Enfermedades Reumáticas

Actualización SVR

Juan A. Castellano
José A. Román
José C. Rosas

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores incluidos en la publicación. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Schering-Plough, ni los de ninguna de sus afiliadas, por lo que Schering-Plough no asume ninguna responsabilidad derivada de la inclusión de las mismas en dicha publicación.

La medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias médicas, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Los Editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los titulares del copyright del material fuente utilizado por el autor. Si por error u omisión, no se ha citado algún titular, se subsanará en la próxima reimpresión.

Agradecemos a la Sociedad Española de Reumatología (SER) el concedernos el privilegio de incluir en el libro sus Consensos sobre el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la Artritis Reumatoide y Espondiloartropatías, así como el Consenso sobre Fibromialgia y la utilización de algunas fotografías procedentes su Banco de Imágenes.

Enfermedades Reumáticas

Actualización SVR

Juan A. Castellano
José A. Román
José C. Rosas

© Juan Antonio Castellano Cuesta
© José Andrés Román Ivorra
© José Carlos Rosas Gómez de Salazar
© Sociedad Valenciana de Reumatología

Edición:
Sociedad Valenciana de Reumatología
Avda. de la Plata, 20
46013 Valencia

Diseño y maquetación:
SIGNO COMUNICACIÓN®
Gabriel Plaza Gajardo
Alejandro Lázaro Aguilar

Coordinación editorial:
IBÁÑEZ&PLAZA ASOCIADOS S.L.
www.ibanezyplaza.com

Impresión:
Tintas y Papel SL

Depósito Legal:

SECCIÓN A. ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS ARTRITIS DE ORIGEN AUTOINMUNE

1. Artritis Reumatoide. Consenso de la SER sobre terapias biológicas 15
2. Artritis Idiopática Juvenil 25
3. Enfermedad de Still del adulto 49

SECCIÓN B. ESPONDILOARTROPATÍAS

4. Espondiloartropatías. Consenso de la SER sobre terapias biológicas 65
5. Artritis Reactivas 79

SECCIÓN C. ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: CONECTIVOPATÍAS

6. Lupus Eritematoso Sistémico 91
7. Síndrome antifosfolípido 111
8. Síndrome de Sjögren 133
9. Síndrome de Sjögren: Terapia biológica 161
10. Miopatías inflamatorias 169
11. Esclerosis Sistémica 193
12. Fenómeno de Raynaud 235

SECCIÓN D. ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: VASCULITIS

13. Arteritis Temporal y Polimialgia Reumática 251
14. Granulomatosis de Wegener. PAN microscópica 263
15. Enfermedad de Churg-Strauss 277
16. Vasculitis leucocitoclásticas 289
17. Crioglobulinemia 301
18. Enfermedad de Behçet 313

SECCIÓN E. OTRAS ARTROPATÍAS

19. Artropatías microcristalinas 335
20. Artritis Infecciosas 347

SECIÓN F. PATOLOGÍA NO INFLAMATORIA

21. Artrosis 369
22. Fibromialgia: documento de consenso de la SER 387
23. Lumbalgia 403

SECCIÓN G. PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA

24. Osteoporosis 423
25. Enfermedad de Paget 443

SECCIÓN H. FÁRMACOS Y REUMATOLOGÍA

26. Antiinflamatorios no esteroideos 469
27. Fármacos y embarazo en las enfermedades reumáticas 477
28. Protocolos de infusión intravenosa de fármacos 491

"Enfermedades Reumáticas. Actualización SVR", es el primer libro que edita la Sociedad Valenciana de Reumatología.

Nuestro objetivo al llevar adelante este proyecto ha sido doble:

1) Elaborar un documento donde de forma exhaustiva se recoja la información científica sobre una gran parte de la Reumatología.

2) Disponer de un sello de referencia e identidad de nuestra Sociedad científica que represente y en el que se vean reflejados todos los reumatólogos valencianos.

Pensamos que estos objetivos se han cumplido, ya que por una parte hemos conseguido recopilar información que sirva de consulta para reumatólogos y otros especialistas. El contenido de la mayoría de los capítulos nos parece adecuado y permite encontrar respuesta a las preguntas planteadas por el profesional más exigente. Por otra parte, esta obra cuenta con la colaboración de todas las unidades de Reumatología de la Comunidad Valenciana y por tanto, refleja la capacidad de nuestra Sociedad para alcanzar metas que nos representen.

No obstante, teniendo en cuenta la rapidez con la que aparece nueva información científica, pensamos que el compromiso en la aparición de nuevas ediciones debe ser prioritario para dar utilidad y sentido a este gran proyecto.

Los editores estamos convencidos del enorme esfuerzo realizado por todos los autores, y desde aquí queremos agradecer su colaboración. Igualmente mostramos nuestro reconocimiento a todos los que con su apoyo y ayuda han hecho posible la realización de este proyecto.

Ahora sólo queda que este libro pueda ser de ayuda, en su trabajo del día a día, a todos aquellos profesionales que lo consulten, ya sean de la Comunidad Valenciana o de fuera de ella.

Unicamente desde la perspectiva de haber prestado un servicio a la SVR, a los editores nos compensa el esfuerzo dedicado a que este proyecto se haya convertido en realidad.

Los Editores.
Valencia a 18 de abril de 2008

Presentación

El libro que tiene en sus manos surge del esfuerzo divulgativo que realizan habitualmente los especialistas de la Sociedad Valenciana de Reumatología.

A través de las páginas de este "TRATADO DE REUMATOLOGÍA: ACTUALIZACIÓN SVR", el lector interesado en la materia va a poder acercarse, de una forma sistemática y profunda al panorama actual de esta especialidad médica tan dinámica.

En sus páginas, se ha incidido tanto en la vertiente del diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades, como en las estrategias con las que prevenir su aparición y desarrollo.

Hoy en día, las enfermedades reumatológicas, constituyen un grave problema de salud pública, además de una considerable carga financiera para nuestro Sistema sanitario. Su impacto sobre el nivel de utilización de los servicios, así como el coste que comporta su tratamiento, convierten a las dolencias del aparato locomotor en un motivo de constante preocupación, no sólo para el clínico, sino también para las autoridades sanitarias.

Enfermedades como la osteoporosis, la artrosis, la lumbalgia, la fibromialgia o la artritis reumatoide se han convertido en la primera causa de incapacidad en nuestro país, afectando casi a una tercera parte de la población nacional. Esto supone hablar de un 53% de todas las causas de incapacidad laboral total y del 18% de las absolutas.

Desde la perspectiva asistencial, estas enfermedades suponen el 10% de todas las consultas realizadas en Atención primaria, el 10% de las urgencias atendidas en hospitales, y algo más del 15% de las incapacidades laborales transitorias.

Es un panorama, por tanto, preocupante y su evolución vaticina un futuro en el que las discapacidades van a afectar, de forma muy directa, tanto a la salud de las personas de edad avanzada, como a las políticas desplegadas, por los Servicios de salud, en materia hospitalaria, rehabilitadora o de asistencia domiciliaria.

Pero, ¿cómo podemos afrontar esta situación?. La respuesta la vamos a encontrar en la prevención y la atención integral.

A estas alturas parece evidente que el concepto tradicional del enfermo reumático, que tiene que aprender a vivir con su enfermedad, ha quedado obsoleto. No basta ya con la prescripción de medicamentos y el establecimiento de normas de vida e higiene postural. Se trata de estar mucho más cerca del paciente, de realizar seguimientos periódicos de su estado de salud y de ayudarle psicológicamente a afrontar los cambios en su vida.

En línea con todos estos planteamientos, la Consellería de Sanidad lleva años abanderando una serie de planes y programas de salud, que como el de la osteoporosis o el de la atención a la mujer menopáusica, han permitido llegar a un conocimiento más exacto del estado de salud de la población valenciana, y sobre todo ha abierto la posibilidad de establecer pautas o estrategias con las que abordar el futuro con mayor optimismo.

En la Generalitat Valenciana, vamos a estar siempre atentos a las tendencias que marcan la investigación básica y clínica, así como al desarrollo tecnológico en el campo de la biomedicina. Y esto lo hacemos porque somos conscientes de la importancia de apoyar al profesional en su esfuerzo por poner al día su nivel de conocimientos.

A través de estas líneas quiero transmitir a todo el colectivo de especialistas en reumatología el apoyo inequívoco que siempre van a recibir de la institución a la que represento.

Además, quiero aprovechar esta circunstancia para felicitar a los autores de esta monografía y en especial a la Sociedad Valenciana de Reumatología por la magnífica labor divulgativa y formativa que tradicionalmente han realizado. Una labor inestimable que estoy seguro seguirá contribuyendo, de forma muy notoria, a mejorar tanto la calidad global de la atención dispensada en nuestra red asistencial, como la calidad de vida de todos nuestros conciudadanos.

Manuel Cervera
Conseller de Sanidad de
la Comunidad Valenciana

SECCIÓN A
ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS ARTRITIS DE ORIGEN AUTOINMUNE

III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide

Vicente Rodríguez-Valverde, Rafael Cáliz Cáliz, José M. Álvaro-Gracia Álvaro, José L. Marenco de la Fuente, Juan Mulero Mendoza, Jesús Tornero Molina, J.L. Andréu Sánchez, F.J. Ballina García, E. Batlle Gualda, J.D. Cañete Crespillo, J. Carbonell Abelló, L. Carreño Pérez, M. Figueroa Pedrosa, J. Gómez-Reino Carnota, T. González García, A. Laffon Roca, E. Martín Mola, E. Pascual Gómez, R. Sanmartí Sala, J.M. Salazar Vallinas y J. Valverde García
– *Reumatol Clin. 2006;2 Supl 2:S52-9. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma, S. L.*

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una sinovitis crónica que en España afecta al 0,5% de la población adulta[1]. En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo y conduce a la lesión estructural articular, el deterioro funcional, la disminución de la calidad de vida y un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado capacidad para enlentecer o detener la progresión de la AR son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre los que cabe destacar por su eficacia y rapidez de acción el metotrexato (MTX), la sulfasalazina y la leflunomida. En los últimos años, la demostración de que el tratamiento precoz de la AR con FAME ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad para mejorar su pronóstico ha sido uno de los mayores avances terapéuticos[2,3]. Por ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento lo suficientemente intensivo que permita alcanzar los mayores beneficios en el menor tiempo posible constituyen actualmente principios básicos del tratamiento de la AR. Actualmente está bien establecida la eficacia de los agentes biológicos, tanto en AR resistentes a los FAME como en el caso de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), en los pacientes con AR de inicio reciente.

Es evidente que la disponibilidad cada vez mayor de agentes biológicos ha mejorado sensiblemente nuestra capacidad de inducir remisión en muchos pacientes con AR y de modificar significativamente su evolución en otros. No obstante, por su alto coste y la todavía limitada información sobre sus posibles efectos secundarios a largo plazo, es necesario evitar su uso indiscriminado. Por ello es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica de la enfermedad en general. El presente Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) es una actualización del último documento elaborado con los mismos fines en 2004[4]. Estas recomendaciones deben servir de referencia tanto para los reumatólogos como para todos quienes, desde otras posiciones, tengan interés en el tratamiento de la AR.

DOSIS Y PAUTAS RECOMENDADAS DE LOS FAME MÁS RELEVANTES

Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el Panel considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el MTX, la sulfasalazina y la leflunomida. Esta opinión no excluye la utilización de otros FAME, como los antipalúdicos, el aurotiomalato sódico o la ciclosporina, pero no se debe considerar indispensable su uso antes de instaurar la terapia biológica.

Los miembros del Panel recomiendan, por orden alfabético, las siguientes pautas para conseguir el objetivo terapéutico, especificado en un apartado posterior:

Leflunomida

20 mg/día durante 3 meses, sin necesidad de una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los primeros 3 días. En caso de remisión, intolerancia o efectos adversos con esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg diarios.

Metotrexato en escalada rápida de dosis
7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumenta a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumenta a 20 mg. Si tras 2 meses con una dosis de 20 mg semanales (o en caso de intolerancia a 20 mg, la dosis máxima tolerada por el paciente) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, está indicado el cambio de tratamiento. En pacientes con buena tolerancia y respuesta insuficiente, se puede considerar aumentar la dosis hasta 25 mg semanales. En caso de ineficacia con MTX oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de administrarlo por vía subcutánea. Se recomienda añadir suplementos de ácido fólico (5-10 mg semanales).

Sulfasalazina
2 g diarios durante 3 meses.

AGENTES DISPONIBLES EN TERAPIA BIOLÓGICA

Actualmente disponemos de 3 antagonistas del TNF: la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept) y 2 anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab). En estudios controlados los 3 han demostrado una alta eficacia en mejorar los parámetros clínicos de actividad y producen el enlentecimiento o la detención de las lesiones radiográficas en un elevado porcentaje de pacientes con AR rebelde al tratamiento convencional con FAME[5, 7]. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio reciente han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier antagonista del TNF, especialmente si se lo combina con MTX, es capaz de inducir remisión duradera en una proporción de pacientes considerable, así como evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de detener su progresión; a este respecto, son más eficaces que el tratamiento con MTX en escalada rápida de dosis hasta 20 mg semanales en 2 meses[8, 10]. No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. No obstante, se quiere llamar la atención sobre sus diferentes estructura, antigenicidad y mecanismos de acción, por lo que la falta de respuesta a uno de ellos no implica en modo alguno la ineficacia de otro. En este sentido existen datos que demuestran que unos pacientes que no han respondido a un antagonista del TNF pueden responder satisfactoriamente a otro. Por ello, el Panel considera que los 3 antagonistas del TNF son necesarios y no sustituibles entre sí. Aunque el adalimumab y el etanercept se pueden administrar en monoterapia, recientes estudios controlados y a doble ciego con etanercept y adalimumab[8, 10, 11] indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX en dosis altas (15 a 20 mg semanales). Por otra parte, también se recomienda el adalimumab combinado con MTX. Por tanto, la combinación de antagonistas del TNF con MTX en dosis terapéuticas es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia al MTX. Aunque no existen estudios controlados que demuestren que la combinación de un FAME distinto del MTX con antagonistas del TNF mejore su eficacia, en pacientes con intolerancia al MTX en que se pretende completar la respuesta a un antagonista del TNF, es práctica frecuente combinarlo con leflunomida[12] u otro FAME, aunque en un estudio controlado el tratamiento combinado con salazopirina y etanercept no fue más eficaz que el etanercept en monoterapia. Otro agente disponible, el anakinra, la forma humana recombinante del antagonista del receptor de la interleucina (IL) 1, ha demostrado su eficacia frente a placebo tanto en su acción contra los síntomas de la AR como en su progresión radiográfica[13]. Aunque nunca se lo ha comparado en estudios controlados con los antagonistas del TNF, por los datos publicados existe la percepción generalizada de que su eficacia es inferior. Por otra parte, parece interesante resaltar que en la enfermedad de Still tanto del niño como del adulto, en la que a veces la respuesta tanto a FAME como a antagonistas del TNF es insatisfactoria, observaciones no controladas indican una gran eficacia del anakinra[14, 15]. De hecho, muchos clínicos tienen la impresión, no demostrada hasta ahora por la falta de estudios controlados, de que el anakinra sería el agente biológico de elección en pacientes con enfermedad de Still rebelde al MTX.

