre en las extremidades proximales y ocasionalmente en el tronco como una manifestación distinta a la enfermedad autoinmune o infecciosa (fascitis eosinofílica, síndrome fascitis-paniculitis y eritema nodoso). La inflamación del tejido adiposo subcutáneo o paniculitis se describió inicialmente en asociación con la enfermedad pancreática. El síndrome de fascitis-paniculitis se asocia a linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, y menos a mieloma y adenocarcinoma gástrico. Este síndrome tiende a desarrollarse conjuntamente con la progresión de la neoplasia.

La paniculitis pancreática comúnmente se presenta como eritema nodoso, de predominio en extremidades inferiores pero también en tronco y extremidades superiores. La artritis que se puede desarrollar en estos casos parece afectar más a los tobillos, y puede haber dolor de huesos largos. La artropatía parece ser secundaria a la necrosis grasa periarticular. Esta condición clínica puede ocurrir en otras enfermedades pancreáticas, incluyendo páncreas divisum y pancreatitis inducida por medicamentos, así como en adenoma mucinoso papilar intraductal y adenocarcinoma del páncreas. A diferencia de la paniculitis autoinmune, la paniculitis paraneoplásica o eritema nodoso asociado a neoplasia no responde a anti-inflamatorios no esteroides o glucocorticoides, y puede mejorar o ceder al tratar el cáncer subyacente.

Escleroderma

Hay asociación temporal entre el inicio de esclerosis sistémica y cáncer, principalmente cáncer de mama. Otras neoplasias que han sido asociados con el inicio de escleroderma, incluyen los tumores pulmonares, ovario y gastrointestinales; hay relación con la producción de anticuerpos anti-RNA polimerasa.

El fenómeno de Raynaud, manifestación común de escleroderma, también puede ser una manifestación aislada de una neoplasia oculta y de manejo quimioterapéutico.

Síndrome de POEMS

El acrónimo POEMS está dado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y anomalías en la piel, habitualmente por mieloma múltiple y menos frecuente asociado a gammapatía monoclonal de significancia indeterminada, enfermedad de Castleman y plasmacitoma. Los pacientes con POEMS también pueden desarrollar edema periférico,

anasarca, ascitis y derrame pleural. La manifestación de piel más comúnmente descrita es la hiperpigmentación, puede ocurrir engrosamiento de la piel, cambios esclerodermatosos, hipertriosis, fenómeno de Raynaud, uñas blanquecinas o angiomas. Hay niveles elevados de factor de crecimiento endotelial (VEGF), por lo que se ha usado el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab para tratar el síndrome de POEMS, con éxito variable.

Miopatías inflamatorias

La incidencia de malignidad se incrementa en pacientes con dermatomiositis particularmente de edad avanzada, en los cuales la incidencia de la asociación con malignidad puede ser de hasta de 25%; predominan las neoplasias de ovario, tracto gastrointestinal, mama, pulmón y linfomas; con polimiositis, la asociación es con cáncer de pulmón y linfoma no-Hodgkin.

Cartilago y periostio

La mayoría de los reportes de policondritis paraneoplásica se asocian a síndrome mielodisplásico o neoplasias hematológicas, y menos frecuente a linfoma, condrosarcoma, cáncer pulmonar, vesical, de colon, páncreas y mama.

Osteoartropatía hipertrófica pulmonar (HPOA)

Se caracterizan por periostitis osificante proliferativa de huesos largos asociado con artritis y acropaquia. La HPOA primaria frecuentemente incluye la presencia de engrosamiento de la piel con pliegues prominentes, en contraste con la secundaria donde son frecuentemente leves. La HPOA secundaria ocurre en asociación con infecciones intratorácicas o procesos inflamatorios, pero también puede ocurrir en enfermedad hepática o gastrointestinal. La asociación más común con neoplasias es con carcinoma broncogénico, y menos común con mesotelioma. La HPOA puede ocurrir hasta en el 10% de los pacientes con neoplasias intratorácicas. Esta condición se caracteriza por la triada de acropaquia, periostitis osificante y dolor periarticular; éste es el síntoma cardinal. La periostitis tiene predilección por los extremos de los huesos largos.

Invasión directa

Además de tumores primarios articulares, benignos y malignos, la artritis leucémica resulta en periartrosis monarticular u oligoarticular con dolor cerca o alrededor de la articulación. Esta ocurre frecuentemente en niños, pero puede ocurrir en adultos.

Artritis paraneoplásica

La poliartritis inflamatoria se ha asociado con varios cánceres, con presentación abrupta o gradual y puede ser confundida con artritis reumatoide, particularmente la de inicio tardío. Suele cursar con síntomas constitucionales como fiebre y marcada elevación de reactantes de fase aguda, lo que obliga a diagnóstico diferencial con vasculitis o enfermedad de Still; pueden asociarse a complejos inmunes y producción de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. La asociación característica es con cáncer pulmonar y mama. Usualmente responden pobremente a modificadores de la enfermedad y los síntomas típicamente se resuelven satisfactoriamente con la terapia del tumor.

El síndrome RS3PE (sinovitis simétrica seronegativa con edema con fovea) afecta manos y tobillos, con edema, reactantes de fase aguda elevados y factor reumatoide negativo. La artritis de RS3PE no es erosiva y usualmente responde a dosis bajas de prednisona; no es exclusiva de cáncer.

Vasculitis

La vasculitis más común asociada con neoplasias es la inflamación de pequeños vasos que comúnmente se presenta como vasculitis leucocitoclástica. Las neoplasias hematológicas se han asociado mayormente, pero también tumores sólidos. Menos común ocurren otras formas de vasculitis cutánea como el síndrome de Sweet, dermatosis neutrofílica recurrente con fiebre coincidente, leucocitosis y en ocasiones artralgias; este síndrome se asocia a fármacos, infecciones o como parte de un espectro de enfermedades autoinmunes y leucemia.

La polimialgia reumática se caracteriza por dolor sobre cintura escapular y pélvica, marcada elevación de reactantes de inflamación; suele haber poliartritis y las neoplasias como el cáncer pulmonar, mama y de cérvix así como mieloma múltiple y leucemia mielocítica crónica, pueden presentarse con tales manifestaciones.

Hay informes de asociación con vasculitis sistémicas asociadas a neoplasias.

Bibliografía seleccionada

1. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, et al. Breast cancer in systemic sclerosis: results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):132-7.
2. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):374-9.
3. Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Aug 28;16(4):428.
4. Andersen CL, Lindegaard H, Vestergaard H, Siersma VD, Hasselbalch HC, de Fine Olivarius N, et al. Risk of lymphoma and solid cancer among patients with rheumatoid arthritis in a primary care setting. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6):e99388. doi: 10.1371/journal.pone.0099388.
5. Wu CY, Chen DY, Shen JL, Ho HJ, Chen CC, Kuo KN, et al. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor antagonists: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Sep 30;16(5):449.
6. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):398-405.
7. Dong L, Chen Y, Masaki Y, Okazaki T, Umehara H. Possible Mechanisms of Lymphoma Development in Sjögren's Syndrome. *Curr Immunol Rev.* 2013 Feb;9(1):13-22.
8. Knight JS, Blayney DW, Somers EC. Patients with systemic lupus erythematosus and haematological malignancy at a tertiary care centre: timing, histopathology and therapy. *Lupus Sci Med.* 2014 Nov 14;1(1):e000051. doi: 10.1136/lupus-2014-000051.
9. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Apr 8;9(4):e94128. doi: 10.1371/journal.pone.0094128.

ALTERACIONES REUMATOLÓGICAS EN ENDOCRINOPATÍAS

Dr. Adolfo Tello Esparza

*Jefe de Medicina Interna, Hospital General Tercer Milenio
del Instituto de Servicios de Salud del Estado
de Aguascalientes (ISSEA).*

El sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) regula funciones metabólicas y de control de energía, es considerado como modulador inmune con relación bidireccional del HHS y el sistema inmune. Los glucocorticoides suprarrenales (GC) producidos en respuesta a la ACTH (hormona adrenocorticotropina) son clave en la regulación de la respuesta inmune y alteraciones en este eje interfieren en la génesis y perpetuación de la inflamación en pacientes con padecimientos reumatológicos inflamatorios, en quienes hay niveles bajos de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA). La ausencia quirúrgica o funcional de suprarrenales exacerba las manifestaciones de estas enfermedades.

Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing o hipercortisolismo deben diferenciarse de las recaídas, como en tanto en los padecimientos con fondo inflamatorios, así como en fibromialgia.

Insuficiencia Suprarrenal

Primaria (Enfermedad de Addison): Ocurre por daño en la glándula suprarrenal. *Secundaria:* Ocurre por producción insuficiente de ACTH (corticotropina) en la glándula pituitaria y la terciaria por un defecto en la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo.

La enfermedad de Addison es causada por adrenalitis autoinmune hasta en 91% de los casos, y en casi 50% de estos pacientes ha sido posible encontrar otra enfermedad autoinmune (tiroidea, vitíligo, síndrome de Sjögren, etc.) Pero el espectro de patologías incluye: lupus eritematosos generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), vasculitis, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos. La forma secundaria se ha asociado al uso GC, hemorragias masivas con lesión hipofisaria. El cuadro clínico se resume en la *tabla 1*.

Tabla 1. Signos y Síntomas de la Insuficiencia suprarrenal

	Primaria	Secundaria/Inducida por GC
Síntomas:		
Mialgia	xxx	xxx
Artralgias	xxx	xxx
Dolor lumbar	xx	xx

Fatiga	xxx	xx
Síntomas GI	xx	x
Hipogonadismo		xx
Signos:		
Hiperpigmentación	xx	
Pérdida de peso	xx	x
Contractura en flexión	x	xx
Hipotensión	xx	x
Hiponatremia	xx	x
Hiperkalemia	xx	x
Hipoglucemia		x
Anemia	xx	x

GI: Gastrointestinal (Nausea, vómito, diarrea), GC: glucocorticoides.

Medicamentos como fluconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir y los bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos incrementan los niveles de glucocorticoides en tanto que los barbitúricos, primidona y la rifampicina los disminuyen.

Disfuncion del eje HHA en enfermedades reumatológicas

Hay respuesta inadecuada del eje HHA al estrés y exposición crónica a estresores en enfermedades autoinmunes, como AR y LEG, con disminución en producción de GC y DHEA.

Síndrome de Cushing

La causa más frecuente es la administración exógena de GC piedra angular en diversas especialidades médicas como la Reumatología.

Signos y síntomas de Síndrome de Cushing
Obesidad central, cara de luna llena, joroba de Búfalo
Piel delgada
Estrías color púrpura grandes
Cataratas
Cicatrización defectuosa
Edema en extremidades inferiores
Ruptura espontánea de tendones, desgaste muscular en miembros inferiores
Osteoporosis, necrosis avascular de múltiples articulaciones
Resistencia a la Insulina
Hipertensión, enfermedad cardiovascular, Trombosis arterial y venosa
Alteraciones psiquiátricas
Hirsutismo
Disfunción gonadal

Tabla 2.

El daño crónico por GC incluye a la necrosis avascular, osteoporosis y cataratas, además de miopatía. Estas eventualidades aunque dependen de dosis diaria y acumulada, pueden presentarse aún con dosis bajas.

La osteoporosis en estos pacientes incrementa el riesgo de fractura por fragilidad en 5.4 veces con respecto a los controles, se ha descrito pérdida de hueso trabecular desde los 6 meses de uso continuo de GC, 5% el primer año y después 1 a 2% por año.

Artropatía en Acromegalia

Causada por hipersecreción de hormona de crecimiento (HC) y del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) debido a tumores hipofisarios (causa más frecuente), hipotalámicos, producción ectópica de HC o de la hormona liberadora de HC. Existen reportes de esta patología desde 1567 por Weyer y ha recibido distintos nombres como: “*Ge'ant scrofuloux*”, Verga en 1864 la llamó “Prosopo-ectasia” y Lombroso en 1869 la llamó “Macrosomia”, hasta que finalmente en 1886 Pierre Marie utilizó por primera vez el término de acromegalia.

Ocurre en hombres y mujeres de edad media, tiene una incidencia de 116.9 nuevos casos por millón por año. La hipersecreción de HC produce aumento en la producción de IGF-1 que es el principal mediador de los efectos de crecimiento de la HC, esta estimula el crecimiento de tejidos blandos y la proliferación de fibroblastos, con ello produce engrosamiento del tejido conectivo.⁸

Signos y síntomas de acromegalia
<p>Generales: Edema de tejidos blandos y crecimiento acral</p> <p>Musculo esqueléticas y neurológicas: artropatía, prognatismo, síndrome de túnel del carpo</p> <p>Cutáneas: aumento de sudoración, acné, piel grasa.</p> <p>Gastrointestinal: pólipos y carcinoma de colon, aumento de tamaño visceral.</p> <p>Cardiaco: hipertensión, cardiomegalia</p> <p>Otros: macroglosia, síndrome de apnea del sueño, cambio en la voz, intolerancia a carbohidratos, diabetes mellitus, hiperlipidemia, bocio, hiperprolactinemia, depresión, disminución de la libido.</p>

Tabla 3.

Manifestaciones Musculo Esqueléticas

Hasta 70% de los paciente con acromegalia tienen síntomas articulares. La artropatía en la acromegalia se describió en 1886 por Pierre Marie, con hipermovilidad articular y sobrecrecimiento de ligamentos, con laxitud articular en particular de grandes articulaciones y menos común es la afección axial.

El síndrome de tunel del carpo ocurre en 30 a 50% (subclínica hasta 80%), puede ser bilateral, se produce por compresión o hipertrofia del nervio mediano. Puede ocurrir osteoporosis

asociada a hipogonadismo, aunque no se ha demostrado que el riesgo de fractura sea mayor en los pacientes con acromegalia.

Enfermedad Tiroidea y Manifestaciones Musculoesqueléticas

Hipotiroidismo:

Causa frecuente es la tiroiditis de Hashimoto, de origen autoinmune, ocurre en 3.6/1000 personas año en mujeres y 0.8 en hombres. Se ha descrito asociación de hipotiroidismo y condrocalcinosis. El síndrome de Hoffman es una entidad rara que se caracteriza por miopatía hipotiroidea grave, rigidez muscular severa y pseudohipertrofia muscular, debilidad muscular y niveles elevados de CPK. El síndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne fue descrito en 1892 por Kocher en un niño con cretinismo y mostro la relación de hipotiroidismo con pseudohipertrofia muscular, espasmos musculares indoloros, elevación de las enzimas musculares y atrofia de las fibras musculares tipo I. La elevación de CPK y mioglobina es frecuente en la miopatía hipotiroidea, en general a niveles moderados (CPK <1000UI/L) pero pueden llegar a niveles altos como los observados en miopatías inflamatorias autoinmunes y en rabdomiolisis.

Una de las causas más frecuentes de síndrome del túnel del carpo es el hipotiroidismo, y puede ser heraldo de otras manifestaciones de esta disfunción tiroidea.

Hipertiroidismo:

Puede ser secundario a causas autoinmunes, infecciosas, iatrógenas o inducido por drogas. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves, con una incidencia de 100 a 200 casos por año, es más frecuente en las mujeres. La miopatía hipertiroidea tiene la misma presentación que la hipotiroidea, debilidad proximal en 67% de los pacientes, aunque los niveles de CPK son normales y solo 10% de los paciente tienen datos miopáticos en la EMG, los síntomas mejoran con el tratamiento del hipertiroidismo y la biopsia muscular muestra atrofia de fibras e infiltración grasa. La piel de las extremidades inferiores puede afectarse por el mixe-dema pretibial que se caracteriza por edema, induración y *piel de naranja*. La acropaquia tiroidea se caracteriza por formación ósea perióstica y dedos hipocráticos. El exceso de tiroxina circulante incrementa el recambio óseo y la desmineralización ósea, existe hipercalcemia por aumento en la resorción ósea, hay hipercalciuria, niveles elevados de fosfatasa alcalina y osteocalcina, disminuye tanto el hueso cortical como el trabecular, ratificado por densitometría.

Tanto la tiroiditis de Hashimoto como la enfermedad de Graves son más frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunes, así en el LEG se observan en 14% anticuerpos anti-tiroideos y 5.7% tiene hipotiroidismo clínico (vs 1.7% en la población general), por otro lado hasta 26% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune tiene anticuerpos antinucleares. La asociación de AR con hipotiroidismo incrementa hasta 4 veces el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Independiente de otros factores de riesgo. En pacientes con síndrome de Sjögren primario, la tiroiditis de Hashimoto es 9 veces más frecuente y los pacientes con enfermedad tiroidea tienen 10 veces más riesgo de padecer Sjögren. También ocurre fenómenos autoinmunes y enfermedad tiroidea autoinmune en escleroderma, enfermedad mixta y fibromialgia.

Manifestaciones Reumatológicas en la Diabetes Mellitus

La rigidez de las manos se describió en 1957 en 5 pacientes con DM insulino dependiente por Lundbaek y en 1974 Rosenbloom reportó a 3 adolescentes con DM1 que presentaban contractura en flexión de varios dedos de la mano, piel gruesa y cérea, en el aspecto dorsal de las metacarpofalángicas (MCF), Interfalángicas proximales (IFP) y la distales (IFD) que reconocemos como queiroartropatía (del griego *cheiros*: mano); ocurre hasta en 30 a 58% de los pacientes con DM1 y en 45 a 76% de los pacientes con DM2 contra 20% en pacientes sin DM. El paciente tiene incapacidad de yuxtaponer las superficies palmares y los dedos (signo del orador) y hay asociación con mayor edad, duración y mal control de la DM y nefropatía, retinopatía y riesgo cardiovascular. La primer línea de tratamiento son los anti inflamatorios no esteroideos y la rehabilitación física.

La tenosinovitis palmar flexora (dedo en gatillo) restringe la movilidad del tendón dentro de la vaina tendinosa, causa dolor y dificultad para flexionar o extender el dedo, y se asocia a DM hasta en 36% comparado (vs 2% en población general) y no se relaciona con descontrol crónico. El tratamiento va desde modificación en las actividades, uso de anti inflamatorios no esteroideos, inyección de corticoides hasta cirugía de liberación del tendón.

La contractura de Dupuytren se caracteriza por engrosamiento de la fascia palmar, nódulos palmares o digitales, bandas pretendinosas y contractura en flexión de los dedos de las manos (principalmente dedos medio y anular). El tratamiento incluye infiltración de corticoides y cirugía de liberación con rehabilitación de mano; la inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* tiene eficacia pero se ha asociado con ruptura tendinosa y casos aislados de síndrome de dolor regional complejo.

La restricción dolorosa y progresiva del arco de movilidad del hombro, descrito por Codman como hombro congelado en 1934, y Naviaser (1945) como capsulitis adhesiva. Es 5 veces más frecuente en pacientes diabéticos. Analgésicos, terapia física, infiltración y cirugía pueden requerirse.

La tendinitis calcificante del hombro se caracteriza por depósito de cristales de hidroxapatita en estructuras periarticulares y tendones como los que componen el manguito de los rotadores, es 3 veces más frecuente en pacientes diabéticos que en no diabéticos (30%), puede coexistir con capsulitis adhesiva y pueden observarse las calcificaciones en radiografía simple.