Existen 2 nuevos agentes en avanzado grado de desarrollo clínico para su indicación en AR: a) el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, específico contra el CD20, molécula expresada en la superficie de las células B, que produce una depleción selectiva de células B de larga duración, y b) el CTLA4-Ig (abatacept), que es una proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a IgG humana, que inhibe la unión del B7 con el CD80, e interfiere así con la llamada segunda señal necesaria para la activación de los linfocitos T. En estudios controlados, ambos agentes han demostrado su eficacia en pacientes con AR rebelde al MTX[16,17], así como en pacientes con AR activa

pese a tratamiento con antagonistas del TNF o en los que se los había suspendido por intolerancia o efectos secundarios[18, 21]. Estos 3 últimos agentes son potencialmente útiles como terapia biológica inicial en pacientes en que esté contraindicado el tratamiento con antagonistas del TNF (enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca).

Actualmente, por su mayor tendencia a producir infecciones graves o la falta de información suficiente al respecto, se desaconseja la combinación de un antagonista del TNF con cualquier otro agente biológico.

EVALUACIÓN CLÍNICA, FUNCIONAL Y RADIOGRÁFICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Los miembros del Panel recomiendan que el conjunto mínimo de parámetros que se debe medir en todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y así poder determinar sobre bases objetivas si se ha conseguido el objetivo terapéutico son: a) el número de articulaciones dolorosas y tumefactas; b) el dolor evaluado por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA); c) una evaluación general de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el paciente, también mediante EVA, y d) los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y concentraciones de proteína C reactiva. Es aconsejable la evaluación de la capacidad funcional mediante el HAQ (Health Assessment Questionnaire) de 20 ítems[18], aunque otros cuestionarios también pueden ser útiles[19], así como realizar una evaluación periódica del daño estructural. A este respecto se recomienda realizar una radiografía de manos y pies, así como de cualquier otra articulación especialmente afectada, cada año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad, o cuando se inicie tratamiento con algún agente biológico. Además de su lectura cualitativa habitual, se recomienda utilizar un método cuantitativo simplificado como el SENS (Simple Erosion Narrowing Score), que evalúa la presencia o ausencia de erosiones en manos y pies[22].

Cada decisión terapéutica debe precederse de una evaluación de la respuesta al tratamiento actual, obtenida preferentemente mediante determinación de los elementos que forman el DAS[28]: número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28 articulaciones), VSG y evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente. En tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico expuesto en el siguiente apartado, las evaluaciones deberán realizarse al menos cada 3 meses. Una vez conseguido dicho objetivo, este intervalo puede ampliarse, pero se recomienda que no sea superior a 6 meses.

Para facilitar en la práctica clínica la evaluación sistematizada de los pacientes con AR y la toma de decisiones terapéuticas siguiendo los criterios estandarizados propuestos, el Panel recomienda establecer clínicas específicas para su tratamiento en las unidades de reumatología.

OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

En ausencia de curación, por ahora utópica en la AR, el objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad, lo que sin duda ahora es posible en una proporción de enfermos importante. En los pacientes en que no se obtiene una remisión, como alternativa se debe aspirar a obtener el mejor control de su actividad posible. Por ello, en ausencia de remisión, el Panel considera que como mínimo la mejoría obtenida debe resultar en una disminución de la actividad inflamatoria suficiente para: a) obtener un alivio sintomático significativo para el paciente; b) preservar su capacidad funcional tanto para sus actividades cotidianas como para mantener la capacidad laboral y su calidad de vida; c) conseguir retrasar o detener la lesión estructural articular, y d) prevenir la comorbilidad y la mortalidad relacionadas con la AR.

Para facilitar las decisiones terapéuticas, los miembros del Panel consideran fundamental establecer un grado máximo permisible de actividad de la AR. Tales grados deben ser cuantitativos, reproducibles y de fácil aplicación en la práctica clínica. En este sentido el Panel acordó que cuando no se consigue la remisión, un objetivo terapéutico razonable es alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS[28] < 3,223 o, en su defecto, un máximo de 5 articulaciones tumefactas y dolorosas (sobre 66 y 68 articulaciones, respectivamente). No obstante el Panel considera que, incluso si se ha alcanzado estos parámetros genéricos de mejoría, no se habría alcanzado el objetivo terapéutico y por tanto está indicado el cambio de tratamiento en pacientes con progresión significativa de las lesiones radiográficas o si existe inflamación persistente, no resuelta con medidas locales, en articulaciones de especial importancia funcional para el paciente. Cuando en la AR se instaure tratamiento con FAME en monoterapia o en combinación, o se inicie terapia biológica, no conseguir el objetivo terapéutico es indicación de cambio de tratamiento.

En su análisis del problema terapéutico que representa la AR, el Panel considera que, del conjunto de enfermos con AR, es aconsejable diferenciar la situación de los pacientes con AR de inicio reciente o que no han sido tratados con FAME de los demás enfermos con AR previamente tratados con estos agentes. Por ello la estrategia terapéutica en estas dos situaciones se expone por separado.

CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Existe evidencia de que cuanto más enérgico y precoz sea el tratamiento, mejores resultados se obtienen[2,3,24,25]. De hecho, la respuesta al tratamiento iniciado a los 3 meses de evolución es muy superior a la obtenida cuando éste se retrasa hasta los 12 meses3. Por tanto, la necesidad de instaurar tratamiento con FAME tan pronto como se ha establecido el diagnóstico clínico de AR, a fin de evitar su progresión, está firmemente establecida. La mayor objeción al tratamiento precoz con FAME es la posibilidad de tratar como AR a pacientes con poliartritis transitoria, pero, en todo caso, una poliartritis que persiste más de 12 o 14 semanas tiene una alta probabilidad de ser persistente. Por ello, aunque no cumplan los criterios de clasificación para AR del American College of Rheumatology, y teniendo en cuenta su alta probabilidad de que se trate de las fases iniciales de una AR, el Panel considera justificado iniciar en estos pacientes tratamiento con FAME.

La terapia modificadora de enfermedad debe ajustarse de forma ágil y con seguimiento estrecho, con el fin de: a) inducir remisión lo más precozmente posible, y b) identificar rápidamente los casos resistentes a la terapia inicial. Existe evidencia de que un seguimiento estrecho y riguroso de la actividad inflamatoria de la enfermedad en sus fases iniciales es capaz de inducir remisión en un elevado porcentaje de pacientes[26,27], con lo que mejora el pronóstico funcional a medio y largo plazo.

Para facilitar el acceso rápido de los enfermos con AR de inicio reciente a un tratamiento correcto, el Panel considera de importancia crucial que las unidades de reumatología establezcan los mecanismos necesarios de comunicación con los centros de salud para agilizar la referencia de los pacientes con artropatías inflamatorias, con el fin de confirmar en su caso el diagnóstico de AR e instaurar tratamiento con FAME lo antes posible. Se considera que se debe remitir lo antes posible al reumatólogo (para que éste los atienda) a los enfermos con un cuadro articular inflamatorio, pero nunca más tarde de 3 meses desde el inicio de los síntomas. Para que las unidades de reumatología puedan atender con la deseable rapidez y eficacia a estos pacientes, el Panel recomienda establecer consultas de artritis precoz en dichas unidades.

INDICACIONES DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE CON FAME

Antes de utilizar la terapia biológica en pacientes con AR, los miembros del Panel consideran necesario instaurar un tratamiento adecuado con FAME. En este sentido, el Panel considera necesario el tratamiento con al menos uno de los FAME más relevantes, según las pautas ya especificadas, bien en monoterapia, bien en combinación, y recomienda por su eficacia especial-mente la utilización de metotrexato en escalada rápida de dosis. Se debe considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en que el tratamiento con al menos uno de los FAME más relevantes no haya conseguido el objetivo terapéutico o se haya tenido que suspenderlo por toxicidad o intolerancia. Dada la evidencia disponible de que los agentes anti-TNF inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FAME en el deterioro radiológico, el Panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un agente anti-TNF en combinación con metotrexato, o en monoterapia en caso de contraindicación a este último, en pacientes con AR de inicio reciente en quienes se sospeche una evolución especialmente agresiva[28].

INDICACIONES DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON FAME

En los pacientes previamente tratados con FAME, antes de iniciar terapia biológica, el Panel considera que se debe comprobar si han sido tratados correctamente de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas en este documento y proceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNF, siempre que sea posible combinado con MTX en dosis terapéuticas.
- Si no ha sido tratado correctamente, se reco-

mienda, antes de considerar el tratamiento con antagonistas del TNF, completar o reiniciar el tratamiento con FAME siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de los pacientes en que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido éste y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo remisión, antes de considerar la terapia con antagonistas del TNF.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES EN TERAPIA CON ANTAGONISTAS DEL TNF

Una vez iniciado el tratamiento con antagonistas del TNF, se debe evaluar la respuesta terapéutica a los 4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene el objetivo terapéutico, se continúa el tratamiento de forma indefinida y se realiza cada 3-6 meses las evaluaciones anteriormente indicadas.

Si a los 4 meses de iniciado el tratamiento no se ha conseguido el objetivo terapéutico o el paciente deja de responder posteriormente, el Panel recomienda:
- Si el antagonista del TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se puede considerar la posibilidad de añadir al tratamiento MTX con escalada rápida de dosis.
- Si el antagonista del TNF está siendo utilizado en combinación con MTX, se puede considerar las siguientes opciones, aunque no hay datos sobre la superioridad de una determinada opción: a) cambiar a otro antagonista del TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble[29,30]; b) si está en tratamiento con infliximab, se puede aumentar la dosis y/o acortar el intervalo de administración[31], y c) cambiar alguno de los agentes en desarrollo, eficaces en una cierta proporción de pacientes con resistencia a los agentes anti-TNF (abatacept, rituximab) o anakinra. Si el paciente lo tolera, es preferible administrar cualquiera de estos 3 agentes conjuntamente con MTX.

Si una vez agotadas las opciones de tratamiento con agentes biológicos no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, pero el paciente y el médico observan una mejoría superior al 20% en la evaluación global de la enfermedad, y dado que ya se han utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el Panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección para ese paciente.

EVALUACIÓN PREVIA Y VIGILANCIA DEL PACIENTE EN TERAPIA ANTI-TNF

Es imprescindible que el médico conozca detalladamente la ficha técnica de los agentes disponibles y se ajuste a sus recomendaciones. Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de terapia biológica, con la información disponible actualmente, el Panel considera que las siguientes recomendaciones son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar tratamiento biológico.

La presencia de una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica. El antecedente de infección en una prótesis articular que no ha sido retirada es una contraindicación para el tratamiento biológico. En estos casos, antes de iniciar terapia biológica se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección, y si está indicado, remplazo protésico. En pacientes con AR en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento, aunque no se han publicado datos específicos al respecto. En cualquier caso, para los antagonistas del TNF se considera suficiente interrumpirlo durante 2-4 semanas antes y después de la intervención.

Se recomienda una especial precaución en pacientes con infección por el virus B de la hepatitis y en tratamiento con bloqueadores del TNF, pues se ha descrito tanto insuficiencia hepática no precedida por anomalías en la función hepática, así como que la reactivación de la infección se puede prevenir con tratamiento antiviral profiláctico[32,33].

En lo que respecta al virus de la hepatitis C y el tratamiento con bloqueadores del TNF, hay comunicaciones que indican que no hay deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral[34], y se ha descrito incluso mejoría en algunos test funcionales[35]. No obstante, es recomendable hacer un seguimiento atento de estos pacientes.

Con los datos disponibles, no se recomienda las vacunas preparadas con virus vivos atenuados. Es recomendable la vacunación antineumocócica y antigripal en los pacientes en tratamiento con agentes biológicos[36], preferentemente antes de iniciarlo[37]. En el caso de la vacuna antigripal, hay que evitar la vacuna con virus atenuado, disponible en algunos países.

Se han descrito infecciones bacterianas graves en pacientes tratados con agentes anti-TNF[38,39], por lo que se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico.

Especial consideración merece el mayor riesgo de tuberculosis, frecuentemente con clínica y localización atípicas, en pacientes tratados con antagonistas del TNF, sobre todo con los anticuerpos monoclonales[40,41]. El Panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento biológico la existencia de tuberculosis activa o contacto reciente con enfermos con tuberculosis, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se debe recoger en la historia clínica los antecedentes de tuberculosis y contactos recientes con pacientes con tuberculosis y realizar una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD). Si el PPD es positivo, considerando como tal en estos pacientes con AR una induración ≥ 5 mm a las 48-72 h, se considera que tiene una infección tuberculosa latente. Si se detectara anergia o una induración < 5 mm, se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (booster), 1-2 semanas después. Si a las 48 72 h del booster la induración es ≥ 5 mm, se considera igualmente que el paciente tiene una infección tuberculosa latente[42,43]. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guerin es imposible saber si un PPD positivo es consecuencia de la vacuna o indicativo de infección tuberculosa latente, se debe seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados.

Se debe instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD positivo, y d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. Además, es preciso hacer una vigilancia mantenida en pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF para prevenir una reactivación o detectar una primoinfección tuberculosa. También es importante instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con tuberculosis activa. Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente y el del tratamiento anti-TNF. Aunque se ha recomendado iniciar el primero 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo menor, sólo de días, o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente.

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente[44] es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6, durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

La efectividad de estas normas para prevenir la reactivación de una infección tuberculosa latente se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de tuberculosis recogidos en BIOBADASER[45] desde la implantación de esta estrategia diagnóstica y terapéutica en 2002. En pacientes con historia de tuberculosis, en los que el clínico tenga constancia de su curación tras un tratamiento correcto, se puede iniciar tratamiento biológico.

También se han descrito otras infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada[46, 48], y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidiomicosis[49,50]. Por ello, el Panel aconseja tener en consideración estas posibilidades diagnósticas en pacientes en terapia biológica con procesos infecciosos, así como, ante el aumento de población inmigrada y en función de su procedencia geográfica, valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

Respecto del embarazo y la lactancia, no parece que las tasas de recién nacidos normales y de abortos difieran de las de la población general[51,52]. Aun así, por ahora se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia, así como suspender el tratamiento con agentes anti-TNF u otra terapia biológica en caso de embarazo. Es recomendable que los pacientes y sus médicos discutan en su caso la planificación de embarazo en relación con el uso de estos agentes. Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNF en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse. Como ya se ha indicado, en estos casos los otros agentes biológicos (anakinra, abatacept y rituximab) son una opción terapéutica interesante. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se debe vigilar atentamente al paciente y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Se han descrito casos de enfermedad desmielinizante con agentes anti-TNF, especialmente con

etanercept[53]; se debería suspenderlos si aparece un cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica, y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

En lo que respecta a la aparición de tumores en pacientes tratados con agentes anti-TNF, no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos más allá de lo esperado en pacientes con artritis reumatoide con un alto grado de actividad. Existen datos discordantes en lo referente a enfermedades linfoproliferativas[54,55], por lo que se debe mantener una vigilancia activa a través del registro a largo plazo de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER). En cualquier caso, siempre que haya sospecha clínica, los pacientes con AR deben ser investigados para evaluar la aparición de enfermedades malignas.

Se han descrito citopenias hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con agentes anti-TNF. No se recomienda su utilización en caso de citopenia. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica.

En pacientes tratados con agentes anti-TNF se han detectado diversos autoanticuerpos, así como cuadros clínicos similares al lupus inducido por fármacos[56,57]. Si aparece clínica de lupus, se recomienda suspenderlos y tratar los síntomas y signos.