El infarto muscular diabético es una complicación rara de la DM, descrito por primera vez en 1965 por Angervall como una “*degeneración muscular focal tumoriforme*”, se han reportado más de 100 casos, más de la mitad en DM 1 de larga evolución. La expresión clínica es dolor y aumento de volumen musculares más frecuentemente en muslo (80%); se ratifica por masa palpable (40%), ultrasonido o MRI y biopsia; la CK puede elevarse. Los anti-agregantes plaquetarios y AINE pueden tener eficacia.

En 1868 Charcot publicó la *tabes dorsalis* co artropatía destructiva, progresiva y con neuropatía, ahora se reconoce que hay subluxación, resorción y fractura de los huesos afectados.

La DM es la enfermedad con mayor asociación a artropatía de Charcot actualmente (0.15%), se afecta principalmente tobillo, metatarsofalángicas, tarso metatarsianas y dedos de los pies. Participan la alteración vascular, neuropática con afección autónoma que condiciona hiperemia, estimulación de osteoclastos, resorción ósea, osteoporosis y fracturas; además hay elevación de TNF α , que activa al ligando para el receptor del factor nuclear κ B, con diferenciación osteoclástica y resorción ósea. Habitualmente no hay reacción ósea esclerosa que pudiera sugerir osteomielitis.

Los pacientes con gota tienen síndrome metabólico con más frecuencia (62.8 vs 25.4% de aquellos sin gota) y la hiperuricemia es factor de riesgo independiente para desarrollar DM.

La DM es factor de riesgo para síndrome de túnel del carpo.

Prevalencia de alteraciones musculo esqueléticas en pacientes con y sin diabetes		
Trastorno Musculo esquelético	Con Diabetes	Sin Diabetes
Hombro congelado	11-30%	2-10%
Limitación en la movilidad articular	8-50%	0-26%
Contractura de Dupuytren	20-63%	13%
Síndrome del Túnel del Carpo	11-16%	125/100,000
Tenosinovitis Flexora	11%	<1%
Hiperostosis Esquelética Idiopática Difusa (DISH)	13-49%	1.6-13%

Tabla 5.

Enfermedad Paratiroidea

La ausencia o resistencia a la PTH por los órganos diana produce disminución sérica del calcio ionizado, elevación del fosfato sérico y disminución de 1-25 dihidroxicolecalciferol, asociadas a irritabilidad neuromuscular, depresión, manifestaciones neuropsiquiátricas, convulsiones, parestesias, calambres musculares, tetania, alargamiento del segmento QT, calcificación de tejidos blandos y falla cardíaca. El origen puede tener base autoinmune por formación de anticuerpos contra las glándulas paratiroides.

El Lupus Eritematoso Sistémico ocurre más frecuente en el hipoparatiroidismo que en la población general (5.7% vs 1%).

La hipocalcemia causada por el hipoparatiroidismo se ha asociado a neuromiotonía, miopatía y rabdomiolisis. La miopatía hipocalcemia asociada a osteomalacia tiene niveles normales de CK, pero puede haber rabdomiolisis hipoparatiroidismo idiopático.

Es el resultado de la fibrosis ósea extensa y de la actividad osteoclástica incrementada por hiperparatiroidismo, afecta todas las superficies óseas y todo el esqueleto, puede ser subperióstico, intracortical, endosteal, trabecular, subcondral, subligamentoso o subtendinoso. Los tumores pardos son una forma de osteítis fibrosa quística, ocurren en 3 a 4%, además de elevación de PTH, la hay de TNF, IL-1, además de IL-6 y de IL-11 que favorecen la diferenciación de monocitos a osteoclastos, los tumores pardos pueden ser asintomáticos o producir dolor, neuropatía y mielopatía, la mandíbula y el maxilar son los más afectados, y le siguen clavícula, pelvis, escápula y costillas. Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia renal terminal pueden desarrollar osteítis fibrosa por hiperparatiroidismo secundario.¹⁷

Misceláneo

La resorción subperiostica es característica del hiperparatiroidismo, ocurre en falanges, húmero y epífisis distal de las clavículas, puede ocurrir también lesiones subtendinosas y subligamentosas, en tuberosidades isquiáticas y trocánteres femorales. Hay informes de artritis erosiva de manos y muñecas.

Asociado a hiperparatiroidismo puede haber fracturas por fragilidad, acrosteolisis, artropatía por cristales de calcio y de urato monosódico, ruptura y avulsión de tendones (cuádriceps, Aquileo, patelar y el tríceps braquial, que se corroboran por ultrasonido. La columna de Ruggier-Jersey son bandas escleróticas horizontales en cuerpos vertebrales torácicos y lumbares.

Bibliografía

1. Richard Imrich, Jozef Rovenský, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Rheumatoid Arthritis, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 721–727.
2. Vogl D, Falk W, Dorner M, et al. Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003; 30:269.
3. Fumiatsuy Akushiji, Masakok Ita, Naokih et al. Exacerbation of Rheumatoid Arthritis after Removal of Adrenal Adenoma in Cushing's Syndrome, *Endocrine Journal* 1995, 42 (2), 219-223.
4. Michelle J. Ormseth, John S. Sergent, Adrenal Disorders in Rheumatology, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 701–712.
5. Clio P. Mavragani, Marian Schini, Fotini Gravani et al. Adrenal Autoimmunity in Primary Sjögren's Syndrome, *Art Reum* 2012, 64(12), 4066–4071.
6. Wouter W. de Herder, Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886) *Pituitary* (2009) 12:236–244.
7. J M S Pearce Pituitary tumours and acromegaly (Pierre Marie's disease) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:394.
8. Michelle J. Ormseth, MD, John S. Sergent, MD, Adrenal Disorders in Rheumatology, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 701–712.
9. Sabeen Anwar, Allan Gibofsky, Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 637–646.
10. Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Luis Fernando Fernandes Adan, Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases, *Rev Bras Reumatol* 2012; 52(3):417-430.

11. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:55–60.
12. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1159–61.
13. L L Smith, S P Burnet, J D McNeil, Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus, *Br J Sports Med* 2003; 37:30–35.
14. Dorota Lebiecz-Odrobina, Jonathan Kay, Rheumatic Manifestations of Diabetes Mellitus, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 681–699.
15. Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: a forgotten complication? *J Diabetes Complications*.2010; 24(3):154-162.
16. AL Serban and GF Udrea, Rheumatic manifestations in diabetic patients, *J Med Life*, Sep 15, 2012; 5(3): 252–257.
17. Hong Yan Wen, H. Ralph Schumacher Jr, Li Yun Zhang, Parathyroid Disease, *Rheum Dis Clin N Am* 36 (2010) 647–664.
18. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:89–91.
19. Murat Bastepe, Harald Jüppner, GNAS Locus and Pseudohypoparathyroidism, *Horm Res* 2005; 63:65–74.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Yamil Matuk Pérez

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

*Facultad de Medicina UASLP, Hospital Central
San Luis Potosí, México.*

Introducción

Las enfermedades reumatológicas frecuentemente se asocian a manifestaciones neurológicas, debidas a afección directa (anticuerpos antineuronales) o como consecuencia de afección vascular, así como por medicamentos (Tabla 1). Tal afección puede ser del sistema nervioso central (SNC) y/o del periférico (SNP), con diversas manifestaciones somáticas o autonómicas, las que dependen del área afectada.

El diagnóstico puede ser fácilmente identificable pero no rara vez representa un reto. Abordaremos las manifestaciones clínicas de acuerdo al sitio afectado.

Manifestaciones por Topografía

Meninges

La meningitis aguda, subaguda y hasta paquimeningitis puede ser secundario tanto a la enfermedad con fondo autoinmune como a la utilización crónica de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Así, la meningitis aséptica se asocia al lupus eritematoso generalizado (LEG). La cefalea, fiebre, confusión asociada a signos meníngeos nos obliga a considerar meningitis, si el proceso es agudo debemos considerar en primer término la meningitis bacteriana aguda, en el transcurso de semanas a meses nos obliga a tener en cuenta tuberculosis o micosis. En general los procesos infecciosos aunque pueden estar asociados a la actividad de la enfermedad reumatológica, su prevalencia incrementa ante el tratamiento inmunomodulador. La hemorragia subaracnoidea puede ser una manifestación de vasculitis, diagnóstico posterior a descartar una causa aneurismática.

Corteza Cerebral

La afección cortical se expresa desde epilepsia focal (parcial) (vasculopatía lúpica) o generalizada (tónico-clónica, tónica, mioclónica).

La alteración funcional cortical puede manifestarse también como brote psicótico, que puede observarse en LEG en relación a anticuerpos anti P o anti-NMDA. Las alteraciones cognitivas pueden ser signo de actividad de la enfermedad reumatológica, con expresión también variable y aunque revierten con tratamiento pueden ser refractarias y provocar daño permanente.

El *delirium* o síndrome confusional agudo, alteración de la conciencia generalmente desencadenado en forma multifactorial puede relacionarse a ausencia de sueño reparador, estrés, fiebre, hospitalización, proceso infeccioso o comorbilidades asociados al padecimiento reumatológico.

Algunas manifestaciones corticales son fácilmente localizadas como la afasia motora (afección del área de Broca), sensitiva (Wernicke), ceguera cortical (área 17), etc.

Puede haber manifestaciones límbicas, relacionadas a afección del talante, frecuentemente acompañadas de otras manifestaciones corticales como crisis epilépticas o demencia (en el LEG se pueden asociar a anti-DNA de doble cadena que tienen reacción cruzada con a-NMDA R2).

Subcorteza

La afección subcortical generalmente es secundaria a daño vascular, ya sea por vasculitis o vasculopatía (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos SAAF) con afección de sustancia blanca en forma focal (infarto lacunar) o difusa uni o bi-hemisférica (leucocefalopatía reversible).

Podemos observar ataque isquémico transitorio, aunque frecuentemente hay daño permanente e irreversible. La diversidad va desde lo subclínico (infarto silencioso), hasta procesos focales (infarto capsular), afasia, hemiplejía, hemi-hipostesia y hemianopsia homónima.

La afección subcortical bilateral de la vía piramidal da lugar al conocido síndrome pseudobulbar que debiera denominarse como “pérdida de la continencia de las emociones”, en donde la risa y el llanto inmotivados o de reacción exagerada a un estímulo leve se presentan y que suele acompañarse de dificultad para la deglución y la fonación.

Núcleos Basales

La disfunción de los núcleos basales es rara pero pudiera ser la primera manifestación de enfermedad reumatológica, se manifiesta por corea (movimientos proximales de las extremidades, involuntarios en forma de baile, totalmente desordenados que se incrementan con el estrés) o atetosis (movimientos involuntarios, reptantes, distales, que desaparecen en el sueño e incrementan con estrés).

Hidrocefalia

Ha sido reconocida la relación entre procesos inflamatorios crónicos e hidrocefalia que puede ser normotensa o hipertensiva. Las manifestaciones clásicas de la hidrocefalia normotensa son la presencia de deterioro cognoscitivo progresivo, apraxia de la marcha e incontinencia esfinteriana y requerirá de derivación ventrículo-peritoneal, ventriculostomía o derivación peritoneal.

La hidrocefalia hipertensiva aguda puede mejorar o revertir ante la resolución del proceso inflamatorio meníngeo, sin embargo, pudiera requerirse de intervención quirúrgica también.

Diencefalo

El tálamo puede afectarse por infartos, con expresión variable y puede provocar síndrome doloroso contralateral (Dejerine) que al paciente le cuesta mucho trabajo definir por su

intensidad, discapacidad y se asocia a manifestaciones sensitivas del hemicuerpo contralateral; no siempre se acompaña de afección motora.

El hipotálamo es el centro subcortical más importante para la regulación hormonal y autonómica, su afección puede provocar anomalías de apetito, sed, sueño y alteraciones metabólicas y endocrinas tan graves que pueden poner en riesgo la vida del paciente (como síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida)

Tallo Cerebral

Podemos observar alteraciones de la formación reticular (encefalitis de Bickerstaff) o síndrome alterno por afección mesencefálica (Weber), pontina (Benedic) o bulbar (Wallenberg) con sus manifestaciones que han hecho clásicos a cada uno de estos síndromes neurológicos. Un problema clásico relacionado a artritis reumatoide, es la luxación atlanto-axoidea, aunque frecuentemente subclínica puede ser catastrófico.

Cerebelo

La principal manifestación cerebelosa es la ataxia cerebelosa secundaria a LEG, que ocurre tanto por anticuerpos como por vasculitis o vasculopatía. También suele haber lesiones isquémicas de diferentes territorios arteriales como de la cerebelosa posteroinferior (PICA), anteroinferior (AICA) o superior (SUCA), ramas de la arteria basilar, con pronóstico grave.

Médula Espinal

La mielopatía puede ser primaria (neuromielitis óptica) o secundaria por afección vertebral cervical (artritis reumatoide) o vascular, con síndrome medular anterior o posterior según la vasculatura afectada.

La afección medular puede ser polisegmentaria como ocurre en la enfermedad de Devic (neuromielitis óptica) o segmentaria como ocurre en la mielitis transversa asociada a LES (con imagenología negativa o expresada por MRI como longitudinal o transversa), cuya manifestación es con afección motora, sensitiva, autonómica y de control de esfínteres, con afección de una, dos o hasta las cuatro extremidades; ocasionalmente hay “choque medular”, en donde además de la disautonomía grave, hay ausencia de reflejos miotáticos, pérdida del tono, fuerza, presencia de Babinski y sucedáneos, así como ausencia de cutáneo-abdominales y cremasterianos; el choque medular posterior a 4-6 semanas, se asocia a manifestaciones clásicas de lesión de motoneurona (espasticidad, hiperreflexia, presencia de reflejos en masa).

Raíz, Plexos y Nervios: Craneales y Espinales

Las raíces nerviosas se afectan en forma aislada (causalgia), como mononeuropatía, en forma múltiple, polineuropatía distal simétrica sensorial y/o motora; la mononeuritis múltiple suele ser expresión grave y puede afectar una ó más extremidades.

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) o Sd. de Guillain-Barre, también tiene expresión variable: ascendente y simétrica, afectar nervios craneales, asociarse a oftalmoplejía, biparesia o biplejía facial, arreflexia y ataxia como ocurre en el Miller Fisher. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) puede también asociarse a

enfermedades reumatológicas. Frecuentemente la afección del SNP se acompañan de disfunción autonómica, con arritmia, hipotensión y síncope.

La afección de nervios craneales y espinales puede ser también como mononeuropatía o polineuropatía, unilateral como ocurre en la oftalmoplejia dolorosa (con afección del III, IV, V y VI con diplopía) o involucrar ambos lados. La debilidad para la masticación o dolor facial (tic doloroso o neuralgia) es consecuencia de afección trigeminal; la del VII periférico con parálisis de Bell y la de nervios bulbares disfagia, disfonía y debilidad de alguno o ambos hombros (XI) o lengua (XII).

La plexopatía braquial o lumbosacra suele ser motora y puede asociarse a dolor importante en alguna de las extremidades afectadas, con pérdida de los reflejos miotáticos e hiperestesia.

La polineuropatía dolorosa de fibras delgadas puede observarse rara vez (Sjögren, LEG y hasta en fibromialgia).

Unión Neuromuscular

Las manifestaciones clásicas de afección de la unión neuromuscular, de debilidad fluctuante, evidenciable ante la repetición del movimiento es característico de Mastenia gravis y menos común es el Eaton Lambert. Hay compromiso de músculos oculares y en el Eaton Lambert la debilidad es proximal y distal, sin atrofia muscular, excepto ante anticuerpos específicos de la tirosina-cinasa (Anti-Musk). La sensibilidad suele ser normal y el diagnóstico se ratifica con la detección de anticuerpos, prueba repetida de Jolly y la utilización de anticolinesterásicos como prueba terapéutica.

Músculo

Las miopatías inflamatorias idiopáticas se caracterizan en general por la debilidad de predominio proximal, habitualmente con elevación enzimática, patrón electromiográfico y biopsia muscular características del proceso inflamatorio con fondo autoinmune. La miositis por cuerpos de inclusión, es muy rara y se asocia a debilidad proximal y distal en mayores de 50 años y se asocia a patrón mio y neuropático en la electromiografía y velocidad de conducción nerviosa.

Hay que hacer diagnóstico diferencial amplio que incluye a la miopatía por disfunción tiroidea, sin o con hipopotasemia, por medicamentos (esteroides, estatinas, anti-retrovirales, D-penicilamina y menos frecuente cloroquina y cochicina), otras metabólicas y heredadas.

Lupus Eritematoso Generalizado

En 1999 el Colegio Americano de Reumatología estableció diecinueve síndromes neuropsiquiátricos característicos aunque no exclusivos de LEG, pero no incluyen a la polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, los problemas autonómicos, la mononeuropatía única o múltiple, la miastenia gravis, la neuropatía craneal, ni la plexopatía .

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LEG ocurren entre 14 a 75 %, no necesariamente están directamente relacionadas, pueden ser independientes o por complicaciones de la

enfermedad, disfunción orgánica o del tratamiento. Las crisis y la psicosis se incluyen en los criterios de clasificación aunque hay otras expresiones también características y relativamente frecuentes (Tabla 2 y Tabla 3).

Artritis Reumatoide

En el 10% hay afección vascular que puede implicar al SNP con expresión variable, aunque se ha descrito mayor prevalencia de afección del SNP sin evidencia obvia de daño vascular.

Es excepcional la afección de hemisferios cerebrales aunque se han descrito desde vasculitis hasta nódulos reumatoides en meninges. Como mencionamos anteriormente la subluxación atlanto-axoidea (anterior, posterior, vertical, lateral), la afección cervical vertebral (con luxación subaxial, erosión, el daño apofisiario), la depresión, la presencia de infecciones oportunistas secundarias al manejo esteroideo e inmunomodulador son frecuentes, así como procesos desmielinizantes asociados a inhibidores del factor de necrosis tumoral.

La afección del SNP incluyen los síndromes por compresión o atrapamiento: síndrome del túnel del carpo, tarsal y otras neuropatías compresivas), las polineuropatías periféricas secundarias a afección vascular (vasculitis necrotizante), la distal, la sensorial y motora distal simétrica y la neuropatía desmielinizante secundaria a la utilización del TNF-alfa. La Miastenia gravis se observaba hace años asociada a D-penicilamina.

Síndrome de Sjögren

Puede haber afección de SNP y del SNC, esta última tiene interés por las características indistinguibles con esclerosis múltiple, tanto en lo clínico, imagenológico y hallazgos del líquido cefalorraquídeo.

Las manifestaciones extraglandulares que incluyen las neurológicas, son mas frecuentes ante la presencia de hiperglobulinemia, crioglobulinemia y anticuerpos anti-Ro/SSA o La/SSB.

La neuropatía óptica puede ser uni o bilateral, como neuromielitis óptica con afección poli-segmentaria medular por MRI, relacionado a anticuerpos anti acuoprina-4.

La gastritis autoinmune puede condicionar atrofia y deficiencia de vitamina B12, con alteraciones cognitivas o degeneración combinada subaguda.

La mononeuritis múltiple con afección craneal y/o espinal, la crioglobulinemia y la neuropatía dolorosa por afección de fibras delgadas debe plantear la posibilidad de un Sjögren.

Esclerosis Sistémica o Escleroderma

La miopatía se encuentra hasta en 80 % de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva y puede presentarse como síndrome de sobreposición con miopatía inflamatoria.

La migraña y neuralgia del trigémino es común y característica; menos frecuente es la participación visceral enteral con neuropatía disautonómica; esta última puede asociarse a disfunción eréctil.