En cuanto a la seguridad de rituximab y abatacept, aunque hay una amplia experiencia con rituximab en su indicación aprobada para el linfoma[55], la experiencia con ambos en la artritis reumatoide se limita a la información procedente de los ensayos clínicos.

CONSIDERACIONES FINALES

La AR es una enfermedad grave, pero afortunadamente los recursos terapéuticos disponibles hacen posible inducir remisión en una proporción de pacientes considerable. Incluso cuando no se consigue la remisión, es posible obtener una importante mejoría clínica y, en la mayoría de los casos, enlentecer su evolución. Para optimizar los resultados terapéuticos, el Panel considera de especial importancia que los pacientes con AR tengan la posibilidad de un acceso rápido a tratamiento especializado. Su tratamiento secuencial o en terapia combinada con FAME tiene como objetivo la remisión o al menos el mejor control posible de la enfermedad en el resto de los pacientes. Por ello, la respuesta al tratamiento debe ser evaluada de forma rigurosa y frecuente, con procedimientos estandarizados. No conseguir el objetivo terapéutico tras la instauración de tratamiento correcto con al menos un FAME, especial-mente MTX en escalada rápida de dosis, es indicador de un curso desfavorable y constituye indicación para la terapia biológica, en la actualidad con antagonistas del TNF fundamentalmente.

Pese a que el Panel considera indicado el tratamiento con antagonistas del TNF fundamentalmente en pacientes rebeldes a los FAME, dada la evidencia disponible de que los anti-TNF inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen una mayor eficacia que los FAME sobre el deterioro radiológico, el Panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar directamente el tratamiento con un agente anti-TNF en pacientes con AR de inicio reciente de la que se sospeche una evolución especialmente agresiva.

La SER es consciente de los cambios rápidos que se están produciendo en el tratamiento de la AR, por lo que considera que las presentes recomendaciones son provisionales y se debe continuar revisándolas periódicamente, conforme aparezca más información sobre los actuales agentes biológicos o se disponga de nuevas opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Ann Rheum Dis. 2001;60:1040-5.
2. Lard LR, Visser H, Speyer I, Van der Horst-Bruinsman IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med. 2001;111:446-51.
3. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. Rheumatolology. 2004;43:906-14.
4. Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero JL. Segunda actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Terapia Biológica en la Artritis Reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2004;31:394-401.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleichsmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis recei-

ving methotrexate. N Engl J Med. 1999;340:253-9.
6. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. N Engl J Med. 2000;343:1594-602.
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara ChA, et al. Adalimumab, a fully Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48:35–45.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischman RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;343:1586-93.
9. St.Clair EW, Van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50:3432-43.
10. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study. A multicenter randomized double-blind clinical trial of combination therapy with adalimuumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2004;54:26-37.
11. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum. 2006;54:1063-74.
12. Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:1620-31.
13. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2002;46:614-24.
14. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2005;52:1794-803.
15. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. J Exp Med. 2005;201:1355-9.
16. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004;350:2572-81.
17. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized,placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:2263-71
18. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. J Rheumatol. 2005; 32: 2109-15.
19. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353:1114-23.
20. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ): reliability, validity and transcultural equivalency. J Rheumatol. 1993;20:2116-22.
21. Batlle-Gualda E, Chalmeta Verdejo I. Calidad de vida en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2002; Supl 1:9-21.
22. Van der Heijde DM, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1999;38:941-7.
23. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte BA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Arthritis Rheum. 1995;38:44-8.
24. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology. 2001;40:1211-20.
25. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis (review). Arhritis Rheum. 2003;48:1771-4.
26. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364:263-9.
27. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kersten PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:3381-90.

28. Smolen JS, Van der Heijde DM, St.Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab. Arthritis Rheum. 2006;54:702-10.
29. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, Grisot C, Flory P, Mousnier A, et al. Etanercept - infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF. alpha. Presse Med. 2002;31:1836-9.
30. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004;31:1098-102.
31. Vollenhoven RF, Gullstrom E, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: Data from the Stockholm TNF registry. Arthritis Rheum. 2001;44 Suppl:S82.
32. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. J Rheumatol. 2004;31:107-9.
33. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut. 2004;53:1363-5.
34. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis. 2003;62:1078-82.
35. Zein NN. Etanercept Study Group Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2005;42:315-22.
36. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum. 2003;48:3013-22.
37. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:283-8.
38. Carmona L, Gómez Reino J, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Informe de la situación a 14 Enero 2005. Reumatol Clin. 2005;1:95-111.
39. Listín J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005;52:3403-12.
40. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabil-Levens E, Kasznica J, Schwiterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.
41. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Rodriguez-Valverde V, Martin-Mola E, Moreno C, et al, on behalf of the BIOBADASER Group. An active surveillance of rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors indicates significant tuberculosis risk increase. Arthritis Rheum. 2003;48:2122-7.
42. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc). 1992;98:24-31.
43. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38:441-51.
44. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S22147 (update 2001; 164: 1319-1320.)
45. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005;52:1766-72.
46. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis. 2004;38:1261-5.
47. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor •-neutralizing agents. Arthritis Rheum. 2003;48:319-24.
48. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. N Eng J Med. 2001;344:1099-100.
49. Lee JH, Slifman NR, Gherson SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor nerosis factor • antagonists infliximab and etanercept. Arthritis Rheum. 2002;46:2565-70.
50. Bergstrom L, Yocum DE, Tesser J, Miller M, Lisse JR, Gluck O. Coccidiomycosis (valley fever) occurring during infliximab therapy. Arthritis Rheum. 2002;46 Suppl 9:S169.
51. Joven BE, Garcia Gonzalez AJ, Ruiz T, Moreno E. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy. Experience in Spain. Arthritis Rheum. 2005;49 Suppl 9:S884.
52. Antoni CE, Furst DE, Manger B, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. Artrhitis Rheum. 2001;44 Suppl:S152.
53. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ,

Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor a therapy for infflammatory arthritides. Arthritis Rheum. 2001;44:2862-9.
54. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum. 2004;50:1740-51.
55. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis. 2005;64:699-703.
56. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann Rheum Dis. 2004;63:1538-43.
57. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). Cancer Treat Rev. 2005;31:456-73.

Artritis idiopática juvenil

I. Calvo Penadés. Unidad Reumatología Pediátrica.
Hospital Universitari La Fe. Valencia.

CONCEPTO

Con el nombre de artritis idiopática juvenil (AIJ) se incluye un grupo heterogéneo de artritis idiopáticas que se presentan en la edad pediátrica, por lo tanto no se trata de una enfermedad única sino de un grupo de varias entidades clínicas, con características propias que les hace diferentes entre si y además presentan peculiaridades especiales que le diferencian de la artritis reumatoide del adulto (AR). La artritis como manifestación clínica más frecuente junto con un mayor o menor componente sistémico y la presentación de otros síntomas como exantema, uveítis y serositis, nos permitirá identificar distintas formas de expresión clínica, permitiendo el diagnóstico y clasificación. En ocasiones esta enfermedad cursa con manifestaciones clínicas más inespecíficas por lo que se precisará un seguimiento del paciente, para ir acumulando datos clínicos y biológicos suficientes que nos permitan identificar la forma clínica.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Es difícil tener un conocimiento exacto de la incidencia y prevalencia de la AIJ debido a la gran heterogeneidad de esta enfermedad al comparar distintos estudios. Por una parte debido a que no todos los estudios han seguido la misma metodología, utilizando distintos criterios (EULAR, ACR y otros). Por otra, las características de los pacientes incluidos respecto a la edad, es también causa de confusión, ya que hay estudios en los que se incluyen pacientes con un límite de edad máximo de edad distinta, desde 12 a18. Basándonos en resultados de estudios europeos y americanos que utilizan métodos similares con poblaciones y procedimientos de identificación bien definidos, los valores de incidencia de la AIJ es de 10 a 20 por cada 100.000 niños en un año. En un estudio realizado en Finlandia[1], la incidencia mínima fue de 18,2 pacientes por cada 100.000 niños, en Suecia 11/100.00[2], en Minesota 13,9/100.000[3], y en un estudio reciente de los países nórdicos, aplicando los criterios de Durban, se encuentra una incidencia de 15/100.000 niños[4].

Respecto a prevalencia los resultados de los estudios son muy variables, desde 86 pacientes por cada 100.000 niños en el estudio sueco[3], 84 por cada 100.000 en Minesota[4], a las estimaciones más altas de 148 casos por cada 100.000 niños en un estudio Noruego[5].

Aunque puede aparecer a cualquier edad, considerando la enfermedad en su conjunto, la edad de inicio suele ser bastante temprana de 1 a 3 años, manteniendo una distribución bimodal con un pico a los 2 años y otro entre los 8 y 10 años. En cuanto al predominio de sexos, en la mayoría de los estudios sobre población caucásica se encuentra una prevalencia femenina de 2-3/1, a diferencia de los varones en el que no se detectan picos tan claramente definidos, aunque en algunas series, se presentan también prevalencias en edades tempranas y un aumento hacía los 9 años, que correspondería a la edad de inicio de las espondiloartropatias[6].

También hay que considerar las características genéticas de los distintos grupos poblacionales que puedan influir en los resultados de los estudios epidemiológicos. Estudios de AIJ en indios canadienses comparados con pacientes caucásicos atendidos en los mismos hospitales, detectaron un predominio respecto a la presencia del FR y el HLA-B27 y de formas poliarticulares en los indios respecto a los caucásicos[7].

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Pese a las numerosas investigaciones realizadas y a un mayor conocimiento de sus mecanismos patogénicos, su etiología sigue siendo desconocida. La AIJ puede no ser una enfermedad aislada, sino un síndrome de diferentes causas en el que pueden desempeñar un papel tanto una inmunorregulación anormal como la producción de citoquinas.

Los conocimientos sobre el proceso inflamatorio en la AIJ no difieren de los de otras enfermedades inflamatorias articulares. A nivel molecular, los elementos básicos implicados, son las moléculas del sistema HLA, el receptor de las células T y el antígeno presentado. Las moléculas del sistema HLA, participan en la elaboración del antígeno, forman un complejo con el mismo, lo trasportan hasta la superficie celular y lo presentan en la misma. Los

antígenos así presentados son reconocidos por determinados linfocitos T, con receptores específicos para estos complejos Ag-HLA, al reconocerlos se activan e inician la puesta en marcha de los mediadores de la inflamación y el reclutamiento de otras células como macrófagos y linfocitos B.

La liberación de citoquinas proinflamatorias por macrófagos, se inicia tras el contacto con linfocitos T activados, que las vías de activación que conducen a la producción de TNF-α dependen del estímulo activador de la célula T, y que los mecanismos de destrucción tisular son mantenidos por vínculos proinflamatorios.

Aunque la patogénesis de la AIJ se ha centrado durante mucho tiempo en el papel de los linfocitos T, nuevas evidencias en los últimos años indican que parte de la patogénesis pueda estar mediada por los linfocitos B. Éstos, tienen un papel importante en la regulación del sistema inmune, pues además de producir anticuerpos, como el factor reumatoide, son células presentadoras de antígenos que interactúan con otras células mononucleares y contribuyen directamente en las vías inflamatorias.

La AIJ en su forma sistémica será la representación más inflamatoria, con niveles muy elevados de moléculas proinflamatorias principalmente IL-1 e IL-6. Investigaciones recientes dirigidas a conocer las variaciones genéticas en los genes de las citoquinas, demuestran mediante técnicas de microarrays de más de 800 transcriptores génicos hiperexpresados en las células mononucleares de los pacientes con AIJ sistémica, la presencia de IL-1b, IL-1R2, las quemoquinas CXCL1, CCR y el receptor del complemento C1q son las más significativas[8,9]. Otros trabajos, demuestran los niveles elevados de IL-6, en cantidades que sobrepasan en más de 20 veces al rango de la normalidad y el papel de los complejos IL6- sIL6R en la patogénesis de esta enfermedad. Atribuyéndoseles no solo la presencia de fiebre sino además la elevación de los reactantes de fase aguda la anemia, la trombocitosis, la presencia de osteoporosis y el retraso del crecimiento[10,11,12] Ambas constituyen en el momento actual las moléculas dianas en el tratamiento biológico de esta forma de AIJ.

CLASIFICACIÓN

Durante décadas para hablar de artritis crónicas en la infancia se han utilizado las denominaciones europeas y americana: ACJ y ARJ, terminología diferente y una clasificación que aunque aproximada era distinta, lo que dificultaba notablemente la homogeneidad de resultados de los estudios que se realizaban sobre la enfermedad (Tabla 1). Ambas definen los subtipos en función de las características clínicas durante los seis primeros meses de evolución, se diferencian entre ellas en la inclusión de la Espondilitis anquilosante y la Artritis psoriásica en EULAR (European League Against Rheumatism) y no por ACR (American College of Rheumatology), así como en la denominación de Artritis Reumatoide Juvenil a la forma Poliarticular FR positivo por parte de EULAR[13,14].

Criterios de clasificación

La propuesta de clasificación disponible en este momento es la consecuencia final de un proceso en el que cada paso se ha apoyado en el anterior, corrigiendo errores o las deficiencias que los autores han ido detectando en su aplicación clínica. Con el objetivo de unificar los criterios europeos y americanos, el Comité de Reumatología de la Liga Internacional con el Reumatismo (ILAR), en Santiago de Chile en 1994, que posteriormente sufrió revisiones, la de Durban en 1997 y la última en Edmonton en 2001, se llegó al consenso para la denominación de la enfermedad como

Tabla 1: ***Criterios de diagnóstico y clasificación de ACR y EULAR***

	Artritis Reumatoide Juvenil (ACR)	**Artritis Crónica Juvenil (EULAR)**
Edad de inicio	Menos de 16 años	Menos de 16 años
Duración de la enfermedad	Más de 6 semanas	Más de 3 meses
Presencia de artritis	Sí	Sí
Subtipos clínicos tras 6 meses de evolución	Oligoarticular (< 5 artc.) Poliarticular (> 4 artc.) Sistémica	Oligoarticular (< 5 artc.) Poliarticular (> 4 artc.) Sistémica
Exclusión de otras enfermedades	Sí	Sí

artritis idiopática juvenil[15-17]. Definiéndose los criterios para el diagnóstico de la enfermedad, que engloban todas las artritis que comiencen antes de los 16 años de edad, que persistan durante al menos seis semanas, considerándose este periodo de tiempo suficiente para realizar un diagnóstico diferencial y que el diagnóstico precoz de la enfermedad permitiera un tratamiento temprano de la misma y por último la exclusión de otras causas conocidas de artritis, esta última tiene gran relevancia en la practica clínica diaria, ya que no todo paciente juvenil con artritis, puede diagnosticarse de AIJ (Tabla 2).

El objetivo de estos criterios es tratar de delimitar las distintas formas de expresión clínica que engloba la denominación de AIJ, las formas clínicas o las actualmente denominadas categorías clínicas, especificándose los siguientes términos: Definición de la forma clínica, enumeración de los descriptores, exclusiones específicas y genéricas y definición de los términos utilizados en los criterios. De esta forma, se considera que pueden identificarse siete formas clínicas: sistémica (definida y probable), poliarticular FR positivo, poliarticular FR negativo, oligoartritis persistente, oligoartritis extendida, artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica y otras artritis (actualmente indiferenciadas), (Tabla 3).

Para establecer el diagnóstico de AIJ serán necesarias las 6 semanas de evolución, y la clasificación de la forma clínica, se realizará a los 6 meses de evolución de la enfermedad, en base a los criterios definidos anteriormente, mientras la artritis permanecerá sin clasificar, tal como se especificaba en los criterios de EULAR y ACR.

FORMAS CLÍNICAS DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Artritis sistémica

Definición

La AIJ sistémica se define como la artritis que afecta a una o más articulaciones, que se acompaña o viene precedida de fiebre de, al menos, dos semanas de duración (siendo necesario que se haya documentado que es diaria por lo menos durante tres días), junto con uno o más de los síntomas /signos siguientes:

1) Exantema eritematoso, evanescente y no fijo

2) Linfadenopatía generalizada (dos o más grupos ganglionares)

3) Hepatomegalia y/o esplenomegalia

4) Serositis

Los criterios de exclusión incluyen: la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; artritis que comienza después de los 6 años en un varón HLA B27 positivo; el diagnóstico de una artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior

Tabla 2: ***Exclusiones en el diagnóstico de la AIJ***

Artritis infecciosa
- Bacterianas (Tuberculosis, brucella)
- Virales
- Micóticas
- Enfermedad de Lyme

Artritis reactivas
- Salmonella
- Yersinia enterocolítica
- Clamydia
- Campylobacter
- Fiebre Reumática y artritis post-estreptocócica

Enfermedades hematológicas
- Leucemia
- Linfoma
- Hemofilia
- Drepanocitosis

Enfermedades neoplásicas
- Histiocititosis
- Neuroblastoma

Enfermedades del tejido conectivo
- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis
- Esclerodermia y síndromes asociados
- Enfermedad Mixta del tejido conectivo
- Enfermedad de Sjögren
- PAN
- Enfermedad de Kawasaki
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad Behçet

Trastornos osteoarticulares no inflamatorios
- Epifisiolisis
- Osteocondrosis
- Distrofia simpático refleja
- Traumatismos

Enfermedades metabólicas
- Mucopolisacaridosis
- Artropatía diabética

Otras
- Sarcoidosis
- Síndromes de fiebre periódica
- Enfermedad de Castelman
- Urticaria vasculitis

Tabla 3: ***Comparación entre las clasificaciones de Santiago, Durban y Edmonton***

Santiago	Durban	Edmonton
Sistémico Definido Probable	Sistémico	Sistémico
Oligoartritis	Oligoartritis Persistente Extendida	Oligoartritis Persistente Extendida
Oligoartritis extendida		
Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo	Poliartritis FR negativo
Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo	Poliartritis FR positivo
Artritis Psoriásica	Artritis Psoriásica	Artritis Psoriásica
Artritis relacionada con entesitis	Artritis relacionada con entesitis	Artritis relacionada con entesitis
	Otras artritis	Artritis indiferenciadas

aguda, en el paciente o en un familiar de primer grado; la presencia de factor reumatoide (IgM) en, al menos, dos ocasiones separadas por tres meses[17].

Los pacientes con AIJ sistémica constituyen aproximadamente un 10 por ciento de la totalidad de niños afectos de AIJ. Sin embargo, es en este grupo donde se encuentran los pacientes más graves, tanto por su afectación articular, como por las complicaciones debidas a una actividad inflamatoria persistente (retraso del crecimiento, osteoporosis severa, amiloidosis entre otras). El estudio de la patogenia de esta forma especial de AIJ ha recibido una especial atención en los últimos años por parte de distintos grupos de investigación. Los hallazgos en este campo han permitido diseñar de una forma más racional la estrategia terapéutica; de aquí que le dediquemos, aún dentro de un curso eminentemente práctico, un apartado especial.

Clínica articular de la forma sistémica

La presencia de artritis es necesaria para poder realizar el diagnóstico de AIJ sistémica. La artritis puede afectar a una o más articulaciones a la vez que comienzan los síntomas sistémicos, o bien, seguir a éstos en semanas o meses. Estos casos son los que presentan cierta dificultad diagnóstica: la fiebre puede estar presente mucho tiempo antes de que aparezca la primera manifestación articular.

Aunque inicialmente se afecten pocas articulaciones, el curso tiende a ser con más frecuencia poliarticular. Es una experiencia común en Reumatología Pediátrica el que los pacientes con artritis más agresivas y destructivas, que conllevan una mayor discapacidad, se encuentren precisamente en el grupo de la AIJ sistémica, constituyendo sólo un 10-15%.

Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son rodillas, muñecas y tobillos. De igual forma, la afectación de la columna cervical con inflamación de las articulaciones interfacetarias, y la afectación de caderas son muy características. La columna cervical aparece inicialmente especialmente rígida a consecuencia de la inflamación, hasta que, en su evolución natural, todas las apófisis espinosas se fusionan formando un bloque, pasando de la rigidez a la anquilosis. La afectación de las caderas tiende a ser bilateral y con frecuencia rápidamente destructiva. La articulación subastragalina, los codos y los hombros se afectan más tardíamente. En las formas de afectación difusa podemos ver como se afectan las pequeñas articulaciones de las manos: MCF e IFP, respetando generalmente las IFD, lo cual da a los dedos un aspecto fusiforme.

Habitualmente, al comienzo de la enfermedad, las radiografías muestran sólo un grado moderado de osteopenia y aumento de las partes blandas. A lo largo de la evolución, las líneas interarticulares se hacen más finas, comienzan los fenómenos erosivos a ambos lados de la articulación, y finalmente se produce la desaparición total de la misma con fusión de las dos facetas que la integran. En los pacientes muy evolucionados podemos ver todavía estos cambios, aunque cada vez, gracias a los nuevos tratamientos, son menos las articulaciones que llegan al estadio final de anquilosis.

Manifestaciones extra-articulares frecuentes de la artritis sistémica

a) Fiebre

Aunque durante semanas puede no adquirir el patrón característico, acaba siendo siempre una fiebre en picos, de hasta 39-40ºC, con uno o dos picos diarios y que no responde al tratamiento antitérmico. De forma también característica, el dolor de las articulaciones, la postración y la irritabilidad que forman parte del cuadro clínico se incrementan mucho durante el pico febril, y la temperatura, desciende a valores normales o por debajo de lo normal (34,5º-35ºC) en los períodos intercrisis. Constatar el patrón de fiebre es esencial para el diagnóstico, de tal forma que, en la práctica habitual, es uno de los motivos de hospitalización de estos niños.

b) El exantema

Suele presentarse como maculo-papular típico, de predominio en tronco, raíz de extremidades y flexuras, más intenso en las zonas de presión (fenómeno de Koebner). Puede afectar cara, palmas y plantas. Está formado por máculas de 3-5 mm de tamaño, con frecuencia rodeadas de un halo más pálido. Pueden ser coalescentes, dando lugar a áreas grandes eritematosas. Característicamente aparece y desaparece con la fiebre, sin dejar lesión residual. Sólamente es pruriginoso en un 5% de los casos. Si bien el carácter evanescente se toma como una regla, en el niño con enfermedad establecida, de meses, años de evolución, puede hacerse permanente en determinadas zonas (por ejemplo, en cara interna de los muslos, una zona muy frecuentemente afectada).

c) Linfadenopatía

La presencia de adenopatías generalizadas (en más de dos grupos ganglionares) se encuentra en un 70% de los pacientes. Los ganglios están aumentados de tamaño, pero son indoloros, desplazables sobre los planos más profundos, como ocurre en la mayor parte de los procesos infecciosos e inflamatorios de los niños.

Además de encontrar ganglios periféricos, mediante ecografía abdominal o TAC podemos poner de manifiesto la existencia de nódulos para-aórticos, retroperitoneales. La afectación de los ganglios mesentéricos puede ser la causa de dolor abdominal.

En el estudio anatomopatológico, estas adenopatías muestran cambios reactivos inespecíficos, con conservación de la estructura general del ganglio.

d) Hepato/esplenomegalia

Puede verse hasta en un 50% de los casos. El hígado, generalmente no es doloroso a la palpación, y el dolor abdominal secundario a la distensión de la cápsula de Glison es poco frecuente. Puede haber elevación fluctuante de las transaminasas y hay que tener en cuenta la hepatotoxicidad de muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento, además de la actividad de la enfermedad.

e) Pericarditis

Es la forma más frecuente de afectación de serosas en la AIJ sistémica. La aparición de derrame pericárdico puede verse mediante ecocardiografía durante las fases activas de la enfermedad, sin que el niño presente síntomas. Aún así, algunos niños, refieren disnea, dolor precordial que puede reflejarse en la espalda, hombro o cuello. La pericarditis puede preceder a los brotes de artritis y volver a presentarse con la aparición de éstos; La presencia de taponamiento no es frecuente aunque posible, y aún menos frecuente la existencia de una pericarditis crónica constrictiva.

Manifestaciones extra-articulares menos frecuentes de la artritis sistémica

Haremos referencia, dentro de su escasa frecuencia, a aquellas especialmente relevantes por la gravedad que comportan.

a) Serositis: Pleuritis y peritonitis

La aparición de pleuritis asociada a la pericarditis no es rara, presentándose, a veces, grandes derrames pleurales. La inflamación del peritoneo, da lugar a una peritonitis estéril, pero que causa un intenso, difuso dolor abdominal.

b) Síndrome de activación macrofágica

El síndrome de activación macrofágica (SAM), es una complicación grave, potencialmente mortal, de las enfermedades inflamatorias del niño, sobre todo de la AIJ sistémica. Se caracteriza por la presencia de pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y síntomas neurológicos (obnubilación, convulsiones, coma). Su causa es la activación y proliferación incontrolada de linfocitos T y macrófagos, llevando a una producción masiva de citoquinas pro-inflamatorias.

La presentación clínica es aguda o hiperaguda, con presentación de fiebre alta, no controlable con antitérmicos, se acompaña con frecuencia de síntomas relacionados con afectación del SNC: desorientación, adormecimiento, irritabilidad, cefalea o, si progresa el síndrome convulsiones y

coma. En los niños con AIJ sistémica, el comienzo puede simular una sepsis o un brote de su enfermedad, pero característicamente la artritis está ausente y la fiebre no sigue el patrón habitual en picos con períodos de normo/hipotermia. También es frecuente la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y linfoadenopatias, exantema maculopapular y facilidad para los hematomas y sangrados.

En los datos analíticos encontramos un descenso importante de las tres series sanguíneas, leucocitos, hemoglobina y plaquetas. Elevación de las transaminasas, triglicéridos y LDH, en ocasiones asocia una hiperbilirrubinemia y una disminución de la albúmina. Se desarrolla una coagulopatia en las primeras horas de evolución, con alargamiento del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina, con una hipofribinogenemia y déficit de los factores de coagulación, junto con una elevación de los productos de degradación de la fibrina y dímero-D. Una caída rápida de la VSG es otro dato característico, al igual que la elevación de la ferritina que puede llegar hasta 10.000 ug/l. La confirmación diagnóstica se consigue mediante la confirmación de hemofagocitosis por parte de los macrófagos en la médula ósea, hígado, ganglios o bazo.

En ocasiones el diagnóstico es dificultoso, ya que la fiebre es una de los síntomas a su vez de la AIJS, es típico también la leucocitosis y trombocitosis, por lo que cuando se desarrolla el SAM, no siempre se alcanza una pancitopenia clásica, y no siempre la hemofagocitosis patognomónica es encontrada, por lo que vale la pena tener en cuenta la propuesta de Ravelli y cols, que propone unos criterios preliminares[18].

c) Amiloidosis

Constituye una de las complicaciones más severas, a largo plazo, de la AIJ y más particularmente de la forma sistémica. En esta forma de amiloidosis, la mayor parte del depósito amiloide está constituida por proteína AA, cuyo precursor SAA (serum amyloid A) se comporta como uno de los reactantes de fase aguda. La frecuencia de aparición de esta complicación varía según sea la población estudiada, desde ser inferior al 1% en la población caucásica de Norte América, hasta un 16% en la población turca. No parece haber correlación entre la edad de diagnóstico de la AIJ o los años de evolución de la misma con el desarrollo de amiloidosis secundaria.

Las características clínicas de esta amiloidosis secundaria no difieren de las del adulto, siendo los órganos más severamente afectados el riñón y el tracto gastrointestinal, y realizando el diagnóstico mediante la tinción de Rojo Congo de la mucosa rectal.

El primer tratamiento de la amiloidosis es suprimir la actividad inflamatoria de la enfermedad de base (AIJ sistémica). Gracias a las nuevas terapias hoy disponibles, se ha reducido considerablemente el número de pacientes que mantienen una actividad inflamatoria grave durante períodos prolongados de tiempo[6].

Datos de laboratorio de la artritis sistémica

No existen datos de laboratorio diagnósticos o patognomónicos de la AIJ sistémica; sin embargo, es la forma de AIJ, en donde vamos a encontrar un aumento más marcado de los reactantes de fase aguda y un perfil hematológico que traduce un proceso inflamatorio activo.

a) Anemia

Se da en prácticamente todos los casos, salvo que la enfermedad tenga muy poca repercusión sistémica. Como en otras enfermedades inflamatorias, se trata de una anemia multifactorial resultado de una eritropoyesis ineficaz por una mala utilización del hierro, y que puede verse agravado por un déficit de hierro real por un aporte nutricional deficiente o por pérdidas a través del tracto gastrointestinal. La eritropoiesis ineficaz puede atribuirse, en gran parte, como veremos en el capítulo siguiente, a la acción de IL-6, especialmente elevada en este tipo de AIJ. Los niveles de ferritina, no nos sirven en este caso para diferenciar una anemia por déficit de hierro de la anemia por error en su utilización, ya que, como reactante de fase aguda, la vamos a encontrar elevada la mayor parte de las veces.

b) Leucocitosis y neutrofilia

Puede alcanzar cifras altas, de hasta $75x10^9$ si bien el rango más habitual es entre 20.000-30.000 leucocitos.

c) Trombocitosis

Es el rasgo más prominente, con cifras plaquetares que oscilan entre 500.000 y 800.000 plaquetas (en algunos casos más de 1.000.000 plaquetas/ml). La presencia de leucopenia es posible, pero siempre debe alertar sobre otro posible diagnóstico.

d) Marcadores inespecíficos de inflamación

Están elevados de forma característica: VSG, PCR, factores del complemento, ferritina, IgG.

Oligoartritis

Definición

Presencia de artritis que afecta a un número no mayor de cuatro articulaciones, de 1 a 4 durante los 6 primeros meses de la enfermedad. En esta forma se distinguen dos subcategorías:

a) Oligoartritis persistente: Afecta como máxima a 4 articulaciones durante toda la evolución de la enfermedad.
b) Oligoartritis extendida: afecta a un total de 5 o más articulaciones tras los 6 meses de evolución de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta las exclusiones:

- Psoriasis o historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado.
- Artritis en un paciente varón con HLA-B27 positivo y comienzo de artritis después de los 6 años de edad.
- Espondilitis anquilosante, artritis-entesitis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis anterior aguda, síndrome de Reiter, historia familiar en primer grado de una de estas formas.
- Presencia de Factor reumatoide positivo.
- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Estudios epidemiológicos de diversos tipos indican que la proporción de casos de AIJ con la forma de inicio oligoarticular es la más frecuente. Con respecto a la incidencia, el porcentaje del total registrado como AIJ por 100.000 niños en diferentes periodos se encuentra entre 48% (Francia) y el 76% (Finlandia). Las cifras de prevalencia oscilan en clínicas especializadas entre un 35 a un 75%. La amplitud de estos intervalos parece revelar la importancia del consenso en los criterios de clasificación, al igual que el considerar las diferencias geográficas. Debidas a particularidades ambientales y raciales. Respecto a la distribución del sexo dos tercios son niñas y el pico de la distribución por edades está entre los 1 y 3 años.