Enfermedad de Behcet

El síndrome de Neuro-Behcet tiene dos presentaciones clínicas a) la afección parenquimatosa del sistema nervioso central y b) la afección no parenquimatosa del sistema nervioso que afecta principalmente los vasos sanguíneos y senos duros venosos.

La presencia de úlceras orales y genitales asociadas a un síndrome neurológico del tallo cerebral o de la sustancia blanca encefálica nos obliga a pensar en Behcet. La uveítis posterior o panuveítis puede anteceder o acompañar a otras manifestaciones de la enfermedad.

Puede haber manifestaciones cognitivas desde confusión hasta psicosis, desde *delirium* transitorio hasta un déficit focal y multifocal permanente. También se puede apreciar polineuropatía sensitivo-motora o mononeuritis múltiple.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

La neuralgia del trigémino, al igual que la mononeuritis múltiple y la polineuropatía distal sensitivomotora simétrica son distintivas.

Vasculitis

Secundarias a enfermedades difusas del tejido conectivo o primarias con marcadores de autoinmunidad como anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo, sin asociación o asociadas a virus (C, B de hepatitis). Pueden tener expresión clínica diversa y variable tanto del SNC como de SNP.

Diversos anticuerpos se han asociado a manifestaciones neuropsiquiátricas como manifestaciones paraneoplásicas o sin neoplasia identificable, en ocasiones con enfermedad reumatólogica de fondo. (Tabla 4).

Tabla 1. Manifestaciones neuropsiquiátricas y sustancias relacionadas.

Manifestaciones focales	Manifestaciones difusas
Anticuerpos antifosfolípidos (aPL)	Mediadores de inflamación (IL-6, IL-10, IL-2 etc.)
	Anticuerpos antineuronales (anti NR2)

Tabla 2. Síndromes neuropsiquiátricos en lupus eritematoso generalizado

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Desórdenes cognitivos Delirium Demencia Deterioro cognitivo leve	75-80%

Desórdenes psiquiátricos Psicosis Alteraciones del estado de ánimo Trastorno de ansiedad	69-74% 3-5% 69-74%
Cefaleas Cefalea tensional Migraña	39-71%
Crisis epileptiformes	8-18%
Enfermedad vascular cerebral Infarto cerebral, arterial Infarto Venoso Ataque isquémico transitorio	2-8%
Trastornos del movimiento Corea	<1%
Mielitis transversa	<2%
Síndromes desmielinizantes	<2%
Meningitis aséptica	<2%

Tabla 3. Síndrome neuropsiquiátricos en el lupus eritematoso generalizado.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMICO	
Neuropatía autonómica	
Miastenia Gravis	
Neuropatía periférica	
Hipoacusia Progresiva Súbita	
Neuropatía craneal	1.5-2.1%

Tabla 4. Paraneoplásicos.

ANTICUERPOS	TUMOR	EDAD	GÉNERO	SÍNDROME
Anti-HU	Cáncer pulmonar de células pequeñas. Neuroblastoma	55-65	F≥M	Encefalomiелitis paraneoplásica, neuronopatía
Anti-Ta (proteína Ma2)	Germinoma testicular, cáncer pulmonar	22-45	M>>F	Encefalopatía límbica, cerebelar, tallo cerebral, hipotalámica; neuronopatía

Anti-CV2	Cáncer de células pequeñas y otros de pulmón, renal y timoma	50-80	F=M	Cerebelar, encefalitis límbica, corea.
Anti-NMDAR	Teratoma (ovario)	5-76	F>>M	Psiquiátrico, memoria, crisis, discinecias, hipoventilación.
Anti-AMPAR	Pulmón, mama y timo.	30-80 (60)	F>>M	Encefalopatía límbica.
Anti-Yo	Ginecológicos, mama (vejiga, pulmón, adeno)	26-85	F>>M	Cerebelar, encefalopatía límbica
Anticuerpos negativos	Células pequeñas de pulmón, Hodgkin	Variable	F=M	Encefalitis límbica

Lecturas recomendadas

1. Sofat N, Malik O, Higgins CS. Neurological involvement in patients with rheumatic disease. *QJM*. 2006; 99: 69-79.
2. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1541-6.
3. Wang M, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Long-term outcome of early neuropsychiatric events due to active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 833-7.
4. Aguilera-Pickens G, Abud Mendoza C. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: physiopathogenic and therapeutic basis. *Reumatol Clin*. 2013; 9: 331-3.
5. Mellgren SI, Gøransson LG, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome associated neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 280-7.
6. Joaquina AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis — A systematic review. *Autoimmune Rev* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.014>.
7. Bravo-Oro A, Abud Mendoza C, Quezada-Corona A, Dalmau J, Campos-Guevara V. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: experience with six pediatric patients. Potential efficacy of methotrexate. *Rev Neurol*. 2013 1; 57: 405-10.

MANIFESTACIONES OCULARES EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dra. Griselda Rangel

*Jefe del Departamento de Oftalmología
del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".*

El ojo es un tejido diana en el inicio o reactivación del fenómeno autoinmune en muchas de las enfermedades reumatológicas. Algunos pacientes pueden presentarse con signos y síntomas oscuros y las manifestaciones oculares pueden ser la única clave para el diagnóstico; en otras ocasiones el paciente puede presentarse ya con el diagnóstico de una enfermedad reumatológica y los hallazgos oculares pueden ser útiles para conocer la gravedad de la enfermedad. Debido a que las complicaciones oculares pueden producir pérdida de visión, la evaluación por un oftalmólogo es indispensable.

Conjuntivitis

Es una inflamación frecuente de la conjuntiva, generalmente microbiana, aunque también puede ser viral y por clamidias. Se caracteriza por sensación de cuerpo extraño y secreción mucosa o serosa e hiperemia bulbar y tarsal. Entre las asociaciones sistémicas ocasionales pueden ser:

- Artritis reactiva
- Artritis psoriásica
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Crohn

El tratamiento es antibiótico tópico y en ocasiones esteroide tópico.

Pronóstico bueno, e incluso sin tratamiento la gran mayoría se resuelve en 7 a 10 días.

Epiescleritis

Inflamación frecuente no microbiana de la capa de tejido conectivo vascular que se encuentra entre la conjuntiva y la esclerótica. Generalmente es monocular y más frecuente en mujeres. El cuadro consiste en hiperemia localizada en el sector medial o lateral del ojo. La mayoría de los casos son idiopática y porcentaje pequeño es secundaria a enfermedad autoinmune. El tratamiento puede ser antiinflamatorio no esteroideo o esteroideo tópico.

El pronóstico es bueno, la mayoría se resuelve en pocos días, aunque puede haber recurrencias.

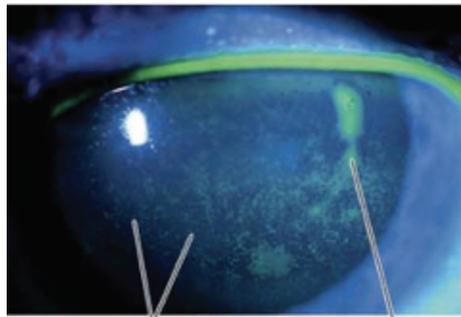


Fig 1.- Episcleritis ⁴

Queratoconjuntivitis seca

Alteración frecuente secundaria a disminución de la producción de lágrima como consecuencia de proceso infiltrativo de células mononucleares a la glándula lagrimal. Se caracteriza por irritación ocular y sensación de cuerpo extraño de forma crónica.

Se observa disminución o ausencia del menisco lagrimal, fibras mucosas en la película lagrimal y filamentos en córnea. Se puede medir la producción lagrimal con la prueba de Schirmer, si es menor de 5mm es diagnóstica de ojo seco.



Tinción con fluoresceína de la QPS Filamento

Fig. 2.- Queratoconjuntivitis seca ⁴

Queratoconjuntivitis seca pura

Frecuente y se caracteriza por afectación exclusiva de la glándula lagrimal

Síndrome de Sjogren primario

Aparte de afectarse glándula lagrimal, hay compromiso de glándulas salivales; puede cursar con afección del epitelio bronquial y la vagina.

Generalmente está positivo el factor reumatoide y anticuerpos antinucleares.

Síndrome Sjogren secundario

Es la presencia de queratoconjuntivitis seca asociada a enfermedad autoinmune como:

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso generalizado
- Enfermedad de Crohn
- Escleroderma

El tratamiento consiste en lubricar frecuentemente con lágrimas artificiales.

Pronóstico bueno aunque puede ser necesario continuar con el tratamiento indefinidamente.

Queratitis

Es una inflamación de la córnea. Las causas más comunes son herpes simple y zoster, bacterias e hipersensibilidad a exotoxinas estafilocóccicas. El cuadro se caracteriza por grado variable de visión borrosa, lagrimeo, dolor y fotofobia, se puede observar tinción corneal sostenida, turbidez y ulceración. Se puede asociar con enfermedades autoinmunes como:

- Artritis reumatoide
- Enfermedades difusas del tejido conjuntivo
- Síndrome de Sjögren's
- Vasculitis
- Enfermedad de Crohn

El tratamiento consiste en antibiótico tópico, lubricante y en ocasiones esteroide tópico.

Pronóstico bueno si el tratamiento se inicia oportunamente.

Escleritis

Inflamación poco frecuente de la esclerótica. El cuadro consiste en dolor e hiperemia localizada.

Escleritis necrotizante

Dolor intenso, hiperemia y necrosis escleral, puede afectarse también la córnea.

Escleromalacia perforante

Adelgazamiento indoloro de la esclerótica que conduce a exposición del tejido uveal subyacente.

Puede asociarse a enfermedades autoinmunes como:

- Artritis reumatoide
- Policondirits recidivante
- Poliangeitis granulomatosa

El tratamiento consiste en antiinflamatorios no esteroides tópicos en casos leves y esteroide tópico y/o agentes citotóxicos en casos graves.

Muchos casos desarrollan complicaciones como queratitis, cataratas y glaucoma. ³

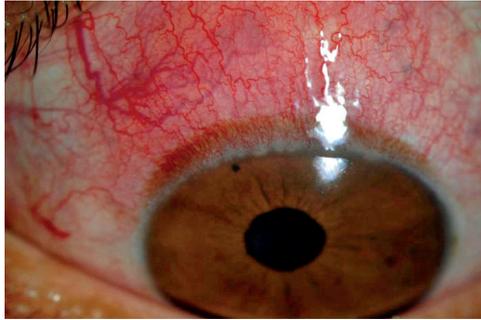


Fig 3.- Escleritis 4

Uveítis anterior

Inflamación de la parte anterior del tracto uveal (iris y cuerpo ciliar). Generalmente es monocular y se caracteriza por cuadro subagudo de fotofobia, lagrimeo, dolor, hiperemia y disminución de la visión. Se observa pupila miótica, inyección ciliar con tonalidad violácea y células inflamatorias en el humor acuoso. En casos graves se puede observar exudado fibrinoso e hipopion en humor acuoso.

Uveítis anterior aguda

Muchos casos son de origen idiopático, pero se puede asociar a algunas enfermedades autoinmunes como:

- Espondilitis anquilosante
- Artritis reactiva
- Artritis psoriásica
- Enfermedad de Behcet
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa

Uveítis anterior crónica

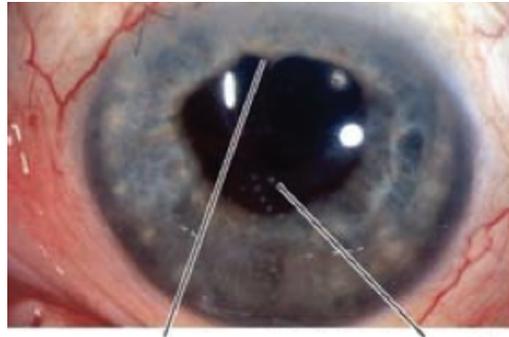
Es menos común que la aguda, puede persistir por meses y a veces años. Puede haber solo ligera disminución agudeza visual, sin hiperemia o si esta presente ser leve y puede ser bilateral. Algunos casos son idiopáticos y se suele asociar a algunas enfermedades autoinmunes como:

- Artritis reumatoide juvenil
- Policondritis recidivante

El tratamiento consiste en esteroide tópico y midriático.

El pronóstico suele ser bueno si el tratamiento se inicia oportunamente, aunque las recurrencias suelen ser frecuentes.

En la presentación crónica debido a que la inflamación puede estar presente por varios meses o años puede haber complicaciones como glaucoma, queratopatía en banda y catarata, además de pérdida de la visión.



Sinequia posterior Precipitados queráticos

Fig. 4.- Uveítis anterior ⁴

Cataratas

Opacidad del cristalino. El cuadro consiste en un deterioro gradual de la visión, se observa la opacidad del cristalino con el reflejo o rojo o en la biomicroscopía.

Puede ser secundaria a:

- Uveítis anterior crónica
- Uso de esteroides de forma prolongada

El tratamiento es quirúrgico.

El pronóstico generalmente es bueno en la mayoría de los casos.

Uveítis posterior

Inflamación de la retina y/ o coroides. Se subdivide en retinitis, coroiditis y retinocoroiditis.

La vitreítis se caracteriza por la presencia de células en el vítreo, llamadas moscas volantes y si es graves dificulta la visualización de fondo de ojo.

La retinocoroiditis activa se caracteriza por la aparición de placas borrosas de color blanco y bordes mal definidos. En la retinocoroiditis inactiva se observan áreas blancas bien definidas

de atrofia coriorretiniana con bordes pigmentados, los vasos sanguíneos pasan sobre las lesiones sin sufrir alteraciones.

Vasculitis

La vasculitis afecta a las venas retinianas (periflebitis) o de forma menos frecuente, a las arteriolas. La periflebitis activa se caracteriza por una turbidez blanca de aspecto plumoso que rodea la columna sanguínea.

Este cuadro de uveítis posterior puede estar presente en:

- Enfermedad de Behcet
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Crohn

El tratamiento varía en función de la causa e incluye esteroides y agentes citotóxicos.

El pronóstico depende de la causa y la localización del proceso inflamatorio. Las lesiones que afectan a la fovea tienen un mal pronóstico.³

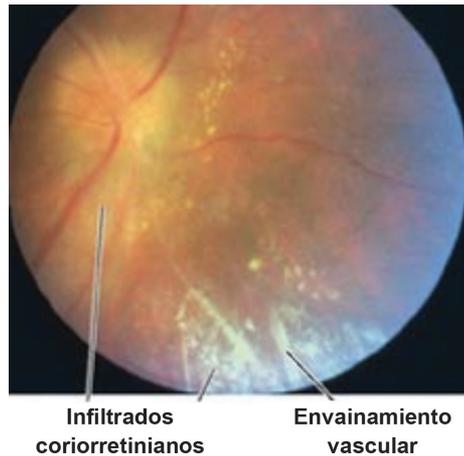


Fig. 5.- Uveítis posterior⁴

Alteraciones vasculares del fondo de ojo

Exudados algodonosos

Llamados exudados blancos. Se sitúan en la capa de fibras nerviosas de la retina y aparecen como placas blancas de aspecto plumoso, localizadas con mayor frecuencia en polo posterior. Pueden estar presentes en:

- Alteraciones vasculares del colágeno

Exudados duros

Se forman en áreas de exudación vascular focal y crónica, consiste en depósitos de lípidos y lipoproteínas. Se sitúan profundamente en la retina y aparecen como lesiones amarillentas con bordes bien definidos.

Neuropatía óptica isquémica

Se debe a un infarto de la parte anterior del nervio óptico causado por la obstrucción de las arterias ciliares posteriores. El cuadro consiste en una pérdida de visión unilateral y aguda. Se observa un disco óptico pálido y edematoso que puede estar asociado a hemorragias en llama escasas.

Se puede asociar a:

- Enfermedades difusas del tejido conectivo (LEG, S. de Sjögren, arteritis temporal, otras vasculitis)
- Poliangeitis granulomatosa
-

El tratamiento consiste en esteroides sistémicos.

El pronóstico suele ser malo.

Cuadro 1.- Enfermedades Reumatológicas y sus manifestaciones oculares más comunes

ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	MANIFESTACIONES OCULARES COMUNES
Enfermedad de Behcet	Uveítis anterior Vasculitis
Síndrome de Sjögren	Ojo seco
Policondritis recidivante	Conjuntivitis Escleritis Uveítis Vasculitis
Artritis reumatoide	Uveítis anterior aguda Uveítis anterior crónica
Artritis reactiva	Conjuntivitis Uveítis anterior aguda
Espondilitis anquilosante	Uveítis anterior aguda
Enfermedad inflamatoria intestinal	Uveítis anterior aguda Escleritis
Lupus eritematoso generalizado	Lesiones discoides Ojo seco Vasculitis Lesiones neuro-oftalmológicas

Escleroderma	Escleroderma palpebral Telangiectasias conjuntivales Ojo seco
Dermatomiositis	Eritema en heliotropo Oftalmoplejia
Poliangeitis granulomatosa	Escleritis Queratitis periférica Pseudotumor orbitario Vasculitis Lesiones neuro-oftalmológicas
Arteritis células gigante	Neuropatía óptica isquémica Amaurosis fugaz Vasculitis Isquemia músculos extraoculares Isquemia coroidea Ceguera cortical
Poliarteritis nodosa	Retinopatía hipertensiva Vasculitis Lesiones neuro-oftalmológicas Parálisis nervios craneales Escleritis Úlceras corneales marginales
Poliangeitis granulomatosa con eosinofilia (Sd. de Churg-Strauss)	Vasculitis Lesiones neuro-oftalmológicas Parálisis nervios craneales Granuloma conjuntival
Arteritis de Takayasu	Anastomosis arteriovenosa Microaneurismas retinianos Isquemia de retina periférica Neovascularización retiniana

Cuadro 2.-Efectos secundarios de medicamentos en reumatología ²

MEDICAMENTOS	EFFECTOS OCULARES SECUNDARIOS
Anti-inflamatorios no esteroideos	Queratopatía Neuropatía óptica (posible toxicidad) Fotosensibilidad Nistagmus (efecto tóxico) Hemorragia subconjuntival o retiniana
Glucocorticoides sistémicos	Catarata subcapsular posterior
Glucocorticoides tópicos	Glaucoma

Sales de oro	Depósitos corneales Depósitos en cristalino
Cloroquina/Hidroxicloroquina	Maculopatía o Retinopatía tóxica Queratopatía Neuropatía tóxica
Metotrexato	Queratopatía punteada
D-penicilamina	Neuropatía óptica

Bibliografía

1. Hamideh F, Prete PE. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2001 Feb;30(4):217-41.
2. Kanski J., Thomas D. *El Ojo en las Enfermedades Sistémicas.* 2a. Ed., Marban, Reino Unido; 1992. 161p.
3. *Manual Ilustrado de Oftalmología.* 3a. Ed., Boston, Elsevier; 2010. 634p.
4. Garrity JA. Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med* 2012; Suppl 3 (Nov): S31-3.
5. Sousa JM, Trevisani VF, Modolo RP, Gabriel LA, Vieira LA, Freitas Dd. Comparative study of ophthalmological and serological manifestations and the therapeutic response of patients with isolated scleritis and scleritis associated with systemic diseases. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Nov-Dec;74(6):405-9.
6. Palejwala NV, Yeh S, Angeles-Han ST. Current perspectives on ophthalmic manifestations of childhood rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Jul;15(7):341.