Manifestaciones articulares

Las articulaciones que mayormente se afectan son las extremidades inferiores, principalmente la rodilla y en menor proporción los tobillos. Con menor frecuencia se afectan las articulaciones de los pies o de las extremidades superiores. En casos con 2 a 4 articulaciones afectas la distribución suele ser unilateral o asimétrica.

Formas evolutivas de la oligoartritis

a) Oligoartritis persistente

Puede presentarse como primera manifestación, o bien con la aparición de un brote que puede presentarse varios años después del debut, manteniendo un curso oligoarticular o bien con persistencia de brotes repetidos de una misma articulación a los largo de los años con refractariedad al tratamiento, en este último caso presentará una repercusión funcional de la articulación afecta. En estudios de pronóstico el 41% de pacientes de inicio oligoarticular a los 10 años del debut todavía presentaban una artritis activa.

En un estudio de 207 pacientes con AIJ de inicio oligoarticular comprueban que la afectación de la rodilla no esta relacionada con mal pronóstico, mientras que la presencia de 2-4 articulaciones afectas desde el debut, esta considerado como factor predictivo a una evolución a poliarticular[19].

b) Oligoartritis extendida

Supone según distintos estudios entre un 46% a un 55% respectivamente. Este subgrupo presenta grandes similitudes con las formas poliarticulares y sistémicas, con un alto porcentaje de erosiones articulares y menor porcentaje de afectación de uveítis respecto a la oligoarticular persistente.

Un análisis longitudinal del curso de la AIJ de inicio oligoarticular en los primeros seis años, asocia un alto porcentaje de complicaciones articulares y oculares (50% extensión, 30% erosión y un 40% uveítis)[20].

Manifestaciones extra-articulares frecuentes

a) Uveítis anterior o iridociclitis

Es considerada como la manifestación extraarticular más importante en la AIJ oligoarticular. Se presenta con una frecuencia aproximada entre un 15-20% respecto al 5% en la forma poliarticular.

Habitualmente la artritis precede al desarrollo de la uveítis, ésta suele aparecer entre los 5 y 7 años siguientes del inicio de la enfermedad articular, aunque por lo general, el máximo riesgo de parición de uveítis tiene lugar en los 2 años siguientes a la aparición de la artritis. En un 6% de los casos, la uveítis puede preceder a la de la artritis y en raras ocasiones, aparece en ausencia de artritis al cabo de largo periodo de seguimiento, dificultándose el diagnóstico en estas formas de presentación. A pesar de ello los niños con AIJ siguen expuestos a presentar uveítis hasta la edad adulta, así existen aportaciones de uveítis diagnosticadas más de 20 años después de la aparición de la artritis. La uveítis no suele tener un curso paralelo a la actividad articular, es más común que la evolución sea independiente. La afectación ocular es bilateral en el 70-80% de los casos, así pacientes con afectación unilateral, pueden desarrollar después del primer año de evolución una afectación bilateral.

Es importante hacer mención a la importancia de los ANA como marcador serológico y el papel del antígeno de histocompatibilidad. Estudios recientes han encontrado que el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DR5, y en especial el HLA DRB1*1104 y el DR8 son un factor de riesgo y el HLA DR1 es considerado como un factor protector.

La inflamación ocular en la mayoría de los pacientes es sintomática, pero en ocasiones se puede presentar sin sintomatología acompañante, es por ello que con frecuencia es difícil determinar el momento exacto de presentación, ello resalta la necesidad de la exploración del oftalmólogo con lámpara de hendidura y la aplicación de un protocolo en el seguimiento (Tabla 4)[21].

Poliartritis

Definición

a) Poliartritis FR negativo

Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La prueba del FR es negativa.

b) Poliartritis FR positivo

Artritis que afecta a 5 o más articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad. La prueba del FR es positiva, al menos con 3 meses de diferencia entre ellos, durante los 6 meses de inicio de la enfermedad.

Exclusiones:

- Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en familiar de primer grado.
- Artritis de comienzo después de los 6 años en varón HLA-B27 positivo.
- Espondilitis anquilosante, artritis asociada a entesitis, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda, o historia de una de estas enfermedades en el paciente o en familiar de primer grado.
- Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

La poliartritis representa el 30% aproximadamente de todas las AIJ, correspondiendo el 10% a la forma FR (+) y el 20% a la forma FR (-). La enfermedad afecta a las niñas con una relación 3:1 respecto a los niños. La edad de comienzo sigue un patrón bifásico, con un pico temprano entre el primer y cuarto año de vida y otro pico tardío, que comienza alrededor de los 14 años, considerado como el equivalente en la infancia de la Artritis Reumatoide del adulto y un tercer pico comienza entre los 6 y 9 años de edad, con características clínicas indeterminadas.

Marcadores inmunogenéticos

El FR es el principal marcador inmunogenético de esta enfermedad. La presencia de los ANA positivo, se observa en el 40%-50% de los pacientes, casi siempre niñas, con edad de comienzo de la enfermedad antes de los 6 años y pertenecientes a las formas FR (-).

Los genes de clase II, HLA-DR1 y HLA-DR4 se asocia con la AIJ poliarticular, en concreto el HLA DR4 (DRB1*0401) tiene una fuerte asociación con la forma poliarticular FR (+). Estos datos junto la relación recientemente conocida entre la positividad de los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y la AIJ poliarticular FR (+), refuerza la hipótesis que esta forma clínica es idéntica a la AR del adulto[22,23].

Manifestaciones clínicas articulares

a) Poliartritis FR positivo

El patrón articular es simétrico afectándose las grandes articulaciones, rodillas, muñecas, codos y tobillos y las pequeñas articulaciones de manos y pies. Es característica en las fases iniciales la presencia de sinovitis dorsal de los carpos junto con sinovitis de los extensores de las manos. La IFP del primer dedo

Tabla 4: ***Monitorización de la uveítis (Guía para la detección de uveítis en los pacientes con AIJ)***

RIESGO	TIPO	ANA	EDAD DEBUT	DURACIÓN DE LA AIJ
Alto	Oligo o poli	+	< 6 años	< 4 años
Moderado	Oligo o poli	+	< 6 años	> 4 años
Bajo	Oligo o poli	+	< 6 años	> 7 años
Moderado	Oligo o poli	+	> 6 años	< 4 años
Bajo	Oligo o poli	+	> 6 años	> 4 años
Moderado	Oligo o poli	-	< 6 años	< 4 años
Bajo	Oligo o poli	-	> 6 años	No aplicable

Exámenes oftalmológicos en Niños con Artritis Idiopática Juvenil [21]

- Riesgo Alto: control cada 3-4 meses
- Riesgo Moderado: control cada 6 meses
- Riesgo Bajo: control cada 12 meses

y las MCF e IFP del segundo y tercer dedos se afectan frecuentemente en relación al resto de MCF e IFP. También la artritis de tobillo y tenosinovitis de uno o más dedos es frecuente al inicio de los síntomas. La artritis de cadera, si se presenta precozmente, es considerada marcador pronóstico. La columna cervical y las témporo-mandibular se afectan precozmente.

b) Poliartritis FR negativo

Un 50% de los casos afecta a niños entre 6 y 9 años y presenta una poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones, es similar a la forma anterior aunque con mejor pronóstico a largo plazo.

Un 20% se presenta aproximadamente en niños entre 2 y 6 años, la artritis suele presentar importantes signos inflamatorios con tumefacción, dolor y limitación a la movilidad de la articulación afecta. Asocian fiebre moderada, con poliadenopatias y en ocasiones hepatoesplenomegalia que recuerda a las formas sistémicas.

Otro 20% se presenta en niñas, entre 2 y 4 años con artritis leve e intermitente, con distribución asimétrica y de localización principalmente en miembros inferiores. Los ANA son positivos en el 50% de los casos y hay uveítis anterior crónica entre un 5-10%.

Manifestaciones clínicas extraarticulares

La uveítis anterior crónica asintomática se presenta entre un 5-10% de los pacientes, asociada a la presencia de ANA y ausencia de FR. La presencia de nódulos reumatoides en estas formas se encuentra entre un 5 al 10% y se asocia a la positividad del FR.

La osteoporosis localizada o global es una manifestación importante en las formas de larga evolución.

Radiología

En el primer año de evolución, si la enfermedad está activa, pueden aparecer erosiones óseas. El pannus destruye inicialmente la zona cartilaginosa, por lo que las erosiones óseas pueden no objetivarse en la radiografía convencional y sin embargo visualizarse en una resonancia magnética. En ocasiones la destrucción ósea puede dar lugar a una resorción ósea total o parcial de algunos huesos. En casos de evolución prolongada, la anquilosis ósea especialmente en el carpo y en columna cervical se puede encontrar[6].

Artritis psoriásica

Definición

Se define como la presencia de artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de:

1) Dactilitis.

2) Lesiones ungueales (piqueteado u onicolisis).

3) Historia familiar de psoriasis en un familiar de primer grado.

Excluyendo: La presencia de artritis en varón mayor de 6 años con HLA B27 positivo, el diagnóstico de una artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda, en el paciente o en un familiar de primer grado, presencia de FR positivo y artritis sistémica. Teniendo en cuenta siempre los descriptores de esta enfermedad, ya enumerados y que tendrán importancia para definir este grupo de enfermos.

La psoriasis afecta de 1-3% de la población general y solamente entre el 20 al 30% de los pacientes asocian artritis. En la población pediátrica la prevalencia es en gran parte desconocida, debido a la dificultad en las inclusiones de los pacientes, como ya se ha hecha referencia anteriormente. Además también hay que considerar los distintos criterios utilizados para el diagnóstico, lo que hace que los resultados sean muy variables, según las series consultadas, se recogen prevalencias entre un 2-15% de los niños con artritis crónica. En las series que han utilizado los mismos criterios diagnósticos, los resultados están aproximadamente en el 7% de los casos de niños con artritis crónica. Ocurre con mayor frecuencia en niñas en una relación aproximada de 2,6 por cada niño. La edad de la mayoría de los casos al inicio de la artropatía se encuentra entre los 7 y 11 años y de la psoriasis entre los 9 y 13 años, aunque puede haber niños o niñas con edad menores o mayores al momento de la primera manifestación[23].

Manifestaciones clínicas articulares

La artritis afecta a grandes o pequeñas articulaciones de forma asimétrica. No es infrecuente la presencia de artritis con marcados signos inflamatorios en las interfalángicas, de forma que en los pacientes de corta edad, a veces resulta difícil valorar si se trata solamente de una artritis, que por su carácter desborda la zona articular, o si hay además componente de dactilitis, otras veces la dactilitis acompañante es manifiesta.

Las articulaciones que se afectan con más frecuencia son las rodillas e interfalángicas, seguidas de muñecas y codos, la cadera se pueden afectar de forma más tardía. También se puede afectar la columna cervical que puede ser tal que lleve a una fusión del arco posterior. La afección de la columna lumbar, habitualmente asociada a

sacroilitis se desarrolla generalmente en los pacientes de inicio tardío de la enfermedad con presencia del HLA B27 en un 10 a un 40% de los pacientes pediátricos.

El inicio poliarticular no es frecuente, pero cuando ocurre, no suele cursar con un número elevado de articulaciones afectas y sigue conservando el patrón de asimetría y de artritis de grandes y pequeñas articulaciones.

El patrón evolutivo habitual es el de una oligoartritis extendida, de forma que pueden pasar años, con tratamiento, sin que se afecten más de cuatro articulaciones, y a distintos intervalos de tiempo se van sumando otras articulaciones. Lo más frecuente es su persistencia en la edad adulta.

Manifestaciones clínicas extraarticulares
a) Lesión dérmica
Generalmente los pacientes con artritis psoriásica tienen la artritis como primera manifestación y después la psoriasis (40-50%), en muy pocos casos, la presentación es simultanea (10%). La aparición de la psoriasis ocurre con más frecuencia, alrededor de los 2 años de evolución de la artritis aunque en ocasiones el intervalo puede ser mayor de 14 años.

Las lesiones cutáneas no difieren de los pacientes con psoriasis sin artritis, ni de la de los pacientes adultos. La psoriasis vulgar es la lesión más frecuente en el 83% durante el seguimiento, menos frecuente es la psoriasis guttata (en gotas) en el 30%, y excepcional la pustulosa <2%. La evolución de la lesión dérmica sigue un curso independiente de la articular en la mayoría de los pacientes

b) Entesopatía
En algunos casos puede cursar con entesitis, indistinguible de las encontradas en las espondiloartropatias. Es más frecuente en los pacientes de inicio tardío. La entesitis, si aparece en el niño, de inicio temprano, lo habitual es que no lo haga antes de los 6-8 años de edad. Las localizaciones son las habituales de las entesitis, fascitis plantar a nivel del calcáneo y la inserción del tendón de Aquiles, y con menor frecuencia las tuberosidades anteriores de las tibias y los trocánteres mayores.

c) Uveítis
La uveítis anterior es común en el niño con artritis psoriásica. La forma crónica es indistinguible uveítis anterior de la AIJ oligoarticular, a menudo es bilateral, y afecta a niños con artritis de inicio precoz y con positividad de los ANA, aunque puede aparecer en cualquier momento de la enfermedad.

Manifestaciones sistémicas
La presencia de fiebre, pericarditis, enfermedad inflamatoria intestinal y amiloidosis es excepcional y puede acompañar a formas especialmente graves.

El síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteitis) y CRMO (ostomielitis crónica multifocal recurrente) han sido postuladas, como parte del espectro de la enfermedad de la artritis psoriásica. Manifestaciones cardiacas como la insuficiencia aórtica y el prolapso de la válvula mitral también han sido descritas.

Marcadores inmunogenéticos
Los ANA son positivos en las 2/3 partes de los pacientes y el factor reumatoide es negativo.

Se ha constatado en diversos trabajos la asociación de la enfermedad a determinados antígenos de histocompatibilidad. La asociación entre HLA-A2, HLA B-17, HLA-DR1 y HLA-DR6 en la forma típica, el HLA- DR5 y HLA-DRw8 en la forma oligoarticular y el HLA-B27 en los niños de inicio más tardío. Las asociaciones encontradas han sido poco significativas. Respecto al estudio molecular el halotipo HLA-DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05 predispone a la enfermedad y DRB1*04, DQA1*03 y DQB1*03 parece tener efecto protector.

Formas clínicas de presentación
A pesar de que la artritis psoriásica es considerada como una entidad definida en la infancia, existen distintas formas de presentación con características clínicas que les diferencia.

La forma más frecuente de presentación es en forma de una artritis oligoarticular, asimétrica que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, acompañada frecuentemente de dactilitis, con evolución poliarticular, con riesgo de padecer uveítis crónica, con ANA positivos, Factor Reumatoide negativo y HLA-B27 negativo, con pico máximo entre los 8-10 años.

Otro grupo de pacientes, presenta características superponibles a la AIJ Oligoarticular, con un marcado predominio femenino, de inicio en edades muy tempranas, riesgo de uveítis, ANA positivo, FR negativo, HLA B27 negativo, que además cursa con psoriasis, pero como siempre en los niños la psoriasis puede presentarse tardíamente, por lo que suele ser clasificada como AIJ oligoarticular de inicio.

El último grupo sería el más reducido y se trata de aquellos niños con artritis psoriásica que asocian artropatía y entesopatía, con elevada proporción de HLA-B27 positivo, que si no presenta psoriasis pueden ser clasificados como artritis

entesitis. En caso de que se manifestara la psoriasis, se tendría que clasificar en artritis indiferenciadas, porque en ese momento ya no cumpliría criterios para ninguna categoría.

Artritis asociada a entesitis

Definición

Se define al paciente que presenta artritis asociada a entesitis, además se podrá clasificar en esta categoría cuando el paciente presente artritis o solamente entesitis, siempre que se acompañe de al menos 2 de las siguientes características:

1) Presencia de o historia de dolor sacroilíaco y/o dolor lumbosacro inflamatorio.

2) Presencia de HLA-B 27 positivo.

3) Comienzo de artritis en un varón de 6 o mas años de edad.

4) Uveítis anterior aguda (sintomática).

5) Historia familiar en primer grado de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda.

Siempre que excluya la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado, un FR positivo o síntomas propios de la categoría sistémica de AIJ.

La entesitis junto la presencia de artralgia/artritis constituyen dos signos guías que junto con la negatividad de los marcadores biológicos de otras formas de AIJ (FR y ANA), permiten identificar con bastante aproximación a estos pacientes sin necesidad de recurrir al HLA-B27. Sin embargo, en estos últimos niños la disponibilidad de esta determinación ha permitido evaluar series más amplias de pacientes mejorando la sensibilidad y especificad del antiguo síndrome SEA y definir la actual artritis relacionada con entesitis[26].

Marcadores inmunogenéticos

La asociación entre HLA-B27 y Espondiloartritis juvenil definida según los criterios de Nueva York o del Grupo Europeo para el estudio de Espondiloartritis (ESSG), es tan marcada como en el adulto[27]. También se ha encontrado una mayor asociación del HLA-DRB1*08 y LMP-2A en la población mejicana, en la que se detecta una presentación más agresiva[28]. Habrá que valorar en los trabajos que se vayan obteniendo, respecto a la presencia de HLA-B27 en pacientes clasificados según los criterios de Edmonton de ILAR, para ver si existen variaciones respecto a los clasificados como Espondiloatritis juvenil.

Manifestaciones clínicas articulares y entesitis

a) Artritis

La forma más habitual de inicio es una oligoartritis asimétrica, que afecta a rodillas, tobillos o tarsos. La presencia de tarsitis, es muy característica y produce una discapacidad moderada, en ocasiones no refieren molestias espontáneas, pero se pone de manifiesto al explorar esta zona. En su evolución, es frecuente que reaparezca la actividad inflamatoria con nuevas localizaciones de la artritis, y que tras años de evolución, finalice adoptando un patrón oligoarticular extendida.

Con menor frecuencia, el inicio se puede manifestar con la participación poliarticular, con participación de grandes y pequeñas articulaciones, siempre de predominio en extremidades inferiores, asociando dolor de caderas en la presentación aguda. La fiebre moderada con cierta alteración del estado general puede acompañar a la sintomatología articular, junto con una marcada incapacidad funcional. En ocasiones también puede afectarse alguna articulación de las extremidades superiores, principalmente el hombro, el codo y la muñeca casi en la misma proporción. Los pacientes en los que desde el inicio hay un mayor número de articulaciones afectan, tienen más posibilidad de desarrollar una actividad persistente y de peor pronóstico a largo plazo.

Las manifestaciones axiales con dolor en sacroilÍacas pueden tardar años en presentarse. El dolor cervical, con moderada limitación de la movilidad, puede aparecer desde los primeros síntomas de la enfermedad.

En una serie de 35 pacientes, en los que se recogen las manifestaciones articulares en el primer años de evolución, la rodilla se afecto en el 100% de los casos, la entesopatía se presentó en el 82,9%, la afectación tarsal en el 71,4% y la afectación lumbar o sacroilíaca se presentó en el 11,4% de los pacientes[28].

b) Entesitis

La localización aquilea es la entesitis más frecuente, también la fascia plantar, la inserción del tibial posterior al escafoides, otros tendones como la inserción rotuliana a la rótula y tibial anterior, se pueden presentar en el niño y con menor frecuencia la afección isquiática y trocantérea.

La entesitis puede ser la primera manifestación de la enfermedad, puede presentarse en la evolución de la artritis, tanto acompañando a los síntomas articulares, como en momentos en los que las manifestaciones articulares estén controladas. La entesitis puede ser muy persistente y dolorosa, con escasa respuesta al tratamiento con AINE.

Manifestaciones osteoarticulares
a) Osteitis
Al igual que en el adulto, la osteitis se presenta en las zonas del hueso afectas por la entesitis, se manifiesta en niño principalmente en el pie, a nivel del calcáneo y el escafoide, la presencia de edema ósea y esclerosis en forma de periostitis o de entesofitosis, es detectable con las pruebas de imagen.

b) Tarsitis anquilosante
Manifestaciones clínicas y radiológicas que ocurren en el pie y que incluyen: sinovitis, entesitis y tenosinovitis como síntomas de inflamación y periostitis, entensofitosis y anquilosis como proliferación ósea, y fusión ente los huesos del carpo en las formas graves. Cursan con dolor y tumefacción alrededor de los maleolos, tendón de aquiles, tobillo, tarso y frecuentemente las metatarsofalángicas, con curso persistente.

Se puede presentar de forma aislada sin acompañarse de otras localizaciones, como se ha constatado en estudios de seguimiento a largo plazo, y en otras ocasiones se puede presentar junto a afectación axial y periférica[29].

c) Componente axial
El dolor sacroilíaco o raquídeo de características inflamatorias, con limitación de la movilidad lumbar y maniobras sacroilíacas positivas, no suelen aparecer hasta varios años después del inicio de la enfermedad y que seguirá en la edad adulta. Esta es la razón por lo que en la gran mayoría de los pacientes, no se puede establecer el diagnóstico de Espondiloatropatía Juvenil, según los criterios de Nueva York, hasta transcurridos varios años de evolución de la enfermedad.

En ocasiones, no todos los pacientes con Artritis-Entesitis van a desarrollar una sintomatología axial, ni en la edad adulta. Algunos pacientes desarrollan una sacroilitis radiológica, con progresión escasa a otras estructuras axiales, y otros desarrollaran una Espondiloartritis típica en la edad adulta.

Manifestaciones clínicas extraarticulares
La presentación de una uveítis anterior aguda es poco frecuente en la infancia, siendo más típica su aparición a partir de los 16 años.

La osteoporosis y la afectación de la curva de crecimiento no es tan importante como en las formas poliarticulares y sistémicas, ya que la enfermedad se manifiesta en muchos pacientes, cuando ya han alcanzado la talla esperada.

En cuanto a otras manifestaciones extraarticulares, como las pulmonares o cardiacas relacionadas con la Espondiloartropatía del adulto son excepcionales en la infancia, aunque en algunos estudios con eco-doppler, se ha detectado una mayor prevalencia de miocardiopatía y de insuficiencia aórtica.

PRONÓSTICO

Hoy en día se sabe que el pronóstico de la AIJ no es tan bueno como se creía, datos recientes muestran que muchos niños no logran la remisión de la enfermedad. Así, estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que entre un 40-50% de pacientes con oligoartritis y entre un 50-70% de pacientes con artritis sistémica o poliartritis continúan con actividad de la enfermedad en la edad adulta. Entre un 25-50% de estos pacientes necesitarán cirugía mayor, prótesis de cadera o de rodilla[30,31]. Existen diversos trabajos que intentan identificar variables clínicas tempranas o marcadores genéticos capaces de predecir el curso y el pronóstico de la enfermedad, son considerados indicadores de mal pronóstico la positividad del FR, la presencia de anti-CCP, HLA-DR4 y la afectación de pequeñas articulaciones en las formas poliarticulares, o bien en las formas sistémicas, la cortidependencia, la trombocitosis > 600.000 o la presencia del gen del factor de inhibición de migración del macrófago G-C, todo ello, con el objetivo de reconocer al paciente con AIJ que requiere desde su inicio de la enfermedad una terapia precoz y mas agresiva[32-34].

Es importante hacer referencia a la mortalidad de los pacientes con AIJ va a ser entre un 0.4 al 2%, especialmente en pacientes sistémicos, siendo las principales causas el síndrome de activación macrofágico (SAM) y la amiloidosis.

TRATAMIENTO DE LA AIJ

Objetivo general
En primer lugar hay que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de la AIJ, se inicia realizando el diagnóstico precoz de la enfermedad y su posterior clasificación y consecutivamente la inmediata instauración adecuada del tratamiento, lo que conllevará a una mayor respuesta clínica de la enfermedad, independientemente del protocolo terapéutico utilizado.

Una vez instaurado el tratamiento el objetivo será conseguir la remisión de la enfermedad y que el paciente en este caso el niño, pueda realizar su actividad diaria con normalidad, tanto la escolarización, como sus actividades deportivas y por

supuesto mantenga una integración social completa. Para ello se precisará de la responsabilidad de la Unidad de Reumatología Pediátrica y a su vez de un equipo multidisciplinar donde se integrará el oftalmólogo, el ortopeda, el fisioterapeuta, el psicólogo clínico dependiendo de la complejidad clínica del paciente.

Además del tratamiento farmacológico de la enfermedad habrá que tenerse en cuenta el tratamiento sintomático, desde el alivio del dolor del paciente, a conseguir una buena movilidad de las articulaciones afectas, evitar las complicaciones por los fármacos utilizados y por supuesto habrá que tener en cuenta el crecimiento del niño en sus diferentes fases y la calidad de la masa ósea, al igual que la correcta adecuación del calendario vacunal y la prevención ocular que posteriormente desarrollaremos.

Tratamiento farmacológico

Antiinflamaortios no esteroideos (AINE)

Los AINE forman parte del inicio del tratamiento de la AIJ y de las reagudizaciones de la enfermedad. Se utilizan como fármacos coadyuvantes de la enfermedad, hasta que el fármaco modificador de la enfermedad inicie su efecto. Disminuyen el dolor, la rigidez y la inflamación a corto plazo, por su acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, pero sin conseguir la remisión ni el curso de la enfermedad. A pesar de ello existen publicaciones recientes de la escuela americana que siguen defendiendo la utilización de los AINES durante un tiempo prolongado antes de la instauración del tratamiento de fondo[35]. Solo en algunos pacientes con oligoartritis pueden mostrar una respuesta efectiva[36]. Habrá que tener en cuenta, para la elección del AINE, la forma clínica de presentación de la AIJ, el grado de afectación articular, la toxicidad del fármaco y la dosis. Así la Indometacina será más eficaz en las formas sistémicas y poliarticulares y el ibuprofeno por su presentación en solución en los niños pequeños. Una vez instaurado, entre las 4-6 semanas de tratamiento, se realizará la valoración de eficacia, a las dosis adecuadas. Aunque en el niño los AINES son bien tolerados generalmente, no hay que olvidar que no están exentos de efectos secundarios y principalmente gastrointestinal, como todos los estudios pediátricos demuestran, seguido de hepático, renal, neurológico y cutáneo. El síndrome de Reye solo ha sido descrito con la aspirina, no con otros AINES. Se deberán realizar controles hematológicos, función hepática y renal aproximadamente cada 4 meses, en todos los niños con AIJ que estén tratados con AINES.

Hay que tener en cuenta al hablar de la toxicidad gastrointestinal en niños, que a pesar de ser similar al adulto, hay que considerar la ausencia de factores de riesgo como son el alcohol, el tabaco y en menor frecuencia la infección por Helicobater Pylori, por lo que las complicaciones graves son menores. En un estudio reciente de niños con AIJ, el 43% presentaron afectación gastrointestinal y entre el 34-75% presentaron gastritis/duodenitis, el 57% fue diagnosticado de infección por Helicobacter pylori[37,38].

El uso de los inhibidores de la COX 2 (inhibidores específicos de la ciclooxigensa 2) en al AIJ es muy restringido, aun en fase de ensayo clínico. Respecto al Meloxicam comparado con el Naproxeno, existen resultados publicados en la literatura, con una eficacia similar y sin efectos adversos serios, la ventaja es la administración con dosis única respecto al Naproxeno[39]. El Celecoxib, aunque pendiente de publicar los resultados, del estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y control activo para evaluar la eficacia y seguridad de celecoxib comparado con naproxeno, ambos en suspensión en pacientes con AIJ, con participación de 242 pacientes pediátricos, se obtuvo resultados de eficacia similares, y menor efectos adversos (Celocoxib a 6mg/Kg/día), respecto al Naproxeno. Al igual que los resultados recientemente publicados del rofecoxib frente a naproxeno[40].

No existe riesgo cardiovascular demostrado con los AINES en la edad pediátrica[41].

Corticoides

a) Sistémicos y orales

Los corticoides son los antiinflamatorios más potentes por su capacidad de modificar la respuesta inmune en múltiple ámbitos del sistema inmunitario. A pesar de la mejoría clínica obtenida en su utilización, deben utilizarse en un plan terapéutico establecido, por la gravedad de los efectos secundarios, a ser posible en dosis única por las mañanas[35].

Su indicación en pulsos intravenosos será para las formas sistémicas complicadas; miocarditis, pericarditis, anemia severa (Hb< 6gr) y SAM. Dosis hasta 30mg/Kg/día, máximo 1 gramo/día, durante tres días consecutivos, seguido de dosis orales entre 1-2 gramos/día, según la gravedad del paciente. En situaciones de fiebre con manifestaciones sistémicas solamente se utilizaran los corticoides vía oral entre 0.5-1 mg/kg/día, dependiente de la situación clínica del paciente, en ocasiones bolos iv a dosis de 5-10 mg/Kg/día durante 3 días

consecutivos[42]. En las poliartritis y oligoartritis activas se utilizarán dosis de 0.2-0.5 mg/Kg/día, a ser posible en una dosis única matutina, hasta que el fármaco modificador de la enfermedad sea efectivo, conocido como tratamiento de rescate o de puente. La suspensión del corticoide se debe de realizar cuando las manifestaciones clínicas están controladas, con un descenso progresivo, generalmente el 10% de la dosis total diaria, cada 2-3 semanas o incluso más lentamente.

En las reagudizaciones se incrementará de nuevo la dosis. El deflazacort (derivado oxazolínico de la prednisona) permite un crecimiento espinal adecuado en relación con el resto del organismo. Los efectos secundarios más importantes van a estar relacionados con el retraso del crecimiento y la osteoporosis, con aplastamientos vertebrales y fracturas patológicas, también la osteonecrosis avascular y la presencia de cataratas han sido referidas[43,44].

b) Intrarticulares

Es la alternativa eficaz en las oligoartritis, con menor efecto secundario. En las formas poliarticulares también puede ser utilizada, infiltrando de una a seis articulaciones con sedación (poliinfiltración), siempre asociado al fármaco modificador de la enfermedad. Se puede repetir la técnica hasta 3 veces al año, en la misma articulación, sin perjuicio del cartílago de crecimiento[45]. Existen dos formas de presentación, el acetónido y el hexacétonido de triamcinolona, siendo mayor el tiempo de efectividad el último, pero no está comercializado en España[46].

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

a) Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrifolato-reductasa. Su principal efecto es la inhibición de la replicación celular y además bloquea la producción de citokinas como son la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), impidiendo la replicación de las células sinoviales y la producción de colagenasas (enzima destructora de cartílago).