ASPECTOS NUTRICIONALES DE LAS ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Gilberto Fabián Hurtado Torres

L.N. Lourdes Larisa González Baranda

Depto. de Medicina Interna y Nutrición Clínica

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Introducción

No obstante que el impacto nutricional de las enfermedades reumatológicas fue reconocido desde del año de 1873 a partir de la descripción realizada por Sir James Paget y bajo el término de *caquexia reumatológica* (CR); su comprensión, prevención, identificación, abordaje y manejo aun resultan poco atendidos, aunque algunos autores enfatizan que es marcador de gravedad de la enfermedad reumatológica (ER).

La CR desde su descripción original, enmarca los efectos de las alteraciones nutricionales sobre función sensitiva y motora, que se manifiestan como debilidad y atrofia muscular con la consecuente pérdida de la funcionalidad.

Relevancia e impacto clínico

La CR (se traduce en la presencia de desnutrición) ha recobrado vigencia, ante el conocimiento de los efectos sobre calidad de vida, evolución y pronóstico de los pacientes con ER, de los mecanismos fisiopatológicos que median el impacto nutricional de las enfermedades que cursan con sustrato inflamatorio y de la mayor precisión de las herramientas disponibles para la evaluación de la composición corporal.

Todo lo anterior nos ha permitido identificar de manera más apropiada los efectos que los padecimientos inflamatorios tienen sobre la masa magra (MM), la masa grasa y el gasto energético.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la importancia de prevenir la pérdida de MM deriva de que la misma está constituida por lo que se conoce como masa celular corporal (*body cell mass*) y que representa el sitio de la economía corporal en donde ocurre el 95% de la actividad metabólica del organismo.

La MM se conforma de músculo, tejido funcional de los órganos y el sistema inmune, así que cualquier alteración se traducirá en pérdida o limitación de funciones corporales y potencial morbimortalidad derivada.

En pacientes con ER con alteraciones en su condición nutricia, tienen expectativas de vida hasta en 18 años menores que aquellos con ER sin desnutrición, e incremento en morbilidad de 3 a 5 veces mayor que en la población general (por procesos infecciosos, cardiovasculares y pulmonares).

El concepto de desnutrición en los pacientes con padecimientos inflamatorios crónicos, comprende no solo a los síndromes asociados a pérdida ponderal o síndromes de desgaste, desde pacientes con bajo peso y disminución de MM, hasta aquellos pacientes que por índice de masa corporal están en sobrepeso y obesidad pero con depleción de MM, aunque sin dejar de subrayar el papel que la ganancia en masa grasa desempeña, como factor de riesgo síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, también de mayor prevalencia en ER.

Incidencia

La prevalencia de alteraciones nutricionales oscila desde 4% hasta 26-52% en poblaciones con artritis reumatoide. El 37.5% de pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) mexicanos tienen depleción de masa magra a través de bioimpedancia eléctrica por vectores y a pesar que la mitad de la muestra tenían índices de masa corporal en sobrepeso u obesidad; en estudio similar en pacientes con artritis reumatoide (AR), 48% presentaron depleción de MM aun y cuando el 94% de los mismos tenían incremento en el porcentaje de grasa corporal según el valor esperado para edad y sexo.

La prevalencia de desnutrición también varía de acuerdo al género, en mujeres con AR 52% y en hombres 30%.

Presentación

Las alteraciones en el estado nutricional, dado los mecanismos fisiopatológicos, traducción clínica, bioquímica, estructural, neurohumoral y de metabolismo energético, se engloban en 3 entidades clínicas: 1) desnutrición asociada a procesos inflamatorios crónicos (caquexia), 2) desnutrición asociada a procesos inflamatorios agudos (desnutrición proteico-calórica) y 3) desnutrición por baja ingesta proteico-calórica, puede darse formas mixtas.

En ER, prototipo de enfermedad inflamatoria crónica, la caquexia reumatológica se asienta en elevación persistente y sostenida de citocinas pro-inflamatorias que se expresan también en niveles de reactantes de fase aguda en forma sostenida y prolongada, depleción de masa magra e incremento del gasto energético basal. En CR la depleción o disminución de masa magra frecuentemente pasa desapercibida dado la preservación o incremento de masa grasa; los pacientes con CR pueden mantener su peso corporal e índice de masa corporal (IMC) dentro de límites normales, sobrepeso u obesidad, y erróneamente considerarse como no desnutridos.

En LEG, el 20.5% y el 29.2% tienen sobrepeso y obesidad respectivamente, aunque el análisis vectorial de bioimpedancia que permite la estimación de masa magra y masa grasa por separado, el 37% tiene depleción de masa magra, que evidencia la desnutrición o CR.

Los recursos disponibles para evaluación del estado nutricional comprenden escalas de tamizaje nutricional, medidas antropométricas, historia dietaria, interpretación de parámetros bioquímicos, evaluación funcional y determinación de la composición corporal, esta última mediante diversos instrumentos como lo son bioimpedancia eléctrica, densitometría, tomografía computada resonancia magnética y ultrasonido muscular, entre otros. Adicionalmente hay exacerbaciones o procesos intercurrentes (infecciones) y medicamentos (esteroides) que impactan negativamente en la composición corporal (masa magra y metabolismo energético).

Fisiopatología

Síndrome de caquexia

El término caquexia, derivado de griego *kachexia* (significado, mal estado) ha sido ampliamente descrito para procesos inflamatorios de curso crónico.

Los procesos inflamatorios crónicos, conllevan cascada de mediadores que incluyen: TNF α , IL-1, IL-6, IL-18, proteína C reactiva, TGF- β , catecolaminas y corticoides endógenos, entre otros, que ejercen efectos deletéreos sobre la composición corporal y metabolismo energético, con incremento en proteólisis muscular, movilización de aminoácidos de origen muscular para su incorporación a procesos de gluconeogénesis, resistencia a la insulina, hiperglucemia, disminución de la síntesis proteica muscular, incremento en movilización de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo, dislipidemia, aterogénesis, incremento en gasto energético basal, desmineralización ósea, disfunción endotelial, activación y agregación plaquetaria, vasoconstricción, trombogénesis, hiperfibrinogenemia, hiperuricemia y síndrome metabólico, por citar los mas relevantes .

Lo anteriormente citado se traduce en depleción de masa muscular, disminución de fuerza y movilidad, limitación funcional, pérdida de la autonomía, fatiga, disfunción inmune y mayor susceptibilidad a procesos infecciosos, alteración en procesos de cicatrización y reparación tisular, depresión, pobre calidad de vida y disminución en supervivencia.

Es de subrayarse que el elemento cardinal de la desnutrición asociada a procesos inflamatorios, como lo es la depleción de MM, no es completamente reversible.

La sarcopenia, frecuentemente se observa en la desnutrición de procesos inflamatorios crónicos, particularmente en poblaciones de edad avanzada, la que por sí misma a disminución de masa y fuerza muscular, incremento de tejido adiposo e infiltración grasa, discapacidad y pérdida de la autonomía.

La asociación de caquexia, sarcopenia e incremento en la cantidad de masa grasa se denomina síndrome de obesidad sarcopénica, en el cual los pacientes a pesar de encontrarse en límites de índice de masa corporal de sobrepeso y obesidad, su comportamiento metabólico y nutricional es propio del desnutrido.

Desnutrición asociada a procesos inflamatorios agudos

La respuesta inflamatoria de curso crónico que se asocia a las ER, se acompaña de episodios agudos debidos a exacerbación o infecciones. Estos episodios agudos se acompaña de respuesta inflamatoria amplia e intensa con comportamiento clínico y bioquímico del críticamente enfermo, los que ejercen efecto aditivo sobre las alteraciones nutricias y en la composición corporal subyacentes al proceso crónico.

Una de las características de la desnutrición asociada a procesos inflamatorios agudos o desnutrición proteico-calórica, es la amplificación suprafisiológica en corto plazo de todas las alteraciones metabólicas de desnutrición asociada a inflamación crónica antes mencionada, con desnutrición acelerada y efectos negativos que se agregan a los ya pre-existentes, que agrava la disfunción inmune y muscular, la debilidad, el dismetabolismo, las alteraciones en la calidad de vida, el pronóstico y no en rara ocasión, son causa frecuente de muerte o de discapacidad a largo plazo.

Aunque potencialmente las alteraciones nutricias asociadas a procesos inflamatorios crónicos agudizados pueden ser reversibles al alcanzar la remisión del proceso fisiopatológico, esto es raro a lo que además se tiene que considerar el tiempo de evolución de la entidad mórbida.

Desnutrición asociada a baja ingesta o inadecuación nutricia

La ausencia de equilibrio ente la demanda energética y los aportes de nutrimentos, contribuyen al desarrollo de alteraciones nutricias y en la composición corporal, con implementación de mecanismos adaptativos con finalidad de preservar las funciones corporales vitales; lo anterior explica la integración de la caquexia reumatológica.

En estudio realizado en población mexicana de pacientes con artritis reumatoide, se demostró que el 90% de los pacientes estudiados presentaban ingestas de nutrimentos cualitativamente inadecuadas, que sin duda contribuye a la presencia de alteraciones en el estado nutricional.

Manejo nutricional de los pacientes con enfermedades reumáticas

El manejo médico nutricional en pacientes con ER conlleva como objetivos principales:

- Preservación de la composición corporal o reintegración a su normalidad lo que no se logra sin la medida de desenlace más importante que es la remisión de la ER.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 56 a., diabética e hipertensa de larga evolución, con artritis reumatoide de 8 años, bajo tratamiento con metformina, enalapril, omeprazol, aspirina a dosis bajas, prednisona, metotrexato y azulfidina, con apego irregular por limitación económica y consecuente pobre control metabólico, hipertensivo y de actividad inflamatoria, con cambios crónicos característicos de la AR. Peso habitual 65 kg., actual 51.8 kgs, disminución ponderal de 13.2 kg en últimos 18 meses (21% menor al habitual). Índice de masa corporal 18.5 kg/m², bajo. Evaluación nutricional con aporte proteico subóptimo, ingesta elevada de hidratos de carbono

simples. Circunferencia media de brazo 24.9 cm (menor a percentil 5). Circunferencia abdominal 79 cm. Composición corporal por análisis de bioimpedancia por vectores con índices de masa magra y masa grasa ambos por debajo del percentil 5. Fuerza muscular por dinamometría 9 kg. (menor al percentil 5). Comportamiento vectorial como paciente delgada-caquéctica (figura 1).

Consideraciones nutricias:

1. Paciente desnutrida.
2. Etiología de la desnutrición multifactorial:
 - 2.1. Desnutrición asociada a procesos inflamatorios crónicos (diabetes, hipertensión, AR)
 - 2.2. Desnutrición asociada a procesos agudos inflamatorios derivados de exacerbaciones de AR
 - 2.3. Desnutrición asociada a baja ingesta proteica.

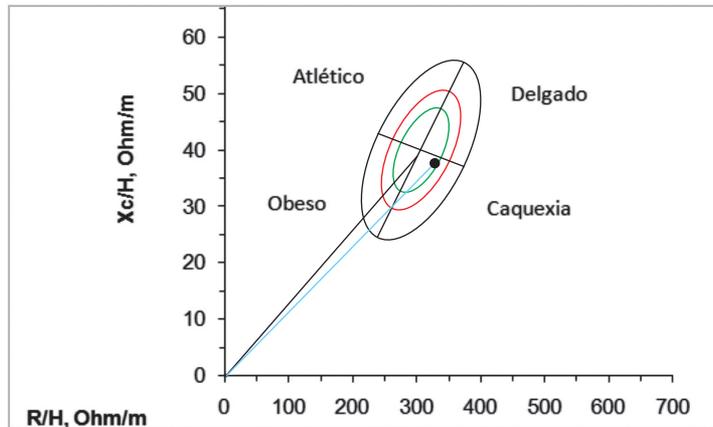


Figura 1.

Caso 2

Mujer 47 años y 6 de diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, con historia de actividad renal, hematológica y cutánea, actualmente en remisión, bajo tratamiento con prednisona, metotrexato y cloroquina. Peso habitual 56.5 kg y actual 55; índice de masa corporal 26.5 kg/m², sobrepeso. Evaluación ingesta dietaria alto consumo de hidratos de carbono complejos, baja ingesta proteica. Circunferencia media de brazo 27.2 cm (menor a percentil 10). Circunferencia abdominal 95 cm. Composición corporal por análisis de bioimpedancia por vectores, índice de masa magra disminuido (percentil 10), índice de masa grasa aumentado (percentil 95). Fuerza muscular por dinamometría 14 kg (percentil 10). Comportamiento vectorial como paciente caquéctica (figura 2).

Consideraciones nutricias:

1. Paciente desnutrida con peso corporal estable e índice de masa corporal de sobrepeso.
2. Etiología de la desnutrición multifactorial:
 - 2.1. Desnutrición asociada a proceso inflamatorio crónico
 - 2.2. Desnutrición asociada a baja ingesta proteica e incremento en consumo calórico.
 - 2.3. En la actualidad sin componente de desnutrición asociada a procesos inflamatorios agudos, no evidencia de exacerbación reciente de la enfermedad.
3. Comportamiento de composición corporal: caquética, con depleción significativa de masa magra y conservación de masa grasa.

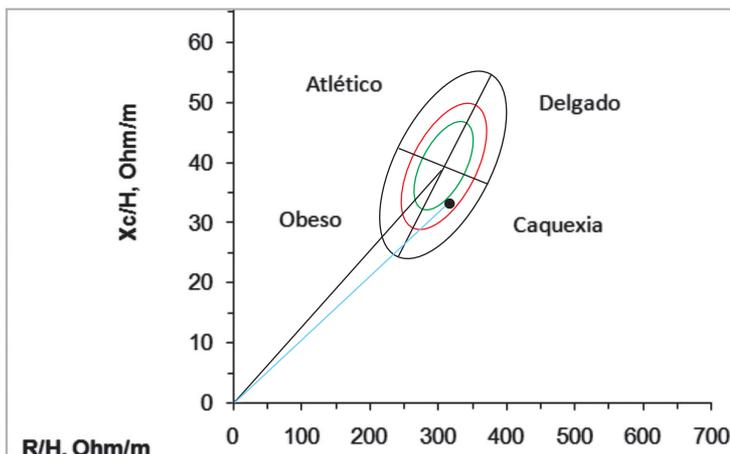


Figura 2.

Referencias

1. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1219-23.
2. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1124-31.
3. Hurtado-Torres GF. Incidencia, impacto clínico-económico y clasificación de la desnutrición hospitalaria. *Med Int Mex* 2013;29(2):192-99.
4. Prado CMM, Steven B. Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 0148607114550189, first published on September 19, 2014.
5. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29(2):154-9.
6. Puente Torres L, Hurtado Torres GF, Abud Mendoza C, Bravo Ramírez A. Evaluación del estado nutricional en una población mexicana de pacientes adultos con artritis reumatoide. *Nutr Hosp*. 2009;24:233-38.

7. Bravo Ramírez A, Martínez Martínez M, Hurtado Torres GF, Abud Mendoza C. Composición corporal en mujeres mexicanas con lupus eritematoso sistémico. *Nutr Hosp* 2012;27(3):950-51.
8. Ben-Zvi I, Goldenberg I, Matetzky S, Grossman C, Elis A, Gavriellov-Yusim N, Livneh A. The impact of inflammatory rheumatic diseases on the presentation, severity, and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014 Jun 15. [Epub ahead of print].
9. Saag KG. Bone safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1318: 55-64.
10. Abud Mendoza C, Martínez-Martínez MU. Triple therapy with non-biologic DMARDs for rheumatoid arthritis or biologic therapy. Is it the same? *Reumatol Clin*. 2014;10(5):345-6.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Carlos Abud Mendoza

*Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis,
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
y Facultad de Medicina de la UASLP.*

Los pacientes con enfermedades reumatológicas con fondo autoinmune tienen riesgo elevado de presentar enfermedad pulmonar, la que se asocia a pronóstico pobre.

Tanto la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) como la obstructiva crónica ocurren con mucho mayor frecuencia que en la población general (8% vs 1% de la EPI y el doble de EPOC).

La EPI se asocia a morbilidad y mortalidad elevadas en pacientes con enfermedades difusas del tejido conectivo (EDTC), tales como escleroderma (EGP), artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso generalizado (LEG) y síndrome de Sjögren (SSP).

Consabido es que las manifestaciones extra-articulares, particularmente las pulmonares, son causa de mortalidad en las EDTC. La EPI es una complicación importante de las EDTC, en particular de las anotadas anteriormente, para la que no hay tratamiento absolutamente eficaz.

La expresión clínica característica de EPI es disnea, tos y estertores crepitantes de predominio basal; ocurre en 140 por millón sin factores de riesgo (químicos, solventes, cloruro de polivinilo, sílice) y la morbimortalidad es elevada. Pueden presentarse anticuerpos antinucleares (AAN) aún en ausencia de EDTC.

El 40% de los pacientes con EGP desarrollan enfermedad pulmonar restrictiva de moderada a grave y el decremento más importante de la función pulmonar ocurre en los primeros 4 años. La EPI subclínica no es rara en otras EDTC aunque las manifestaciones clínicas ocurren menos frecuentemente.

Patogénesis

La patogénesis de la EPI involucra a protagonistas celulares y solubles que determinan la gravedad del proceso que culmina en fibrosis.

Como parte fundamental de la EPI, destaca desde sus fases más tempranas, la inflamación, con el influjo de células inflamatorias al intersticio y alveolos. El grado de daño al epitelio alveolar es determinante en la progresión de la enfermedad. Para determinar la extensión del daño al epitelio alveolar evaluamos la depuración del pentacetato de dietilendiamina y los niveles séricos del surfactante D (glicoproteína KL-6), que condicionan alteraciones de la

arquitectura alveolar (matriz extracelular). Los fibroblastos que residen en el intersticio se activan a través de mediadores y señales, que incluyen al factor de crecimiento y transformante beta (TGF- β); los procesos infecciosos, químicos y otros ambientales pudieran participar en el estímulo inicial y persistencia del daño pulmonar.

Los fibroblastos activados y miofibroblastos, producen cantidades elevadas de proteínas de matriz extracelular con fibrogénesis celular e intestinal. Las células pulmonares progenitoras residentes que incluyen a fibroblastos, se reclutan para condicionar daño tisular. Las células tronco mesenquimales se diferencian a línea de monocitos y subsecuentemente se convierten fibroblásticas y fibrocitos. El TGF- β es genéticamente atenuado habitualmente, lo que no ocurre en EPI.

Los pacientes con anticuerpos a topoisomerasa desarrollan fibrosis clínicamente significativa y esos con anti-RNA polimerasa III en menor cuantía. Otros anticuerpos que median fibrosis por mecanismos no determinados en EGP incluyen los anti-RNP U11/U12 o Th/To.

El papel del sistema immune innato y adaptativo en la patogénesis de la EPI de las EDTC no es claro, con la participación de macrófagos activados y linfocitos T pulmonares ante el estímulo de antígenos diversos que en conjunto median fibrosis.

Hay factores epigenéticos y genéticos que modifican biomarcadores celulares y solubles (CTGF o CCN2 que codifica para factor de crecimiento de tejido conectivo; elevaciones de citocinas como TGF- β e INF) participantes en bases patogénicas de la fibrosis.