Ensayos clínicos con MTX

La utilización del MTX en el niño se llevó a cabo tras comprobar la eficacia en adultos con artritis reumatoide[47]. Siendo en el momento actual el FAME de elección en el tratamiento de la AIJ. Su eficacia, observada en estudios abiertos, fue confirmada tras la publicación en 1992 de un estudio colaborativo, prospectivo y paralelo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en EE.UU y la URSS que demostró una mejoría en el número de articulaciones limitadas y con dolor, en el 63% de los pacientes que habían recibido una dosis de 10mg/m^2/semana, frente al 36% del grupo placebo y al 32% de los que tomaron 5mg/m^2/semana[48]. En otro estudio también doble ciego y controlado, en pacientes con AIJ oligoarticular extendida y sistémicas, se comprobó una mejoría de cinco variables de la primera, con respecto a la forma sistémica que solo presentó mejoría en dos, y sin mejora de las manifestaciones extraarticulares[49]. Los pacientes que responden mejor al MTX son las forma oligoarticulares, oligoarticulares extendidas, y poliarticular ANA positivos, y en las formas poliarticulares ANA negativo y factor reumatoide (FR) negativo, en general son malas respondedoras[50]. No ocurre igual en las formas poliarticulares FR positivo, ya que dado el perfil citoquímico igual que la AR del adulto (cociente ILra/IL-1 < 100), presenta una respuesta del 90%[51].

En un trabajo llevado por PRINTO (Pediatric Rheumatology Internacional Trial Organization) se comprobó la eficacia y la seguridad del MTX a dosis medias (15-20 mg/m^2/semana) frente a dosis elevadas (30-40 mg/m^2/semana) en pacientes que no habían respondido a dosis estándar (10mg/m^2/semana). Llegando a la conclusión de que la eficacia del MTX se estabiliza a una dosis de 15mg/m^2/semana y con incrementos de dosis sólo aumentamos el riesgo de efectos secundarios[52]. La dosis inicial de MTX debe de ser de 10 mg/m^2/semana por vía oral, dosis única y en ayunas para aumentar su absorción y de no comprobarse respuesta en cuatro o seis semanas, se recomienda aumentar a 15 mg/m^2/semana y utilizar la vía subcutánea, para aumentar la absorción y la tolerancia. A dosis de 10mg/m^2/semana no hay diferencia de eficacia entre la administración oral y parenteral, pero el MTX subcutáneo es mejor tolerado[53].

Una vez se alcanza la remisión clínica el problema que se plantea en todos los casos, es determinar cronológicamente en que momento se interrumpe el tratamiento. Foel y cols[54], estudiaron si la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de remisión, podía influir en la duración de la misma en los pacientes con AIJ, también valoraron la utilidad de un marcador biológico (S100A8/S100A9) como factor predictivo de estabilidad de remisión. Los resultados que obtuvieron indicaron que la presencia de inflamación sinovial subclínica residual (determinada mediante el marcador S100A8/S100A9) y no la duración del tratamiento con MTX tras la inducción de remisión, es el elemento que influye en la tasa de recidiva tras la

interrupción del MTX. Sin embargo el número evaluado de pacientes por estos autores fue reducido y actualmente se está realizando un ensayo clínico, con mayor número de pacientes y que ha sido diseñado específicamente con este objetivo (diseñado por PRINTO 2006: Prospectivo, aleatorizado de retirada del MTX a los 6 meses versus 12 meses en pacientes con AIJ en remisión clínica, la duración es de 4 años).

Efectos secundarios del MTX

El MTX es bien tolerado, sin embargo, entre un 15-20% de los pacientes presentan efectos secundarios, los más frecuentes son tras la administración del MTX; nauseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea, caída del cabello, aftas orales, cefalea e irritabilidad, suelen remitir al añadir 5 mg de ácido fólico a las 24 horas de la administración del MTX. También indicado en el caso de presentar una anemia megaloblástica secundaria al déficit de ácido fólico.

La toxicidad hepática que se manifiesta con la elevación de las transaminasas, de forma mantenida en la edad pediátrica es excepcional y se resuelve al reducir la dosis de MTX. La indicación de biopsia hepática vendría dada por la presencia de valores de transaminasas que duplicasen o triplicasen los normales en 3 de las 6 determinaciones realizadas durante un año de tratamiento. Estudios histológicos a largo plazo no han evidenciado daño hepático grave[55].

Se han descrito casos aislados de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en niños tratados con MTX, pero sin superar el rango de malignidad esperado en la población infantil sana, al menos con los datos actuales[56].

El MTX presenta alta capacidad teratogénica, por lo que si que es preciso advertir de ello a las adolescentes que inicien el tratamiento.

b) Leflunomida

Es un inhibidor de la síntesis de novo de las pirimidinas, con efecto inmunomodulador actuando sobre los linfocitos activados. En un estudio recientemente publicado, controlado y aleatorizado que comparsa Leflunamida (LEF) frente a MTX en pacientes con AIJ poliarticular de 16 semanas de inicio y y 32 de extensión. Las dosis de MTX fueron de 0.5 mg/kg/semana hasta un máximo de 25 mg/semana. La dosis de LEF fue de 10 mg/día en niños entre 20-40 Kg de peso y de 20 mg/día en los mayores de 40 Kg de peso. De los 94 pacientes incluidos en las primeras 16 semanas, siguieron 70 en la fase de extensión a las 32 semanas (Figura 1). La respuesta a las 16 semanas, según la ACR-Pediátrico 30, para el MTX fue del 89% y de LEF del 68% (P = 0.02). Con una eficacia similar a las 32 semanas del LEF respecto a MTX. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios en ambos grupos, ni con respecto a las series publicadas de adultos[57].

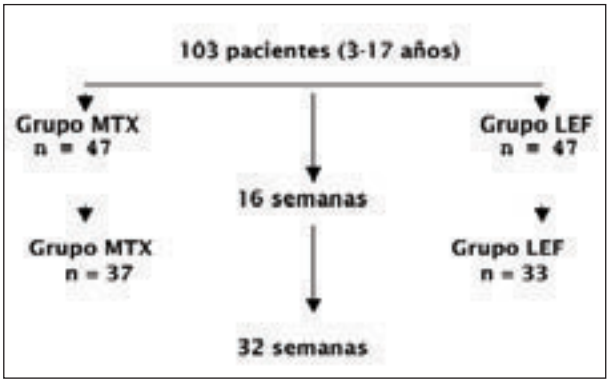

Figura 1. ***Esquema del estudio de la utilización de la leflunamida (LEF) versus metotrexato (MTX) en la artritis idiopática juvenil***[57]

c) Sulfasalazina

La Sulfasalacina (SLZ), también llamada Salazopirina, estáindicada especialmente en la espondiloartropatia juvenil y de eficacia relativa en la AIJ oligoarticular y poliarticular. Existen varios estudios abiertos en los que se sugiere la eficacia en la AIJ. Un estudio multicéntrico doble ciego controlado en 52 pacientes, se excluyeron las formas sistémicas, se evidenció un mejoría de todas las variables estudiadas[58]. En otro estudio en pacientes con espondiloartropatias de inicio juvenil, presentaron mejoría de todas las variables, pero sin diferencias significativas respecto al grupo placebo[59]. La SLZ demostró eficacia en niños mayores de 9 años y adolescentes entre 13 y 17 años probablemente como grupo representativo de las formas artritis-entesitis[60]. Está contraindicada en las formas sistémicas. La dosis inicial es de 12.5 mg/Kg/día con incrementos semanales hasta llegar a 50 mg/Kg/día con un máximo de 2 gr/día, repartidos en dos o tres dosis. Sus efectos tóxicos más frecuentes son exantemas, gastrointestinales y hematológicas. Precisa controles hematológicos cada 2-3/meses.

Fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores

Con la introducción de la terapia biológica, la indicación de los inmunosupresores, utilizados hasta hace poco, para las artritis graves y refractarias, principalmente las formas poliarticulares y sistémicas, son menos manejadas.

a) Azatioprina
Es un análogo de la purina, que actúa suprimiendo la inmunidad celular e inhibiendo las funciones de los monicitos. Los estudios realizados son poco concluyentes[61].

b) Ciclofosfamida
Es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada. En un estudio la ciclofosfamida, se ha administrado a 18 pacientes con AIJ sistémica grave y refractaria a dosis de 400mg/m^2 asociada a pulsos de metilprednisolona trimestrales y MTX oral (10-15 mg/m^2) semanal, con seguimiento durante una año, con mejoría de todas las variables y disminución de la dosis de corticoides[62].

c) Ciclosporina (CyA)
Es un péptido cíclico, anti-calcineurínico, al igual que el tacrolimus, que actúa inhibiendo la producción de interleukina 2 y la replicación de células T.

Algunos estudios demuestran que la eficacia de la CyA va a estar relacionada con la precocidad en su administración, con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad. A pesar de ello, en un grupo de pacientes con AIJ tratados con CyA, aproximadamente a los 5 años de evolución de la enfermedad, donde el 90% eran formas sistémicas, fue eficaz para controlar sobre todo de los síntomas sistémicos, de forma completa en el 50% de los casos y de forma parcial en el 35 % de ellos. Permitió la reducción de la dosis de corticoides de 0.32 mg/Kg/día a 0.15 mg/Kg/día[63].

En un estudio reciente de 329 pacientes con AIJ, realizado por PRINTO en el 2006, no obtiene grandes resultados de eficacia. La CyA es administrada a los 5.8 de media de evolución de la enfermedad, en un 61% de los pacientes en combinación con MTX, y en un 65% solo con prednisona. La remisión es documentada solamente un 9% del total, frente a un 61% que mantienen actividad de moderada a severa. La causa más frecuente de abandono del tratamiento fue el efecto terapéutico insuficiente (61% de los pacientes), solamente el 10% lo suspendieron por remisión. Concluyendo que la eficacia es menor que el MTX y el etanercept[64].

d) Tacrolimus
Agente anti-calcineurínico con una actividad in vitro entre 30 y 100 veces superior a la CyA. Fue utilizado inicialmente en la prevención del rechazo post-transplante. Por su función inmunomoduladora de la célula T, fue utilizado en pacientes reumatológicos.

Distintos autores han comprobado buenos resultados en la AIJ forma sistémica, sin efectos secundarios graves. Al igual que la CyA la eficacia es mayor para los síntomas sistémicos que para los articulares. Manteniendo niveles entre 5-10 ng/ml, con dosis entre 0.075 a 1 mg/Kg/día en dos dosis[65].

e) Micofenolato mofetil (MMF)
Inhibe la inopina-monofosfato deshidrogenada, lo que bloquea la síntesis de las purinas necesaria para la replicación de los linfocitos T. Además de la activación linfocitaria, inhibe la liberación de TNF alfa y de óxido nítrico, aumentando la producción de IL-10. Especialmente eficaz en el lupus eritematoso sistémico con afectación renal, es posible que el MMF sea eficaz tanto en la AR como AIJ, a través de sus dos vías de acción, tanto molecular como celular. Hasta ahora solo casos individuales de MMF en AIJ, han sido publicados en la literatura[65].

f) Gammaglobulinas IV
A pesar de los resultados discordantes, la infusión de gammaglobulina a dosis de 1-2 gr/kg/día administrada iv mejora los síntomas sistémicos, fiebre, exantema, adenopatías y visceromegalias. En dos estudios controlados se demostró mayor eficacia para los síntomas sistémicos y menor para la afectación articular. En los diferentes estudios, se ha utilizado una dosis en general máxima de 100 gramos/infusión. La respuesta fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento[66].

Terapia biológica
Los avances en un mayor conocimiento de los mecanismos que participan en el proceso inflamatorio, han permitido el desarrollo de los agentes biológicos, dirigidos a interferir en la cascada inflamatoria. En particular, los fármacos antifactor necrosis tumoral TNF alfa, y los que actúan a nivel de otras citoquinas, son una alternativa importante en el tratamiento de la AIJ, ya que han contribuido a mejorar en gran medida el pronóstico de la AIJ refractaria al MTX. En adultos, aunque infrecuentes se han relacionado con eventos adversos graves, como son las infecciones y los tumores malignos.

La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en numerosos estudios pediátricos, aunque es limitada la evidencia en estudios prospectivos. Estudios controlados y randomizados confirman la eficacia en etanercept en la AIJ. Otros agentes biológicos, como son infliximab, adalimumab, anakinra, tocilizumab, rituximab y abatacept, la evidencia es escasa en la AIJ. Nos faltan datos de

seguridad y conclusiones firmes sobre el balance riesgos beneficios a largo plazo, para considerar los agentes biológicos en el tratamiento de la AIJ.

Para intentar realizar una actualización de todos los estudios que existen actualmente en marcha, basados en la terapia biológica en pacientes con AIJ, he tenido que documentarme en la mayoría de los resultados preliminares presentados en congresos internacionales, ya que no están publicados en la literatura actualmente y que ahora detallaremos.

a) Fármacos antifactor necrosis tumoral TNF-alfa

El TNF-alfa puede bloquearse aumentando el número de receptores solubles, de forma que la molécula TNF-alfa no pueda unirse al receptor o bien mediante la utilización de anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa.

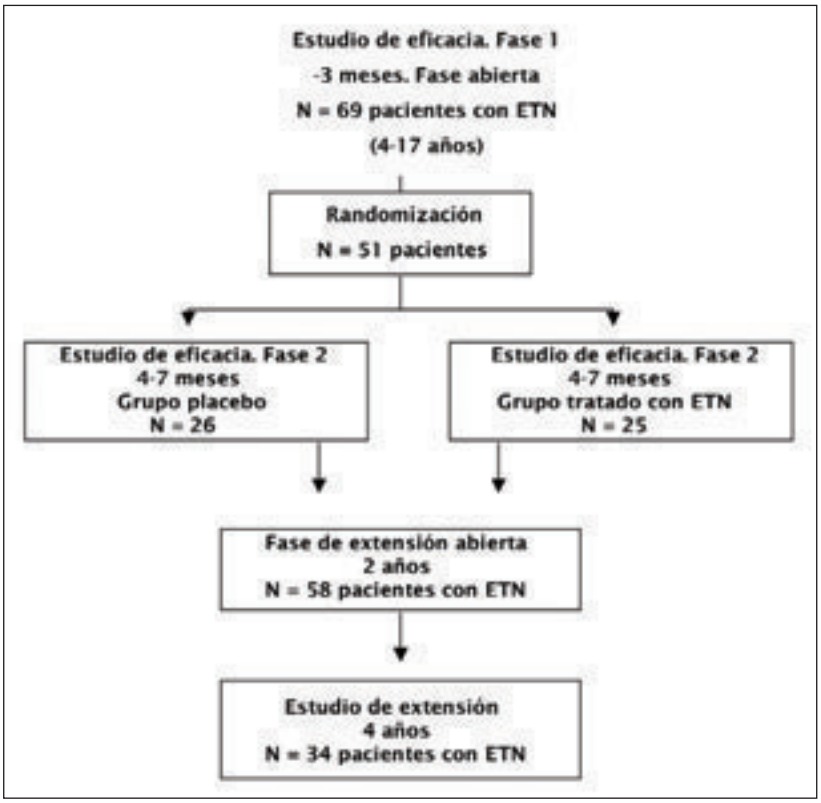

Figura 2. ***Esquema del estudio de eficacia y extensión de la utilización del etanercept en la AIJ de curso poliarticular***

Etanercept (ETN)

Es una proteína recombinante elaborada mediante ingeniería genética y compuesta por la fracción constante de la IgG humana y dos cadenas idénticas del receptor extracelular p75 del TNF humano, de forma que cada molécula de ETN, se une a dos moléculas de TNF-alfa y las inactiva.