Epidemiología

Es difícil determinar la epidemiología de la EPI en EDTC, la mayoría de las ocasiones o son de expresión limitada a imagenología (por ejemplo el 50% de los pacientes con AR tienen EPI mediante TAC de alta resolución desde fases tempranas, aunque sin expresión clínica), sin expresión clínica o sólo con manifestaciones leves o sutiles. La EPI tiene expresión más grave y con mayor frecuencia como fibrosis pulmonar (doble ó más) en la EGP variedad cutánea difusa que en la cutánea limitada; la presentación de neumonía intersticial inespecífica (NSIP) es más a menudo observada en EGP, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con AR, en quienes la neumonía intersticial usual UIP) es más común. En las miopatías inflamatorias idiopáticas pueden observarse EPI de ambas formas, NSIP y UIP. Hay anticuerpos específicos para miositis como los anti-sintetasa, PL7 y PL12 relacionados estrechamente con EPI.

Diagnóstico

Los volúmenes pulmonares están disminuidos y correlacionan con la extensión o gravedad de la EPI, aunque al inicio, tales volúmenes suelen ser normales o casi normales. La disminución de la capacidad vital forzada (CVF) a 70% puede indicar la enfermedad; la CVF es altamente reproducible. La capacidad de difusión de monóxido está alterada y se relaciona

con la gravedad de la EPI. Suele haber hipoxia en descanso y ejercicio, la que puede ser no proporcional a la EPI. La tomografía de alta resolución tiene mejor sensibilidad que las radiografías convencionales, tanto como para EPI cuanto para hipertensión pulmonar; para ésta el ecocardiograma tiene la mejor sensibilidad posterior a cateterismo.

Tratamiento

En estudio retrospectivo de cohorte grande de pacientes con EGP con EPI, los niveles de interleucina 6 tuvieron valor predictivo de morbilidad y mortalidad, lo que pudiera favorecer la selección de inhibidores de esta citosina como tocilizumab en EPI asociada a EGP. La supresión de la inflamación clásicamente se limita a los glucocorticoides e inmunosupresores, de los que reconocemos potencial utilidad e incluyen a ciclofosfamida, ácido micofenólico, tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, imatinib, rituximab, tocilizumab y recientemente abatacept.

La pirfenidona y nintedanib han mostrado beneficio en EPI y fibrosis pulmonar. La primera con efectos pleiotrópicos en fibrogenesis y disrupción celular de señal TGF- β . Nintedanib un inhibidor de triple cinasa que bloquea la señal de factores de crecimiento derivado de plaquetas y endotelial vascular, así como receptores de factor de crecimiento de fibroblastos.

El tratamiento también depende de la presencia de co-morbilidades como las que se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia relativa de co-morbilidades diferentes a la EPI.

Complicación pulmonar	AR	EGP	LEG	MII	SSP
HTP desproporcional a la EPI	±	++	++	±	±
Bronquiectasias	++	±	+	±	+
Bronquiolitis obliterante	++	±	+	±	+
Hemorragia pulmonar difusa	-	-	++	±	-
Enfermedad pleural	++	±	+++	±	± -
Alteración músculos respiratorios	-	± -	±	++	-

AR. Artritis reumatoide; EGP: escleroderma; LEG: lupus eritematoso generalizado; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas; SSP: síndrome de Sjögren primario. HTP: hipertensión pulmonar.
(Modificada de Wells AU y Denton CP).

Bibliografía

1. Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, et al. ; CTD-ILD Special Interest Group. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax*. 2014 May;69(5):428-36.
2. Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:759760. doi: 10.1155/2013/759760. Epub 2013 Sep 25. Review.
3. Pan L, Liu Y, Sun R, Fan M, Shi G. Comparison of characteristics of connective tissue disease-associated interstitial lung diseases, undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung diseases, and idiopathic pulmonary fibrosis in Chinese Han population: a retrospective study. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:121578. doi: 10.1155/2013/121578. Epub 2013 Sep 19.
4. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014 Mar;69(3):216-22.
5. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, Sakai F, Baba T, Nagaoka S, Ogura T. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One*. 2013 Sep 9;8(9):e73774. doi: 10.1371/journal.pone.0073774. eCollection 2013.
6. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013 Sep 1;22(129):273-80.
7. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:406927. doi: 10.1155/2013/406927. Epub 2013 Jul 31.
8. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):728-739.

SÍNDROME PULMÓN-RIÑÓN

Dr. Enrique Cuevas Orta

Facultad de Medicina de la UASLP, Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central "Dr. Ignacio morones Prieto".

Condición grave que combina insuficiencia respiratoria aguda habitualmente en forma de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Su reconocimiento temprano y tratamiento oportuno disminuyen su elevada morbi-mortalidad.

La verdadera incidencia del síndrome se desconoce, ocurren 5-7 casos por año en hospitales de referencia. La edad más común de presentación es entre la segunda y quinta décadas de la vida, puede afectar ambos géneros; rara vez se presenta en la infancia.

La presentación clínica por lo general es dramática, subaguda, de días a semanas, en paciente con enfermedad difusa del tejido conectivo en particular lupus eritematoso generalizado o en el contexto de vasculitis sistémica asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilo (ANCA), o como ocurre en otras ocasiones en paciente previamente sano sin factores predisponentes conocidos.

Los síntomas pulmonares, *disnea* y *hemoptisis* son hallazgos cardinales. La disnea suele ser de instalación aguda y progresiva, la hemoptisis puede ser leve o masiva y estar ausente en 30% de los pacientes; suele acompañarse con síntomas constitucionales, malestar general, fiebre de bajo grado, pérdida ponderal, palidez generalizada, cifras de tensión arterial elevadas o normales.

La radiografía de tórax complementa la triada clínica característica de hemorragia alveolar difusa, con *imágenes algodonosas diseminadas*, en conjunto con disnea hemoptisis; hallazgo radiográfico observado en el 90%; a través de tomografía prácticamente todos tienen anomalías (vidrio despulido, afección intersticial e imágenes confluentes; en caso de vasculitis asociada a ANCA o VAA pueden observarse nódulos y cavitaciones).

La condición clínica del paciente habitualmente es grave, con riesgo inminente de colapso cardiopulmonar y muerte. La evaluación inicial ante la sospecha de hemorragia alveolar difusa debe estar encaminada a preservar la vida del paciente, debe monitorizarse en la unidad de cuidado intensivo y bajo ventilación mecánica asistida en caso necesario. La hemorragia a través de la cánula endotraqueal ratifica el diagnóstico.

El lavado bronquioloalveolar mediante broncoscopia flexible es de gran utilidad para corroborar hemorragia alveolar, con visualización directa de sangre procedente de vías aéreas inferiores, para toma de muestras en búsqueda de hemosiderófagos (macrófagos cargados

de hemosiderina) y de manera relevante para la toma de muestras para tinciones y cultivos ante la posibilidad de proceso infeccioso.

El descenso de hemoglobina de 2 ó más gramos en 24 horas es característico de la hemorragia alveolar difusa; cuando no tenemos valor previo de hemoglobina, la presencia de anemia habitualmente normocítica normocrómica de <8 gr/dl orienta al diagnóstico.

En resumen los datos frecuentes y cardinales de hemorragia alveolar difusa incluyen: disnea, hemoptisis, imágenes pulmonares, descenso de hemoglobina ≥ 3 gramos, hemorragia a través de cánula endotraqueal o procedente de vías respiratorias bajas en broncoscopia y la observancia de hemosiderófagos.

El 70% de los pacientes con hemorragia alveolar difusa tienen deterioro de la función renal, 50% de ellos requieren hemodiálisis y la tercera parte, nunca recuperan la función renal y permanecen dependientes de hemodiálisis. Habitualmente hay hipertensión arterial, elevación de azoados, proteinuria leve a moderada y en ocasiones en límites nefróticos (>3.5 gramos en 24 horas), y sedimento activo con eritrocitos, eritrocitos dismórficos, leucocitos, cilindros eritrocitarios, granulados y hialinos. La forma clínica de presentación es la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), la cual se caracteriza por la presencia de síndrome nefrítico (hipertensión arterial, elevación de azoados, proteinuria moderada y sedimento urinario activo), menor a tres meses y frecuentemente de pocas semanas de evolución. En síndrome de pulmón riñón más del 50% de los pacientes abren con creatinina sérica > 3 mg/dl.

En diversas series >90% de los casos las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA son la causa del síndrome; aunque la lista incluye:

1. Síndrome pulmón riñón asociado con anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG): Síndrome de Goodpasture
2. Síndrome de pulmón riñón asociado con VAA: poliangeítis granulomatosa (PAG), poliangeítis microscópica (PAM) y poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PAGE)
3. Síndrome de pulmón riñón asociado a otras vasculitis no VAA: enfermedad de Behcet, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixta y nefropatía por IgA.
4. Síndrome de pulmón riñón con ANCA sin vasculitis sistémica: glomerulonefritis necrosante pauci-inmune y capilaritis pulmonar
5. Síndrome pulmón riñón asociado a drogas con ANCA +: D penicilamina, sulfasalazina, propiltiouracilo, hidralazina, alopurinol, cocaína y otras.
6. Síndrome de pulmón riñón con anticuerpos doble positivos (ANCA y AMBG)
7. Síndrome de pulmón riñón asociado con enfermedades difusas del tejido conectivo (LEG, SSP, EGP, DPM, EMTC, AR)
8. Síndrome del pulmón riñón y microangiopatía trombótica (SAAF, PTT)

Los estudios de diagnóstico sugeridos en la evaluación del paciente con síndrome de pulmón riñón incluyen: biometría hemática completa, reticulocitos, Coombs directa, TP y TPT, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, relación proteína/

creatinina en orina (muestra aislada), sedimento urinario, gasometría, AAN por Hep2, anti-DNA, ANCA mediante IFI en neutrófilos fijados en etanol y por ELISA (proteinasas 3-PR3 y mieloperoxidasa-MPO, antifosfolípidos y antimembrana basal glomerular). El estudio de laboratorio con mejor costo beneficio (rendimiento) en la evaluación de pacientes con sospecha de síndrome de pulmón riñón es la determinación de ANCA; citoplasmático -cANCA correlaciona con PAG (90% de PAG generalizada), perinuclear -pANCA, en 60-70% de PAM y menos frecuente en PAGE (40-50%); un tercer patrón denominado atípico aANCA suele observarse en infecciones, colitis ulcerativa, cirrosis biliar primaria, etc.

La biopsia pulmonar no es decisión fácil de tomar; la biopsia renal tiene menor morbimortalidad. La capilaritis pulmonar demarca infiltrado inflamatorio en capilares alveolares, se observa en la minoría de pacientes; la hemorragia blanda (ausencia de infiltrado inflamatorio) es el hallazgo más común. Puede observarse un tercer patrón, el de daño alveolar difuso que se caracteriza por la presencia de membranas hialinas. El hallazgo histopatológico renal característico que corrobora el diagnóstico de GNRP, es la proliferación extracapilar, con medias lunas celulares o fibrosas, cuya extensión correlaciona con gravedad y pronóstico.

La inmunofluorescencia apoya las bases fisiopatogénicas: 1. depósito lineal en membrana basal glomerular (Goodpasture), 2. Depósitos granulares de complejos inmunes (LEG, crioglobulinemia mixta, síndrome de Sjögren, glomerulonefritis postestreptocócica, púrpura de Henoch Schönlein) y 3. Depósitos aislados o pauci-inmune (VAA).

Tratamiento

no es indispensable esperar a contar con diagnóstico de certeza, ni adecuado el retrasar tratamiento en espera de resultados de laboratorio o de hallazgos histopatológicos. El síndrome de pulmón riñón es una emergencia médica que requiere la toma de decisiones oportunas con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes, con ventilación mecánica oportuna, oxemia adecuada, trasfusión de elementos sanguíneos y manejo hemodinámico necesario son básicos.

La terapia farmacológica encaminada a detener el proceso patogénico de base incluye: dosis altas de metiprednisolona (1gr IV cada 24 horas por 3 a 5 días o más) ó 30mg/Kg en niños con peso menor a 30Kg y posteriormente prednisona (1 mg/kg/d); ciclofosfamida 500 a 750mg por m² SC y ajustado a la función renal; plasmáferesis (particularmente en VAA). También han sido útiles rituximab y gamaglobulina IV.

Dado la frecuente asociación con infección, los antibióticos de amplio espectro deben de utilizarse.

Pronóstico

A pesar de tratamiento oportuno y adecuado, la mortalidad global es de 50-60%, particularmente en lupus eritematoso generalizado.

Bigliografía

- McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani R. Pulmonary-renal syndromes: an update for respiratory physicians. *Respir Med.* 2011 Oct;105(10):1413-21.
- Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev.* 2015 Mar;14(3):246-253.
- Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2013 Apr;74(4):151-62.
- Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev.* 2010 Aug;9(10):657-60.
- Bogdanović R, Minić P, Marković-Lipkovski J, Stajić N, Savić N, Rodić M. Pulmonary renal syndrome in a child with coexistence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and anti-glomerular basement membrane disease: case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2013 Mar 22;14:66. doi: 10.1186/1471-2369-14-66.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Pedro Torres González

*Departamento de Infectología**

Dr. José Sifuentes Osornio

*Dirección de Medicina**

** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición*

"Salvador Zubirán", Ciudad de México.

Introducción

La tuberculosis (TB) es causada por un grupo de micobacterias denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Se estima que 9 millones de personas desarrollan TB activa (TBA) cada año y cerca de 2 millones mueren por este padecimiento. A pesar que la incidencia de tuberculosis se encuentra en descenso en algunas regiones del mundo, la tasa de descenso global no ha alcanzado la meta de 6% por año proyectada por la OMS, por lo que no se alcanzará el propósito del plan Stop TB de eliminar la TB en el 2050. En México, la incidencia estimada de TB, es de 21 casos por cada 100 mil habitantes, cifra probablemente subestimada.

El bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otros componentes del sistema inmune han emergido como tratamientos efectivos de varios padecimientos inflamatorios autoinmunes como artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica, entre otros. El TNF- α y las citocinas que este regula, son clave en la respuesta protectora del hospedero ante la infección por TB, por lo que su bloqueo incrementa, de 4 a 10 veces, la incidencia de TB.

Historia natural de la tuberculosis

Hay gran variabilidad en el curso de la TB, que depende del inoculo inicial, de factores genéticos y del estado inmunológico del hospedero. Sólo el 5% de los individuos recién infectados presentan signos y síntomas agudos de la enfermedad (TB primaria); en 10% de los casos, la infección es completamente eliminada sin presentar manifestaciones clínicas y en el resto, la respuesta inmune celular únicamente contiene la infección inicial y algunos bacilos permanecen viables en estado no replicante o en infección latente (TBL). El 5 a 10% de los individuos con infección latente desarrollará la enfermedad en condiciones naturales. Sin embargo, el riesgo aumenta de 5-15% por año por alteración en el sistema inmunológico.

Las personas infectadas o expuestas a *M. tuberculosis*, se pueden identificar mediante la reacción a la tuberculina (TST) seis a ocho semanas después de la exposición al bacilo de la tuberculosis, intradermoreacción basada en respuesta de hipersensibilidad retardada a más

de 200 antígenos de *M. tuberculosis* o Derivado Proteínico Purificado (PPD). La induración mayor de 10 mm (5 mm en población inmunocomprometida, como es el caso de la población que recibe anti-TNF y otros biológicos), medida 48 a 72 horas después de la aplicación del PPD se considera positiva. La vacunación con BCG puede causar falsos positivos del PPD hasta 5 años después de la aplicación.

En la actualidad, ensayos de liberación de interferón gamma (IFN- γ) (*Interferon-gamma releasing assays*: IGRA), detectan secreción de IFN- γ en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, entre otros). Estas pruebas son consideradas como positivas cuando se detecta secreción de IFN- γ por las células T. Mediante técnica de ELISPOT (QFT- TB-SPOT.TB) el resultado se expresa en unidades formadoras de manchas (SFU *Spot Forming Units*) y se considera positivo cuando se detectan >8 SFU. Si se emplea la técnica de ELISA (QuantIFERON-TB Gold In-Tube) se detectan directamente los niveles IFN- γ y el resultado se expresa en unidades internacionales por mililitro (positiva >35 UI/mL). Se sabe bien que los antígenos utilizados en estas pruebas están codificados por genes específicos de *M. tuberculosis* y ausentes en la cepa vacunal *M. bovis* BCG, por lo cual, aumentan la especificidad en la población vacunada.

El TNF- α es una citocina clave en la respuesta protectora contra *M. tuberculosis* debido su participación en el desarrollo y mantenimiento del granuloma, la estructura que compartimentaliza y contiene al bacilo de la TB durante la infección. El TNF- α es producido por macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Esta citocina se une a los receptores TNFR1 y TNFR2, los cuales señalizan vías anti-apoptóticas y pro-inflamatorias que contribuyen a la respuesta inmune contra TB mediante varios mecanismos, que incluyen la secreción de citocinas, la regulación de moléculas de adhesión y la inducción de apoptosis en los macrófagos. El tratamiento con iTNF inhibe la maduración inducida por IFN- γ de los fagosomas en los macrófagos, así como la activación de los linfocitos T CD4+ y la producción de IFN- γ en cultivos celulares en sangre completa; adicionalmente, estimula la apoptosis de mediadores celulares clave que incluyen monocitos, linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8.

Posterior a la introducción de los inhibidores de TNF- α (iTNF) en el tratamiento de AR y otras enfermedades inflamatorias, se observó una relación entre el uso de estos agentes y el desarrollo de infecciones granulomatosas. El 44% de los casos de TB relacionados con infliximab se han informado dentro de los primeros 90 días posteriores al inicio de tratamiento mientras que únicamente el 10% de los casos relacionados con etanercept ocurren en este período. Lo anterior sugiere que los casos relacionados con infliximab representan reactivación de TBL mientras que en el caso de etanercept, algunos pueden estar relacionados con la imposibilidad de controlar una nueva infección por TB. La tasa de TB es mayor en pacientes bajo tratamiento con infliximab y adalimumab que con etanercept.

La TBA en presencia iTNF, se presenta con mayor gravedad y con mayor frecuencia en forma extrapulmonar o diseminada. Las guías para su empleo, recomiendan excluir la presencia de TBL o en su caso, administrar isoniácida (INH).

Tamizaje de tuberculosis activa y latente antes del inicio de tratamiento con iTNF

Inicialmente, es necesario descartar la presencia de TBA en base a la presencia de manifestaciones clínicas y los hallazgos de la telerradiografía de tórax. Los datos importantes en la historia clínica son la historia de tratamientos previos para TBL o TBA, así como la presencia de vacunación por BCG y los síntomas actuales que pudieran relacionarse con TB. La exploración física deberá detallarse hacia los principales órganos afectados por la TB (sistema monocítico-macrofágico, aparato respiratorio, aparato genitourinario, sistema nervioso central o aparato digestivo). En caso de sospecha de TBA, se deben realizar los estudios adicionales pertinentes para confirmar el diagnóstico de TBA: baciloscopia y cultivo para micobacterias en expectoración o en lavado bronquioloalveolar, toma de biopsia y cultivo según el sitio de sospecha de afección extrapulmonar.

El diagnóstico de TBL es particularmente difícil ya que la sensibilidad del PPD es baja (30%) y teóricamente de manera particular en hospederos inmunocomprometidos, como en pacientes bajo tratamiento con iTNF, sin embargo, en estudios de seguimiento de pacientes con AR con PPD positivo bajo etanercept, el PPD se mantiene o incrementa en eritema e induración. Como potencial alternativa al PPD están los IGRAS, (particularmente el TB.SPOT.TB) son menos afectados por la inmunosupresión, aunque la sensibilidad también es baja para TBL.

La presencia de TBL se determina mediante la realización de TST o IGRA en pacientes sin historia previa de TBA, asintomáticos y con radiografía y/o tomografía de tórax normales. En la actualidad la mayoría de las recomendaciones de manejo para estos pacientes sugieren la realización de ambas pruebas de manera simultánea o secuencial, es decir, en caso de TST positiva, deberá administrarse el tratamiento sin realizar IGRA y algunos autores recomiendan en caso de TST negativa debiera realizarse IGRA. En caso de TST negativa con IGRA positivo, se deberá administrar tratamiento para TBL (estrategia “cualquier prueba positiva”). La utilidad de aplicar dosis “de refuerzo” de PPD de dos a cinco semanas posterior a la primera aplicación, incrementa 10% la positividad. La prueba de IGRA puede resultar indeterminada, positiva o negativa y modificarse en el mismo paciente aún sin intervención médica.

El tratamiento para TBL debe ser administrado independientemente de los resultados de TST o IGRA si se encuentran lesiones fibrosas cicatriciales en lóbulos superiores o bien el paciente tuvo contacto reciente con paciente con TBA. La presencia de nódulos pulmonares calcificados no amerita el tratamiento debido a que estas lesiones rara vez contienen microorganismos viables. El tratamiento de TBL debe diferirse hasta tener la certeza de que el paciente no cursa con TBA debido al riesgo de falla terapéutica y por riesgo de generar resistencia a isoniacida al emplearse como monoterapia.

Tratamiento de tuberculosis latente y seguimiento

El tratamiento estándar para la TBL consiste en la administración de isoniacida durante nueve meses en esta población, lo que resulta en eficacia de no desarrollar TBA en 90%, por lo

que aceptamos que en caso de TBA puede ser por ese pequeño porcentaje de ineficacia o por nueva infección por TB. Debido a que la administración de isoniácida presenta toxicidad hepática, debe valorarse en el enfermo la presencia de enfermedad hepática subyacente previo al inicio del tratamiento y durante el seguimiento. El inicio del tratamiento con iTNF (y otros biológicos) debe diferirse 4 semanas después del inicio del tratamiento de la TBL o hasta el término de este en caso de presentar lesiones cicatriciales en la radiografía de tórax. En países con carga intermedia o alta de tuberculosis (como es el caso de México), ante la posibilidad de nuevo contagio durante la administración del iTNF (y otros biológicos) se recomienda la realización periódica de TST o IGRA así como imagen de tórax a intervalos de tres a nueve meses.

Tratamiento de tuberculosis activa en pacientes que reciben iTNF

El desarrollo de TBA en pacientes que reciben tratamiento con iTNF (y con otros biológicos o moléculas pequeñas como los inhibidores de cinasas), no puede ser completamente prevenido, a pesar de haber recibido tratamiento para TBL, ante lo que siempre debe sospecharse ante síntomas compatibles. El desarrollo de TBA requiere iniciar tratamiento anti-tuberculosis de manera inmediata y suspender el iTNF en particular y csDMARD, otro bDMARD o inhibidor de cinasa. Es importante realizar cultivo y pruebas de susceptibilidad en estos enfermos sobre todo en aquellos que previamente recibieron isoniácida. El tiempo de tratamiento con fármacos anti-tuberculosis es el convencional con 4 fármacos (isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante 2 meses seguido de una fase de sostén con isoniácida y rifampicina durante 4 meses en el caso de TB pulmonar y de 9 a 12 meses en el caso de TB extrapulmonar. Puede haber exacerbación de los síntomas y signos, clínicos y paraclínicos, al emplear tratamiento contra TBA, tanto por recuperación inmunológica o cuanto a la respuesta inmune como consecuencia de la muerte multi-bacilar. Ante ésta exacerbación grave, debe iniciarse tratamiento con glucocorticoides.

Reinicio del tratamiento anti-TNF posterior al desarrollo de tuberculosis activa

En caso que el tratamiento con iTNF u otro inmunosupresor deba ser administrado nuevamente, se considera seguro hacerlo posterior al término de la fase intensiva (60 dosis con cuatro fármacos) en los casos que se haya confirmado respuesta favorable al tratamiento (baciloscopia y cultivo negativo para micobacterias).

Bibliografía

1. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: Epidemiology and Control. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Nov 1;6(1):e2014070. eCollection 2014. Review.
2. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor

- therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884-94. Epub 2009/07/01.
3. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res.* 2014 Jan;12(1):12-9 doi: 10.5217/ir.2014.12.1.12. Epub 2014 Jan 28. Review.
 4. Kim HC, Jo KW, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection before initiation of anti-tumor necrosis factor therapy using both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In Tube assay. *Scandinavian J Infect Dis.* 2014;46(11):763-9. Epub 2014/09/10.
 5. Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2011;38(7):1234-43. Epub 2011/04/05.
 6. Jung YJ, Lee JY, Jo KW, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. The 'either test positive' strategy for latent tuberculous infection before anti-tumour necrosis factor treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(4):428-34. Epub 2014/03/29.
 7. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):167-72. Epub 2008/09/17.
 8. Bonfiglioli KR, Ribeiro AC, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(8):905-11. Epub 2014/09/10.
 9. Kwon M, Sung M, Kwon YJ, Song YG, Lee SW, Park MC, et al. Active tuberculosis risk with tumor necrosis factor inhibitors after treating latent tuberculosis. *J Clin Rheumatol* 2014;20(2):68-73. Epub 2014/02/25.
 10. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatol* 2014. Epub 2014/11/08.
 11. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews.* 2008;8(2):147-52. Epub 2008/08/19.
 12. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR.* 2014;78(3):343-71. Epub 2014/09/04.
 13. Zwerling A, White RG, Vassall A, Cohen T, Dowdy DW, Houben RM. Modeling of novel diagnostic strategies for active tuberculosis - a systematic review: current practices and recommendations. *PLoS One.* 2014 Oct 23;9(10):e110558. doi: 10.1371/journal.pone.0110558.
 14. Yasui K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF- α reagents. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Oct 2;12:45. doi: 10.1186/1546-0096-12-45. eCollection 2014.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Dr. Dafne Miranda Hernández

*Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.*

Las enfermedades reumáticas autoinmunes son más prevalentes en las mujeres, particularmente en etapa reproductiva. Durante el embarazo, estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones materno-fetales.

Lupus eritematoso generalizado (LEG)

El embarazo en mujeres con LEG se asocia a recaída de la enfermedad, preeclampsia, pérdida fetal (~20%), retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) y parto prematuro hasta en el 40%. Las recaídas pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación y en el puerperio, desde 13.5% hasta 65%. La actividad de la enfermedad suele ser de leve a moderada, principalmente a nivel cutáneo, articular y hematológico, pero hasta en el 30% puede ser grave, sobretodo a nivel renal. El incremento en los títulos de anticuerpos anti-dsDNA pueden ser marcador de actividad y/o recaída de la enfermedad durante el embarazo, lo que se asocia a riesgo de pérdida de la gestación y prematuridad. Los anti-dsDNA ayudan a diferenciar entre actividad de LES y complicaciones obstétricas independientes como preeclampsia y síndrome de HELLP. Las complicaciones hipertensivas del embarazo son más frecuentes en LEG, principalmente en aquellas con enfermedad renal. El índice de actividad durante el embarazo (LAI-P, *Lupus Activity Index in Pregnancy*) está validado y ayuda al clínico.

Los factores asociados a desenlace materno-fetal adverso en pacientes con LEG son la actividad en los 6 meses previos a la concepción o durante el embarazo, inicio de LEG durante el embarazo, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), hipocomplementemia, títulos elevados de anti-dsDNA, trombocitopenia, hipertensión arterial, suspensión de hidroxicloroquina, enfermedad renal y proteinuria en el tercer trimestre.

Se recomienda estar libre de actividad de la enfermedad por lo menos 6 meses antes de la concepción y mantener tratamiento aceptado en embarazo y lactancia. Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), antimaláricos, dosis bajas de prednisona, pulsos intravenosos de metilprednisolona y azatioprina son comúnmente usados para tratar las recaídas de LEG durante el embarazo (tabla 1). Medicamentos contraindicados durante el embarazo incluyen: metotrexato, ciclofosfamida y ácido micofenólico (tabla 2).

Artritis reumatoide (AR)

Hay mejoría significativa de la AR durante el embarazo; pero la mayoría presentan recaída posparto, probablemente también asociada a lactancia, debido al cambio en el entorno de citocinas proinflamatorias Th1 a Th2. En las seronegativas (FR y anti-CCP), son proclives a mejorar que aquellas con anticuerpos positivos. Estudios recientes indican que hasta el 30% de las pacientes permanecerán con síntomas o presentarán recaída durante el embarazo.

En el embarazo hay aumento de VSG (velocidad de sedimentación globular), ante lo que la actividad de la AR a través de DAS 28 es preferible con PCR (proteína C reactiva) es preferible.

A pesar del efecto favorable del embarazo sobre la actividad de la enfermedad, las pacientes con AR tienen mayor riesgo de sangrado vaginal, cesárea, parto prematuro, productos de bajo peso al nacer, RCIU y preeclampsia. Pacientes con actividad alta tienen riesgo incrementado de prematuridad y bajo peso al nacer.

Se sugiere un año de remisión sostenida para considerar suspender el tratamiento antes de la concepción con menor riesgo de recaída. Las mujeres bajo tratamiento con antipalúdicos y sulfasalazina pueden continuarlos, no son teratogénicos y son compatibles con la lactancia. Para recaída podemos emplear AINE (NO en el tercer trimestre por cierre prematuro de conducto arterioso e hipertensión pulmonar) o dosis bajas de prednisona (<5 mg/d); el uso de agentes biológicos puede ser considerado en pacientes con actividad inflamatoria grave y parecen ser compatibles con la lactancia, aunque la información al respecto es limitada (tabla 2).

Síndrome antifosfolípido (SAAF)

La morbilidad obstétrica es parte de los criterios de clasificación, incluye complicaciones fetales y maternas; pérdidas fetales recurrentes (<10 SDG), pérdida fetal (>10 SDG) y prematuridad; preeclampsia, eclampsia y desprendimiento de placenta. La coincidencia de morbilidad obstétrica y trombosis en el embarazo es infrecuente.

El tratamiento de las pacientes puede dividirse en 3 grandes escenarios clínicos:

1. Pacientes con pérdidas recurrentes de la gestación de <10 SDG.
2. Muerte fetal (>10 SDG) o parto pretérmino (>34 SDG) debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria.
3. Mujeres embarazadas con historia de trombosis.

En general, en los dos primeros escenarios es eficaz (80%) dosis bajas de aspirina (75-150 mg/día) más heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) a dosis profilácticas; en casos refractarios, agregar dosis bajas de prednisona (<10 mg/d). En caso de trombosis la heparina es a dosis terapéutica. El tratamiento debe extenderse durante el puerperio. Los medicamentos anotados y los antagonistas de la vitamina K, son compatibles con la lactancia.

Espondiloartritis (EA)

Las EA no mejoran durante el embarazo en una alta proporción de pacientes y pueden empeorar en el posparto, aunque no parece haber mayor frecuencia de complicaciones fetales en comparación con mujeres sanas. Al igual que en la AR, los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa se pueden considerar en pacientes con síntomas graves (tabla 2).

Escleroderma o esclerosis generalizada progresiva (EGP)

La EGP es más frecuente a partir de la 5a. década, pero puede presentarse durante la etapa fértil. Los reportes iniciales mostraron mortalidad elevada, estudios más recientes indican que el desenlace del embarazo en estas pacientes puede ser relativamente bueno. La frecuencia de complicaciones materno-fetales es mayor en comparación a la población en general, como pérdida fetal temprana (~15%), parto pretérmino (8 a 40%), producto pequeño para edad gestacional (0 a 50%) y trastornos hipertensivos del embarazo (~20%). El fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales mejoran, el reflujo gastro-esofágico empeora y la afección cutánea puede ser estable pero aumentar en el posparto. En presencia de HAP se debe de contraindicar el embarazo, debido a que se asociada a aumento importante en mortalidad.

Diversos fármacos comúnmente de eficacia reconocida en EGP están contraindicados durante el embarazo como la mayoría de los vasodilatadores, D-penicilamina, ciclofosfamida, metotrexato, ácido micofenólico y bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA); son relativamente seguros durante el embarazo dosis bajas de prednisona, inhibidores de histamina, bloqueadores de la bomba de protones, antipalúdicos y gamaglobulina IV. Si la paciente sufre deterioro acelerado de su enfermedad debe considerarse la interrupción del embarazo.

Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)

En mujeres con MII el embarazo no es frecuente y la información es limitada a series de casos. En enfermedad activa hay alto porcentaje de pérdida fetal (hasta 60%), RCIU (~30%) y parto prematuro. La actividad de la enfermedad se trata usualmente con prednisona y las dosis varían de acuerdo al grado de la misma. Considerar que los esteroides se asocian a complicaciones materno-fetales, tales como RCIU, bajo peso al nacer, hipertensión materna, preclampsia, diabetes gestacional e infecciones (tabla 2). La azatioprina y la ciclosporina A son opciones relativamente seguras para controlar la actividad durante el embarazo.

Vasculitis

Son enfermedades poco frecuentes y la información que existe del embarazo en estas pacientes deriva en gran medida de la arteritis de Takayasu (AT) y enfermedad de Behcet. Las complicaciones observadas en mujeres embarazadas con vasculitis son consecuencia del daño vascular como hipertensión en la AT, poliangeitis granulomatosa (PAG)/poliangeitis microscópica

(PAM) además relacionadas a nefropatía e insuficiencia renal, y en la poliangeitis granulomatosa con eosinofilia (PAGE) asma, neuropatía grave o daño cardíaco; estenosis subglótica/bronquial puede presentarse en PAG. La tasa de pérdida fetal varía entre el 10% en la PAG hasta el 20-30% en las demás, parto pretérmino ocurre hasta en 50%. Se ha reportado que el riesgo de recaída durante el embarazo es mayor en vasculitis asociadas a ANCA. Los esteroides son la principal opción terapéutica; también puede emplearse gamaglobulina IV y azatioprina.

Conclusiones

Los embarazos en pacientes con LEG, AR, EGP, MII y vasculitis, deben considerarse de alto riesgo por la elevada frecuencia de complicaciones materno-fetales. El adecuado manejo e inactividad de la enfermedad reumatológica puede mejorar el pronóstico materno-fetal.

Lecturas recomendadas

Para lupus eritematoso generalizado

1. Marder Wendy, C. Somers Emily. Is pregnancy a risk factor for rheumatic autoimmune diseases? *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:321-328.
2. Megan E.B. Clowse. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33:237-252.
3. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:439-453.
4. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clinical Rheumatol* 2012;31:813-819.
5. Buyon J, Kalunian K, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8:677-684.
6. Tsokos G, Gordon C, Smolen J. Systemic lupus erythematosus: a companion to Rheumatology.
7. Saavedra M, Sánchez A, Morales S, Navarro-Zarza J, Angeles U, Jara L. Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014 Sep 24. [Epub ahead of print].

Para artritis reumatoide

1. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:206.
2. Barbhaiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013;149:225-235.
3. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:329-33.
4. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:334-340.
5. Bermas BL, Sammaritano L. Rheumatoid arthritis medications and lactation. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:354-360.

Para síndrome antifosfolípido

1. Danza A, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26:65-76.

2. Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:159124.
3. Kwak-Kim J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, Beaman K, Kim JW, Gilman-Sachs A. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:596-607.

Para espondiloartritis

1. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1212-7.
2. Mitchell K, Kaul M, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:99-108.
3. Lui NL, Haroon N, Carty A, Shen H, Cook RJ, Shanmugarajah S, Gladman DD, Inman RD. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2011;38:2442-4.

Para esclerosis sistémica

1. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 3:iii16-8.
2. Chakravarty EF. Vascular Complications of Systemic Sclerosis during Pregnancy. *Int J Rheumatol.* 2010;2010. pii: 287248. doi: 10.1155/2010/287248.
3. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2012;11:A515-9.

Para vasculitis

1. Pagnoux C, Mahendra D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27:79-94.

Tabla 1. Tratamiento en mujeres embarazadas con LES.

	Sin actividad	Actividad Leve	Actividad moderada	Actividad grave
Multivitaminas prenatales	X	X	X	X
Antipalúdicos	X	X	X	X
AINE		X	X	X
Esteroides		X (dosis bajas)	X (dosis moderadas a altas)	X (dosis altas o pulsos IV)
Azatioprina			X	X
Ciclofosfamida				X
Inmunoglobulina intravenosa				X

Tabla 2. Fármacos frecuentemente usados en mujeres con enfermedades reumáticas durante el embarazo y la lactancia.

Fármaco	Categoría FDA	Recomendaciones	Toxicidad	Compatible con lactancia
Aspirina	C	Suspender 8 semanas antes del término del embarazo	Seguro a dosis bajas	Si
AINE	B/C	Suspender 8 semanas antes del término del embarazo	En general seguros, se han asociado a abortos, daño renal reversible del feto y oligohidramnios; hipertensión pulmonar resistente del recién nacido	Si
Inhibidores de COX-2	C	No se recomienda su uso	Riesgo incrementado de daño renal reversible del feto y parto pretérmino, teratogénicos en animales	No
Corticosteroides	B	Utilizar corticosteroides no fluorinados a la menor dosis efectiva posible	No fluorinados: paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino, diabetes gestacional, hipertensión Fluorinados: afectan al feto	Si
Antipalúdicos	C	Se recomienda usar hidroxicloroquina	Alteraciones auditivas; no malformaciones congénitas	Si
Azatioprina	D	Dosis máxima 2 mg/kg/día	Bajo peso al nacer, prematuridad e insuficiencia útero placentaria	Si
Ciclosporina A	C	Puede ser administrada en el embarazo si la enfermedad lo justifica	Retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer; no incremento en malformaciones fetales	Si
Sulfasalazina	B	2 g al día con ácido fólico	No asociada a complicaciones fetales	Si
Infliximab	B	Descontinuar al faltar el primer periodo menstrual o después de la prueba de embarazo positiva	No es tóxico en animales, se han reportado malformaciones esporádicas en humanos, pero los datos no son concluyentes	No
Etanercept	B	Descontinuar al faltar el primer periodo menstrual o después de la prueba de embarazo positiva	No es tóxico en animales, se han reportado malformaciones esporádicas en humanos, pero los datos no son concluyentes	No

Adalimumab	B	Descontinuar al faltar el primer periodo menstrual o después de la prueba de embarazo positiva	No es tóxico en animales, se han reportado malformaciones esporádicas en humanos, pero los datos no son concluyentes	No
Certolizumab	B	Descontinuar 6 meses antes del embarazo	No asociado a complicaciones fetales	No
Golimumab	B	Descontinuar 5 meses antes del embarazo	Sin datos concluyentes en humanos	No
Rituximab	C	Descontinuar 12 meses antes del embarazo	Depleción transitoria de células B en el recién nacido	No
Abatacept	C	Descontinuar 10 semanas antes del embarazo	Sin datos concluyentes en humanos	No
Tocilizumab	C	Descontinuar 3 meses antes del embarazo	No embriotóxico o fetotóxico en animales Sin datos concluyentes en humanos	No
Tacrolimus	C	Puede ser administrado en el embarazo si la enfermedad lo justifica	Hipercalcemia transitoria al nacimiento; no incremento en malformaciones fetales	No
Heparina de bajo peso molecular	B	Puede ser continuada durante el embarazo	Trombocitopenia y osteoporosis materna	Si
Metotrexato	X	Suspender 3 meses antes	Abortigénico Embriotóxico: anomalías craneo faciales, acortamiento de extremidades y retraso mental	No
Leflunomida	X	Suspender 2 años antes o utilizar colestiramina (3g/día por 11 días)	Embriotóxico y teratogénico en animales: anomalías craneo y esqueleto axial.	No
Ciclofosfamida	D	Puede ser usado en segundo y tercer trimestre en caso de recaída grave	Teratogénico Contraindicado en el primer trimestre	No
Micofenolato de mofetilo	C	Suspender 6 semanas antes del embarazo	Resorciones fetales y malformaciones Embriopatía (EMFO: Ear, Mouth, Fingers, Organs)	No
Antagonistas de vitamina K	X (1T)	No utilizar entre la semana 6 a 12 del embarazo; descontinuar después de la 34 SDG	Embriopatía por warfarina	Si

TROMBOGÉNESIS EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Dr. Raúl Izaguirre Ávila

Dr. Carlos León Edgar

Dr. Rodolfo Briones Cerecero

Dr. Evelyn Cortina de la Rosa

Departamento de Hematología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Mecanismos trombogénicos en el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF)

Los anticuerpos antifosfolípidos (a-aFL) están dirigidos contra proteínas unidas a fosfolípidos en la superficie del endotelio, de los monocitos y de las plaquetas. La beta-2-glicoproteína-1 (β 2GP1) es el blanco antigénico primario. El anticoagulante lúpico (AL), que interactúa con β 2GP1, confiere un riesgo mayor de trombosis que los anticuerpos anticardiolipina (a-aCL) o anticuerpos antiprotrombina (a-aPTr). El antígeno β 2GP1 también se expresa en la superficie del trofoblasto placentario, sitio al que se une el anticuerpo anti- β 2GP1, lo que produce inhibición de la diferenciación del trofoblasto, fenómeno que puede llevar a la muerte fetal. Se han descrito diversos fenómenos fisiopatológicos responsables del estado trombogénico en el SAAF: incremento en la actividad de la vía del factor tisular, incremento del factor tisular en el plasma, así como en las células endoteliales y los monocitos; también se ha observado interferencia de los anticuerpos antifosfolípido con el inhibidor de la vía del factor tisular, que favorece la activación de la coagulación y la formación de trombos. Además, hay incremento en la velocidad de polimerización de la fibrina, inhibición de la fibrinólisis, incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), inhibición de la activación del factor XII e incremento de los factores de la coagulación, en especial el VIIIc y el fibrinógeno. La activación de las células endoteliales mediante la interacción de los a-aFL con la β 2GP1, ocasiona la pérdida de las propiedades anticoagulantes del endotelio, y lo transforma a un fenotipo proadhesivo, que se caracteriza por incremento en la expresión de moléculas de adhesión: molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), selectina endotelial (E-selectina) y factor tisular; estos fenómenos incrementan la secreción de citocinas, quimiocinas y micropartículas proinflamatorias.

Así mismo, ocurre lesión endotelial mediada por oxidantes, interferencia de los anticuerpos con la función de las proteínas que se unen a los fosfolípidos reguladores de la coagulación, deficiencia adquirida de la proteína S (PS) de la coagulación, resistencia adquirida a la proteína C activada (PCa), interferencia en la activación de la proteína C (PC), anticuerpos que inhiben la actividad del sistema de la proteína C – trombomodulina – PC – PS, así como a-aFL anti complejo activador de la proteína C, donde participa la fosfatidiletanolamina. Se sabe que esta última potencia la acción del anticoagulante lúpico sobre la acción de la PCa. Los anticuerpos antiprotrombina de los pacientes con SAAF, inhiben la inactivación de la trombina

por la antitrombina. También se sabe que los a-aFL disminuyen la unión de la anexina V a las superficies de fosfolípidos aniónicos, con lo que se acelera la coagulación.

Los anticuerpos anti- β 2GP1 inhiben a la anexina V unida a los fosfolípidos procoagulantes. En condiciones fisiológicas la anexina V tiene acción anticoagulante, ya que se une a la fosfatidilserina sobre la superficie celular y desplaza a los factores de la coagulación, lo que provoca inhibición de la formación de los complejos enzimáticos que aceleran la coagulación. Los anticuerpos anti- β 2GP1 unidos a β 2GP1 pueden romper la capa de anexina V, con lo que desaparece su acción antitrombótica al exponer a la procoagulante fosfatidilserina. Este estado de hipercoagulabilidad, se puede manifestar en el laboratorio por acortamiento de los tiempos de coagulación, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o el tiempo de protrombina, aunque lo más frecuente es que el AL prolongue el TTPA. El incremento del factor VIIIc por inflamación, puede acortar el TTPA y ocultar la manifestación del AL, al dar un resultado falso negativo. Los anticuerpos anti β 2GP1 están relacionados con un complejo formado por la β 2GP1 y la anexina A2, que también pueden producir trombosis, incluyendo la pre-eclampsia, al inhibir la generación de plasmina y activar las células endoteliales. Esa molécula es un nuevo marcador que puede detectarse hasta en el 25% de los enfermos.

Los a-aFL se unen al epítipo presente en el dominio I de la β 2GP1, que normalmente no está disponible, debido a la conformación circular fisiológica de este antígeno. En condiciones específicas, como en la infección, la conformación proteica puede cambiar, resultando en la exposición del epítipo inmunogénico del dominio I, que produce la unión del anticuerpo.

El factor 4 plaquetario (PF4) se une al antígeno β 2GP1 dimerizada; este complejo es reconocido por los anticuerpos anti β 2GP1. El complejo PF4- β 2GP1 activa a las plaquetas por fosforilación de la protein cinasa activada por mitógeno (MAP cinasa), lo que conduce a la expresión del receptor de fibrinógeno/fibrina, la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) y a la síntesis y liberación de tromboxano B2, lo que conduce a activación plaquetaria y trombosis. Los mecanismos de trombosis en el SAAF los anotamos en la tabla 1.

Por otra parte, los niveles elevados de factor XI se han identificado como un factor de riesgo de trombosis en la población general. Los pacientes con a-aFL tienen niveles más altos de FXIa libre que los controles. Además, la activación del complemento por los a-aFL puede generar C5a, potente mediador de la inflamación, que recluta neutrófilos y monocitos y lleva a la expresión de factor tisular en estas células, además de las endoteliales.

El AL es un fenómeno *in vitro* en el que se prolonga el tiempo de coagulación en las pruebas dependientes de fosfolípidos; se descarta la falta de factores y la presencia de un inhibidor específico de la coagulación; además, el efecto de prolongación del tiempo de coagulación prevalece a pesar de la mezcla con plasma normal. Originalmente se pensó que el fenómeno del AL se debía a autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos aniónicos que interfieren con el ensamble de los complejos enzimáticos diez-asa y/o protrombin-asa, sin embargo, se ha hecho evidente que la afinidad de los anticuerpos es hacia las proteínas que se unen a los fosfolípidos. En el fenómeno *in vitro* del AL interfieren anticuerpos anti- β 2GP1 así como

anti-protrombina. El AL se asocia a diversos mecanismos trombogénicos: inhibición de la PCa, deficiencia de PS, activación plaquetaria, inhibición de la secreción de prostaciclina, inhibición de la fibrinólisis, ruptura de la capa de anexina V, incremento de la expresión endotelial de factor tisular, incremento del factor de von Willebrand, factor activador de plaquetas y de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1(PAI1). El AL interfiere con los fosfolípidos necesarios para la actividad de antitrombina III, PC y PS de la coagulación y síntesis de prostaciclina. La tabla 2 muestra algunas consecuencias del AL sobre las pruebas de coagulación en general.

Implicaciones clínicas del estado trombogénico por autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes tienen riesgo incrementado de trombosis, arterial y/o venosa. Se ha informado que el riesgo enfermedad tromboembólica venosa, por cada 1,000 pacientes por año, es de 9.8 en lupus eritematoso generalizado (LEG), 4.4 en artritis reumatoide (AR), 7.7 en púrpura trombocitopénica autoinmune, 19.7 en anemia hemolítica autoinmune. Cuando se tienen más de 1 de estas enfermedades, el riesgo es de 13.3.

El riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar en pacientes con artritis reumatoide se incrementa a 3.36 y 2.07 veces más en comparación con los enfermos que no tienen AR.

En pacientes con arteritis de células gigantes, la incidencia de tromboembolia venosa (TEV), embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) es de 13.3, 7.7 y 89.5 por 1,000 personas/año. El incremento en el riesgo relativo (IRR) de TEV, EP, TVP, es de 3.58 (IC: 2.33 a 5.34), 3.98 (IC: 2.22 a 6.81) y 3.82 (IC: 2.21-6.34) respectivamente; el riesgo es mayor durante el primer año después del diagnóstico. El HR ajustado es de 2.49 (IC: 1.45 a 4.30), 2.71 (IC: 1.32 a 5.56) y 2.78 (IC: 1.39 a 5.54) respectivamente.

En los pacientes con polimiositis y dermatomiositis, el IRR de TEV, TVP y EP es de 8.14 (IC: 4.62-13.99), 6.16 (IC: 2.50 a 13.92) y 9.42 (IC: 4.59 a 18.70) respectivamente. De manera similar, el riesgo es mayor durante el primer año después del diagnóstico. El HR de TEV, TVP, Y EP fue estadísticamente significativo 7.0 (IC: 3.34 a 14.64), 6.16(IC: 2.07 a 18.35), 7.23 (IC: 2.86 a 18.29) respectivamente.

En pacientes con LEG el riesgo de desarrollar TVP y tromboembolia pulmonar, ajustado por edad, sexo y comorbilidades, es 12.8 y 19.7 veces más alto. Este riesgo es mayor en los enfermos menores de 35 años.

La inflamación crónica se asocia a disfunción endotelial y a alteraciones de la coagulación. La inflamación sistémica también puede jugar un papel importante en el desarrollo de TEV. Las citocinas inflamatorias, como las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y el factor de necrosis tumoral (TNF), podrían modular la respuesta trombótica mediante la activación de vías de la coagulación. Los marcadores de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y el factor VIIIc, también se encuentran incrementados en los pacientes con TEV, de manera similar a lo que ocurre en la aterotrombosis.

En algunos estudios prospectivos, como el WeCLOT, también se ha comunicado una alta incidencia de trombosis en pacientes con Granulomatosis de Wegener: 7 por 100 personas / año (IC: 4.0 - 11.4).

Riesgo trombotogénico en enfermos con SAAF sometidos a cirugía

Hay incremento del riesgo de trombosis en enfermos con SAAF sometidos a cirugía, lo que se asienta en la respuesta inflamatoria y trombotogénica que sigue a la lesión tisular. Se han comunicado numerosos casos que apoyan este concepto: trombosis masiva de injerto durante reconstrucción de lengua por microcirugía, infarto y perforación de colon después de cesárea en paciente con SAAF previamente no diagnosticado, trombosis durante reconstrucción de mama, trombosis intracraneana perioperatoria después de resección de meningioma, microangiopatía trombotica del miocardio después de cambio valvular. En la etapa postoperatoria puede presentarse SAAF catastrófico, oclusión temprana de puentes coronarios, embolia pulmonar, hemotórax, pérdida de injerto renal y diversos fenómenos isquémicos.

Activación endotelial
Lesión vascular mediada por oxidantes
Interferencia con la función de proteínas unidas a fosfolípidos que regulan la coagulación
Deficiencia adquirida de proteína S (AAF)
Resistencia adquirida a la PCA (AAF)
Interferencia con la activación de la PC - ACL, anti-CL, anti-β2GPI
Anti-CL se unen a PC sólo en presencia de CL y β2GPI
Anticuerpos contra la vía de la PC (anti- TM, PC, PS)
Anticuerpos contra el complejo activador de PC (fosfatidiletanolamina)
Fosfatidiletanolamina potencia la acción del AL sobre la vida de la PCA
La variabilidad en las pruebas de AL puede deberse a la diferencia de fosfolípidos empleados como reactivo

Tabla 1. Mecanismos de trombosis en el Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

TTPA prolongado por efecto del inhibidor
Dificultad para evaluar el estado de la coagulación
Dificultad para calcular la heparina
Prolonga el tiempo de coagulación en el Hemachrom utilizado durante la CEC
Prolonga la R del tromboelastograma

El AL puede prolongar el TP
Dificultad para evaluar la anticoagulación oral
Prolonga el tiempo de Russell
No prolonga del Tiempo de Trombina
No prolonga el Tiempo de Reptilasa

Tabla 2. Consecuencias del anticoagulante lúpico sobre las pruebas de coagulación.

Referencias

1. Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Turgut M, Göker H. Current debates in antiphospholipid syndrome: the acquired antibody-mediated thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004; 10:89-126.
2. Aljotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. for the EUROAPS Study Group; for the EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EU-ROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec 30. pii: S1568-9972(14)00310-3. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.010.
3. Peixoto MV, de Carvalho JF, Rodrigues CE. Clinical, laboratory, and therapeutic analyses of 21 patients with neonatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a literature review. *J Immunol Res.* 2014;2014:672603. doi: 10.1155/2014/672603. Epub 2014 Jul 17.
4. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol.* 2014 Jan;3(1):9-17.
5. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:675-80. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.675.

IMÁGENES DE REUMATOLOGÍA

*Dr. Guillermo Félix Rodríguez, Dra. Hilda Ernestina Esparza Holguín,
Dra. Adriana Rangel Botello, Dr. David Herrera van Oostdam,
Dr. Ricardo Moreno Valdés, Dra. Eva Santillán Guerrero,
Dr. Marco Martínez Martínez, Dra. Lourdes Baranda Cándido,
Dr. Martín Saldaña Barnad, Dr. Enrique Cuevas Orta
y Dr. Carlos Abud Mendoza.*

*Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Facultad de Medicina
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto" y "Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle",
Departamento de Patología de la Facultad de Medicina
y del Hospital Central.*



Alopecia y lupus discoide en mujer de 43 años con lupus eritematoso generalizado.



Femenino 22 a. con lupus eritematoso generalizado, se observan úlceras indolentes palatinas.



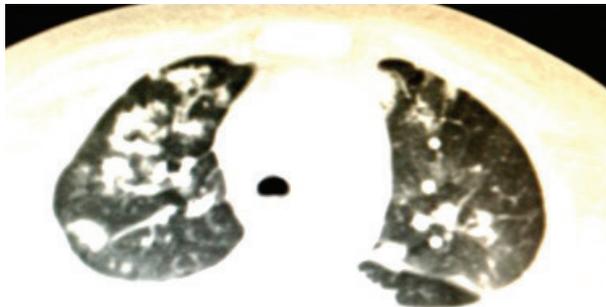
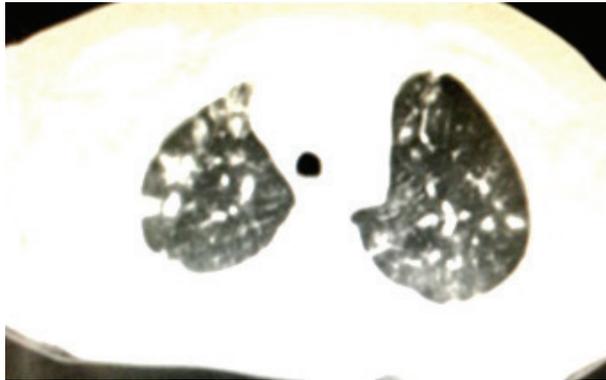
Mujer de 33 años con lesiones de lupus discoide en cara, brazos y tronco (Dx. LEG).



Hombre de 31 años, con lupus eritematoso generalizado con lesiones de vasculitis necrosante.



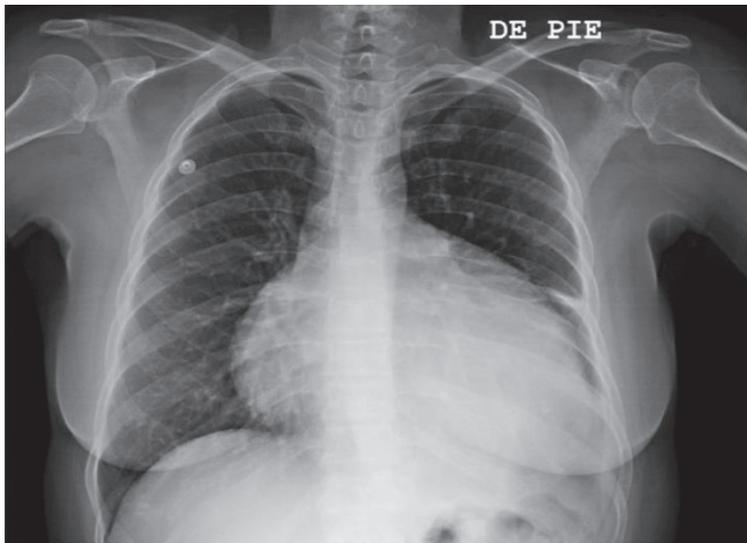
Vasculitis necrotizante con ámpulas y vasculitis urticariana en pacientes con lupus eritematoso.



Paciente con lupus eritematoso generalizado con disnea, hemoptisis y disminución de 4 g de hemoglobina. Vidrio despulido e imágenes alveolares sugerentes de hemorragia pulmonar masiva.



Paciente con eritema en heliotropo, mioedema facial, característico de dermatomiositis.



Femenino de 51 años de edad, con taponamiento cardíaco secundario a pericarditis por IgG4.



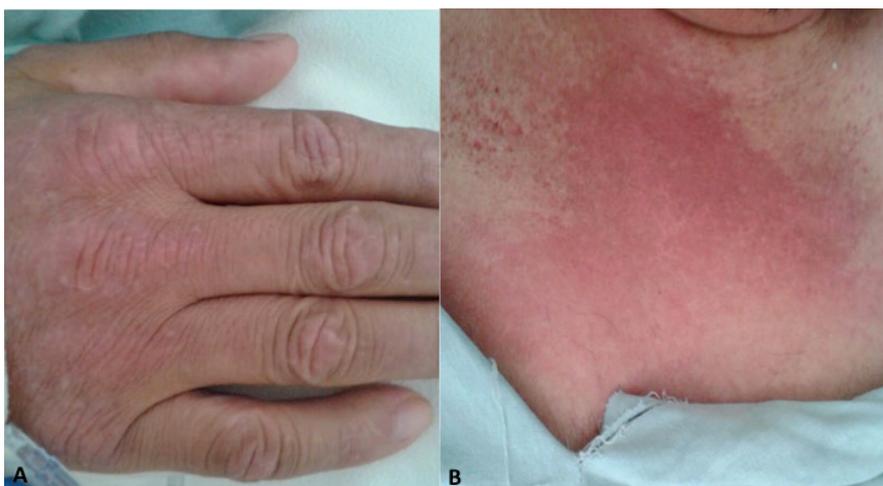
Condrocalcinosis bilateral, en una mujer con osteoartritis.



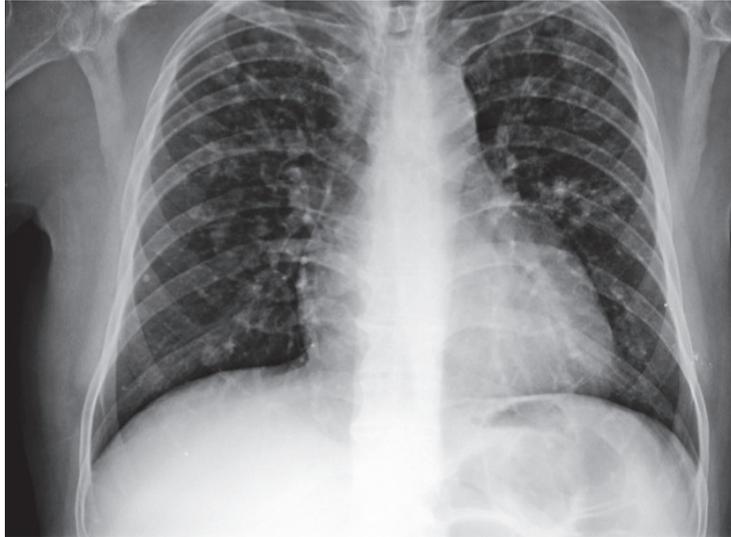
Hombre de 64 años y gonartritis bilateral de 5, exacerbada con actividad física, artrocentesis con líquido inflamatorio y cristales de pirofosfato de calcio; VSG 45 mm/h, ácido úrico 7 mg/dl. Imagen con condrocalcinosis, osteofitos y geodas.



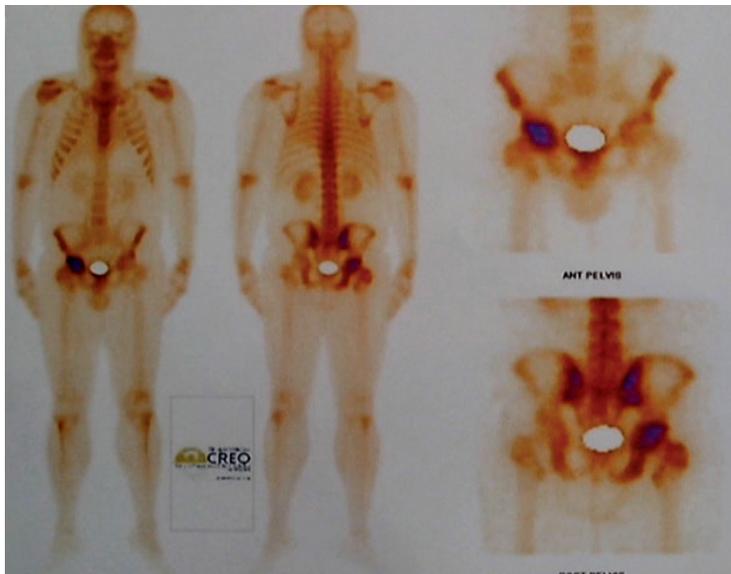
Joven de 21 años con historia de lumbalgia inflamatoria, limitación cervical y lumbar
Columna en caña de bambú, sindesmofitos; calcificación del ligamento interespinoso,
encuadramiento de cuerpos vertebrales.



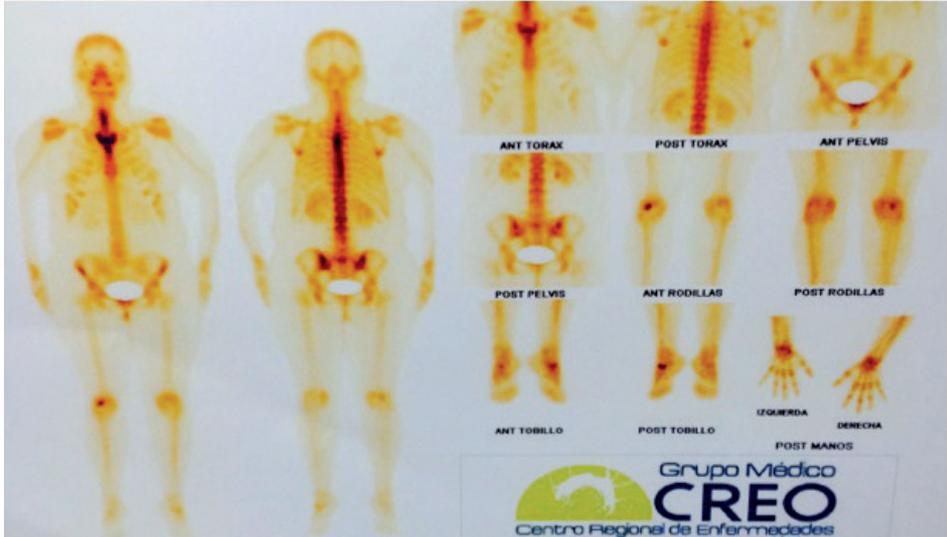
A: pápulas en gottron sobre metacarpofalángicas, B: Signo del chal (dermatomiositis).



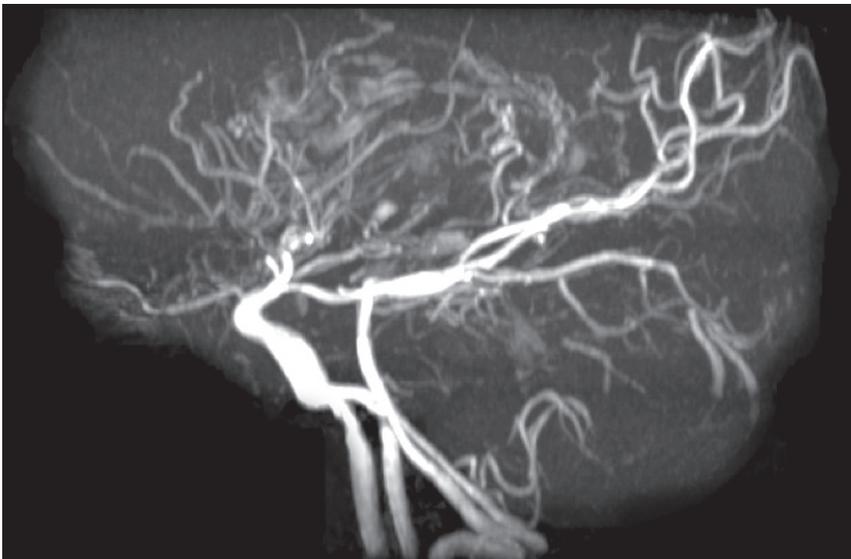
Imágenes sugerentes de metástasis (adenocarcinoma) en hombre de 41 años con pápulas de Gottron, eritema facial, cuello y tronco, además de debilidad proximal y pérdida de peso.



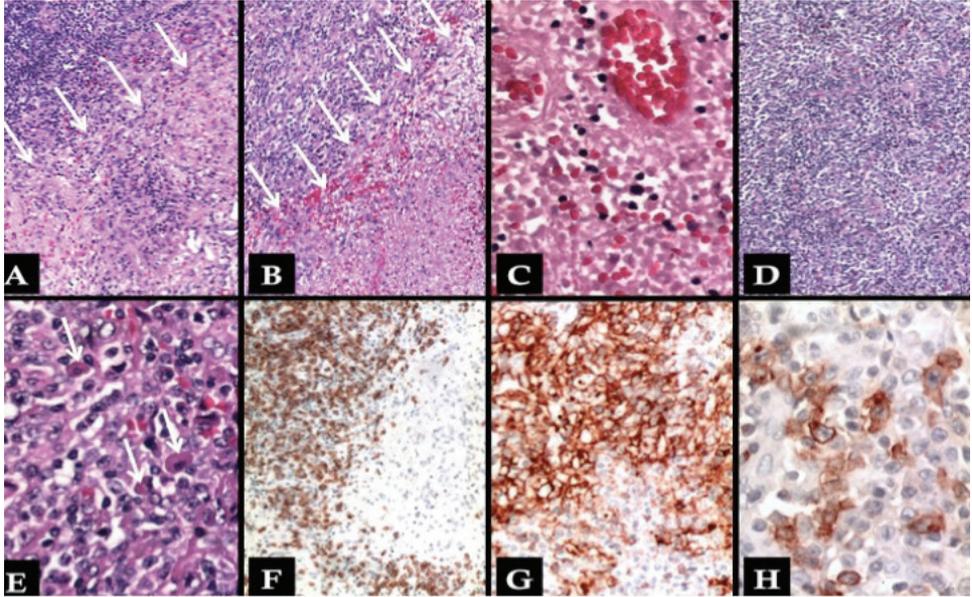
Joven de 31 años con dolor y limitación y aumento de captación de radionúclido de la coxo-femoral derecha; rosa de bengala +, biopsia con sinovitis aguda fibrinopurulenta.



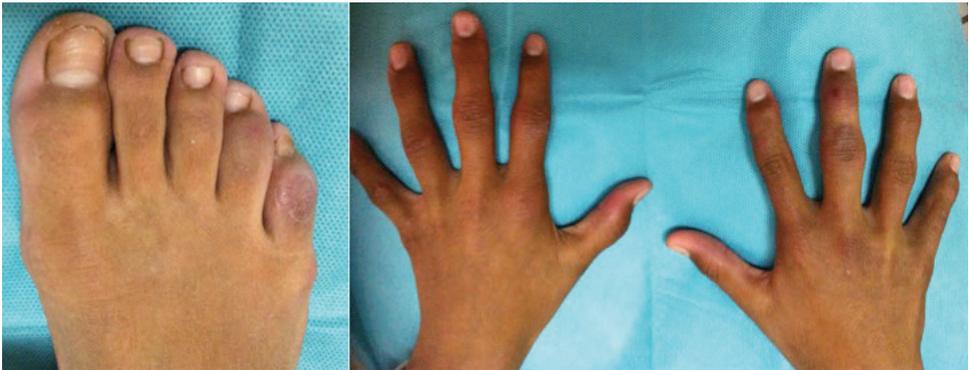
Gamagrama óseo con poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, en mujer con artritis reumatoide temprana.



Niña de 15 años, trauma 1 año antes, cefalea leve que incrementó de intensidad con fotofobia. MRI: espasmo intenso de cerebrales medias y cerebral anterior. «Enfermedad de Moyamoya».



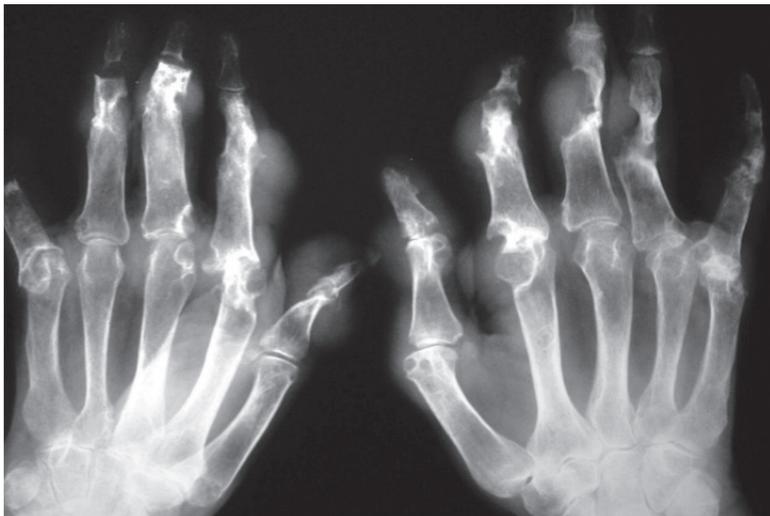
Hombre de 54 años, con artritis reumatoide seropositiva grave refractaria a DMARD; remisión con iIL-6. Desarrolló adenopatías y ataque al estado general, biopsia: «Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto».



- Femenino 12^a
- Aumento de volumen, prurito, dolor, aumento de volumen con pérdida de continuidad en piel y sangrado; relacionado con el frío
- Ver IFP, IFD en manos y 5^a IFP en pie derecho
- ldx Perniosis idiopática



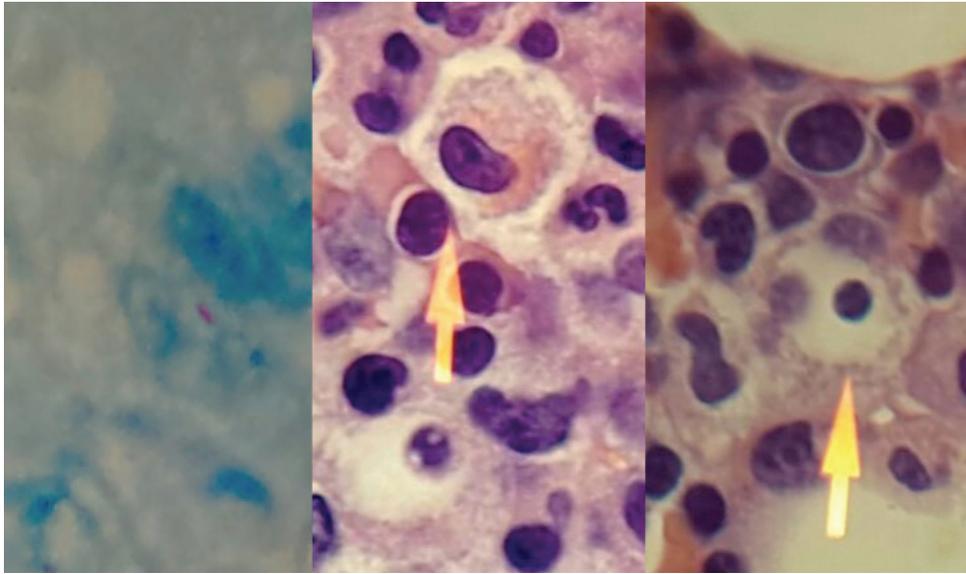
Paciente femenino de 35 años, con lesiones de psoriasis, artritis de rodilla derecha y lumbalgia inflamatoria. Rx. Sacroilitis asimétrica.



Hombre de 56 años, con sd metabólico con poliartritis con diagnóstico y tratamiento inadecuados de artritis reumatoide. Imágenes características de gota tofacea.



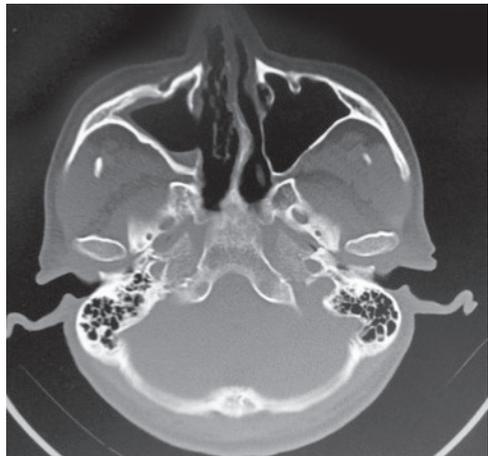
Mujer de 31 a., 4 meses con artritis de 1ª MTF, conjuntivitis, entesitis aquilea y fascitis plantar. Diagnóstico definitivo: artritis reactiva.



Niño de 12 años con AUJ sistémica, fiebre héctica, pérdida de peso, PCR y ferritina elevadas.
Biopsia de ganglio con BAAR; activación macrofágica con hemofagocitosis.

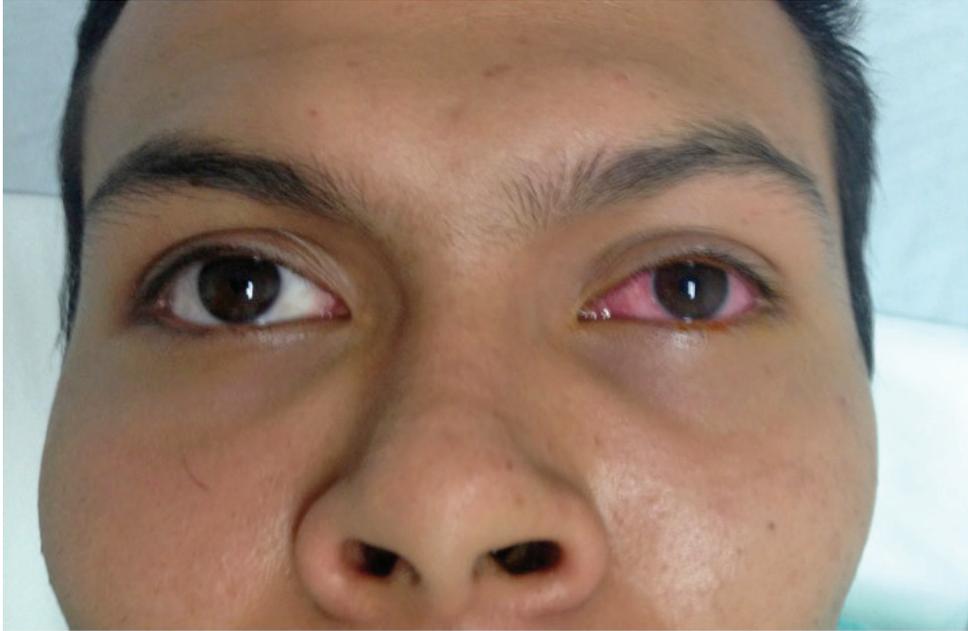


Masculino de 35 años, HCV +, criocrito 7%, lesiones vasculares en pabellón auricular y manos.

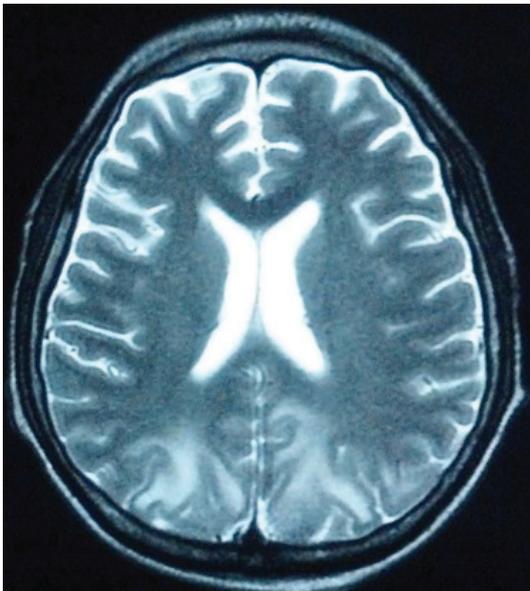


Masculino de 55 años con Poliangeítis con granulomatosis. El cual ingresa por falla renal. Con antecedente de conjuntivitis, sinusitis crónica, y tos.

Se observan la cavitaciones pulmonares, afección ocular y de vía aérea superior.



Joven de 23 años con lumbalgia inflamatoria, entesopatía y uveitis anterior izquierda.



PRES (Síndrome de encefalopatía posterior reversible).

Hiperintensidad en región parieto-occipital en T2 en paciente con diagnóstico de Enfermedad de Castleman. El cual ingresa por crisis convulsivas, alucinaciones visuales e hipertensión, una semana posterior a aplicación de Rituximab.

El libro Tratado de Reumatología se terminó de imprimir en abril de 2016 en los Talleres Gráficos de la Editorial Universitaria Potosina, Av. Topacio esq. Blvd. Española, Fracc. Valle Dorado. El tiraje fue de 500 ejemplares.

abbvie

AbbVie es una compañía basada en investigación biofarmacéutica formada en 2013 después de su separación de Abbott. La misión de la compañía es usar su experiencia, personas dedicadas y acercamiento único a la innovación para desarrollar y ofrecer en el mercado terapias avanzadas dirigidas a algunas de las enfermedades más complejas y serias del mundo. AbbVie emplea aproximadamente a 26,000 personas en todo el mundo y vende medicamentos en más de 170 países.

FP: 05002515-B



UASLP

Universidad Autónoma
de San Luis Potosí

ISBN: 978-607-9343-83-5



9 786079 343835

FP: 05002515-B