Hasta el momento es el único aprobado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y por la Food and Drug administration (FDA) para el tratamiento de LA AIJ. Basándose en los resultado del estudio aleatorizado, que los pacientes tratados con ETN solo presentaron el 28% (p=0.003). En el grupo placebo, el 35% de los pacientes cumplió los 4 meses, los criterios de mejoría fueron de (9/26), mientras que en el grupo tratado fue del 80% (20/25). El estudio multicéntrico y doble ciego, llevado a cabo por Lovel y cols, publicado en el 2000[67], incluyó un total de 69 pacientes, todos presentaban una forma poliarticular que no respondieron a MTX. Tras 7 meses de tratamiento, al final de la fase abierta, 51 pacientes (74%) presentaron criterios de mejoría y en la fase de aleatorización el 81% de los pacientes tratados con placebo presentaron un brote de la enfermedad.

La fase de extensión de este estudio a 2 años[68], puso de manifiesto que de los 43 pacientes tratados, el 81% presentaba una mejoría ACR pediátrico-30, el 79% para ACR-50 y el 67%, ACR-70, sin presentar ninguno de ellos efectos adversos graves. Otros estudios abiertos han demostrado su eficacia[69,70].

En el 2006 Lovell y col[71] publican, el final del estudio clínico a 4 años, en un total de 34 pacientes con un 94% de mejoría-ACR 30, y un 78% para ACR-70, concluyendo que el ETN presenta un significado de beneficio clínico y un aceptable perfil de seguridad en la AIJ Poliarticular (Figura 2). Registros de series importantes de pacientes con ETN, apoyan los mismos resultados en cuanto a eficacia y seguridad[72,73].

Se han obtenido resultados eficaces con la utilización conjunta del ETN con MTX, como pequeños estudios observacionales lo demuestran[74,75].

Recientemente un trabajo colaborativo ha analizado la respuesta en 82 niños con AIJ sistémica tratados con ETN asociado a MTX como terapia habitual, durante un periodo medio de 2 años, demostrando una respuesta pobre en más de la mitad de los casos[76]. La terapia con Anti-TNF, aunque puede estar indicado en algunos casos, no constituyen el tratamiento de elección en las formas sistémicas.

Infliximab (IFX)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG-1, un 75% humano y un 25% murino, también elaborado mediante ingeniería genética. En la actualidad aún no ha sido aprobada la indicación para pacientes con AIJ.

Su efectividad fue demostrada en un estudio multicéntrico, en pacientes adultos, con la administración concomitante de MTX (ATTRACT Study Group)[77]. PRINTO y PRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) están llevando a cabo un estudio multicéntrico, randomizado doble ciego, con grupo placebo, de 14 semanas seguido de tratamiento de extensión de 38 semanas, reclutando un total de 122 pacientes de 4-17 años con AIJ poliarticular activa. Todos recibieron concomitantemente MTX (10-15 mg/m^2/s), en la fase I de randomización, con IFX a 3 mg/Kg, durante las semanas 0,2,6 y 14 o placebo, en la fase II, el IFX a 6 mg/Kg, durante las semanas de la 16 hasta la 52 (Figura 3 y 4). La respuesta clínica fue mayor del grupo de pacientes con IFX (3mg/Kg) respecto al grupo placebo, y superior a 6 mg/Kg, respecto a menor dosis. Se desarrollaron anticuerpos anti-infliximab: 37.7% a 3 mg/kg y 12.2% a 6 mg/kg (similar a la del adulto). El paciente con anticuerpos anti-IFX presenta una incidencia infusional 3 veces superior con respecto al paciente negativo para anticuerpo anti-IFX[78]. En este mismo estudio y presentado en EULAR-2006, se demostró que a dosis de IFX de 3 mg/Kg, se comprobó una disminución importante de los niveles de los marcadores inflamatorios IL-6, MMP-3, VEGF, ICAM-1, comparado con el grupo placebo. Las reducciones aún fueron mayores a dosis de IFX 6mg/Kg respecto a 3 mg/Kg[79].

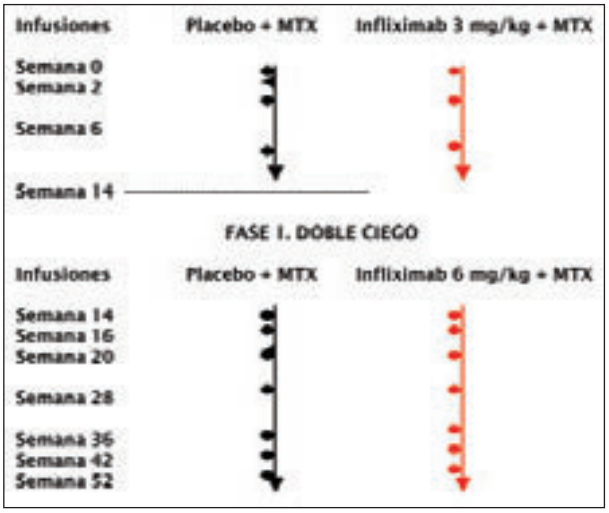

Figura 3. ***Diseño del estudio del tratamiento con infliximab y metotrexato en pacientes con AIJ poliarticular. PRINTO-2005***[75]

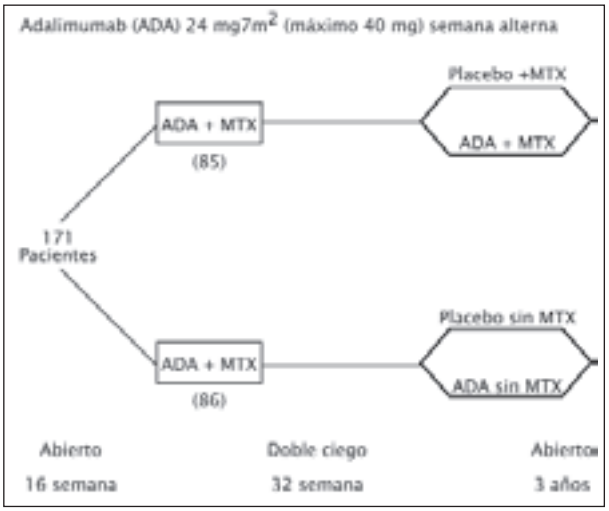

Figura 4. ***Esquema del estudio del tratamiento con adalimumab en la Artritis idiopática juvenil forma poliarticular***[81]

Adalimumab (ADA)

Es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano creado por ingeniería genética, indistinguible en estructura y función de la inmunoglobulina IgG-1 humana, con vida media de 15 días. No precisa de la asociación con MTX, debido a su menor poder inmunogénico[80]. La indicación para la AIJ aún no ha sido aprobada.

Recientemente se ha iniciado un estudio multicéntrico, fase III, randomizado, doble ciego, en pacientes con AIJ poliarticular, de 4 a 17 años, con un total de 171 pacientes (Figura 5), presentado los resultados preliminares en EULAR 2006 y 2007[81,82]. Obteniéndose al final de las 16 semanas, en la fase abierta, respuestas de 84,77,58 y 27% para ACR-30,50,70 y 90. De los 133 pacientes que entraron en la fase doble ciego, el 96% finalizaron las 32 semanas de tratamiento (43.3% no recibieron MTX y el 36.8% recibieron MTX) y comparado con el grupo placebo el número de brotes fue mayor en el segundo. A las 48 semanas los pacientes tratados con ADA (68 pacientes) presentaron una respuesta del 60,59 y 56% para ACR-30,50 y 70, respecto al grupo placebo (65 pacientes) que fue de un 35,35 y 28% para ACR-30,50, y 70. No se observaron infecciones oportunistas, predominantemente infecciones respiratorias superiores. En el seguimiento a 2 años se comprueban respuestas del 97,93,80 y 56% para una ACR-30,50,70 y 90. Concluyendo que con el tratamiento con ADA con o sin MTX, se consigue una mejoría sustancial y mantenida de los signos y síntomas de la AIJ.

b) Antagonistas del receptor IL

Antagonistas del receptor soluble de IL-1Ra. Anakinra (ANK)

Anticuerpo monoclonal frente al receptor soluble de IL-1. La IL-1 que había presentado una escasa eficacia en la AR del adulto, desempeña un papel clave en la patogenia de la AIJ sistémica. Recientemente en el 2005, Pascual V y col[83], demuestran que entre los 17 genes más representativos de pacientes sistémicos, se encuentran los genes de IL-1b y el receptor IL-1R2. Estudia a 16 pacientes con AIJ sistémica y las compara con 12 pacientes grupo control, determina mediante la utilización de microarrays de oligonucleótidos, más de 800 transcriptos génicos, hiperexpresados en las células mononucleares de los pacientes sistémicos. No encuentra diferencias significativas en cuanto a la expresión de IL-6. Mientras que la IL-1b está incrementada 6 veces y la del receptor 10 veces con respecto a los controles.

Basándose en estos resultados, fueron tratados 9 niños con IL-1ra, a una dosis media de 2 mg/Kg/día con administración subcutánea. El tiempo de duración de la enfermedad variaba desde 23 a 144 meses, 7 seguían con manifestaciones sistémicas y 8 con artritis. Todos ellos mantenían tratamiento con corticoides y el 80% recibían MTX. Los síntomas sistémicos remitieron en todos los pacientes en la primera semana de tratamiento, los parámetros biológicos se normalizaron en una media de 3-4 semanas. En dos pacientes persistieron las manifestaciones articulares y fueron clasificados como respondedores parciales al tratamiento con IL-1. Respuesta similares se encontraron en 5 pacientes nuestros con AIJ sistémica refractarios a los tratamientos convencionales, y cuyos resultados fueron presentados en el 2005 en el PRES[84].

Antagonistas del receptor soluble de IL-6. Tocilizumab, (MRA)

Los valores séricos de IL-6 presentan una buena correlación tanto con los índices de actividad como las manifestaciones sistémicas en pacientes con AIJ.

En un estudio abierto en pacientes con AR, se apreció que la administración quincenal de un anticuerpo recombinante humanizado anti IL6, denominado MRA, produjo a los 6 meses una respuesta ACR-20 del 80% y ACR-50 en el 40% de los pacientes En el 2005, Yakota y col[85], publican los resultados de un estudio abierto, sobre el efecto de MRA a dosis escalonada en 11 pacientes con AIJ sistémica. Las dosis ensayadas fueron de 2mg/Kg, 4 mg/Kg y 8 mg/Kg administrados de forma IV cada dos semanas. El MRA redujo súbitamente, después de la segunda dosis, la actividad de la enfermedad en 10 de estos pacientes, con mejoría de la fiebre, de la artritis activa, del CHAQ y de los niveles de los reactantes de fase aguda. El fármaco fue bien tolerado. Concluyendo los autores, que la dosis más apropiada para controlar la actividad inflamatoria es de 8 mg/kg y que la acumulación "acelerada" de MRA en suero en la pieza clave para estabilizar la enfermedad.

No obstante, son necesarios nuevos estudios de mayor envergadura y realizados con control antes de establecer conclusiones. Pendiente actualmente de la puesta en marcha de un ensayo multicéntrico e internacional a cargo de PRINTO.

c) Otros tratamientos biológicos

Rituximab (RTX)

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de IgG1 humana y las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas murina. El RTX se une específicamente al antígeno de membrana CD20. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón no compite con anticuerpos. El dominio Fab de RTX se une al antigeno de CD20 de los linfocitos B y restablece las funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de células B vía dominio Fcg. Los mecanismos de lisis celular incluyen citoxicidad complemento-dependiente (CDC) como resultados de las vías c1q y la citoxicidad celular anticuerpo-dependiente, mediada por uno o más receptores Fc de la superficie de los granulocitos y macrófagos. Los niveles de células B a los 6 meses de tratamiento con RTX descienden a niveles bajos, y vuelven a un estado normal a los 9-12 meses de haber suspendido el tratamiento.

Existe evidencia de que las células B también contribuyen en la patogenia de la AIJ, al menos en un subgrupo de pacientes[86]. Estudios recientes en adultos randomizados, doble ciego y controlados con terapia concomitante con MTX, que demuestran respuesta de eficacia del RTX en pacientes con AR activa, a las 24 semanas de tratamiento, entre un 55, 33 y 13% para ACR-20,50 y 70% de los pacientes respecto al grupo placebo 28, 13 y 5% para ACR-20,50 y 70 ($P<0.0001$)[87]. En Reumatología Pediátrica solo en casos aislados de AIJ, formas poliarticulares y refractarias al tratamiento con MTX y terapia biológica, se hace referencia en la literatura[88].

Abatacept (ABA)

El ABA (CTLA-4Ig) es una proteína soluble y recombinante que combina parte extracelular del CTLA-4 y un fragmento Fc de una IgG1 humana. Su administración compite con la coestimulación que origina el CD28 e inhibe este proceso. Así las células T, una vez que contactan con la célula presentadora (CPA) requieren la señal para lograr una activación completa. La señal aparece cuando el CD28 se une al CD80/86. El CTLA4IG se une al CD80/86 y bloquea la señal coestimuladoras CD28.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estudios clínicos en fase II y III, con el objeto de evaluar la eficacia de este agente biológico en el tratamiento de la AR. Se valoró la respuesta clínica a los 6 meses en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF, según criterios de ACR (mejoría del 20,50 y 70%), remisión según DAS28 < 2.6 y HAQ y SF-36. Concluyendo los autores que el ABA presenta un beneficio clínico y funcional significativo en pacientes que habían presentado fracaso previo al tratamiento con anti-TNF[89]. Igualmente concluyen en otro estudio de ABA en asociación con MTX, el papel importante que en el futuro puede tener dicho agente en el tratamiento de los pacientes con AR[90].

En el 2005 el grupo pediátrico (PRINTO/PRCSG), inicia un ensayo clínico fase III, de evaluación de eficacia y seguridad con CTLA-4Ig en niños y adolescentes con AIJ activa, cuyos resultados preliminares son presentados a EULAR 2006[91]. Con un total de 153 pacientes de 6 a 17 años, con AIJ activa (Oligoarticular extendida, Poliarticular FR-, FR+ y sistémica poliarticular). A 131 pacientes, en la fase abierta (Periodo A), se les administra ABA a 10 mg/Kg/iv, máxima 1000 mg, durante los días 1,15,29 hasta 113 días (4 meses). La eficacia se valora según la respuesta ACR-Pediátrica, 30,50 y 70 correspondiendo una mejoría del 70.9, 53,4 y 27.2 % respectivamente. Con buena tolerancia y no asociando efectos adversos graves.

Resultados preliminares de eficacia y seguridad del periodo B, doble ciego (6 meses), en 122 pacientes, presentado en EULAR 2007[92]. El porcentaje de brotes es significativamente mayor en el grupo placebo respecto al grupo tratado con ABA, sigue siendo bien tolerado y la incidencia de infecciones es similar en ambos grupos.

Trasplante autólogo de médula ósea

El trasplante autólogo de médula ósea fue realizado por primera vez en 1997, en un paciente con AIJ poliarticular y refractario. Posteriormente el grupo de Reumatología Pediátrica de Utrech en 1998 publica los resultados de 4 pacientes trasplantados y que completa en colaboración con centros europeos en el 2001, un total de 29 pacientes. En la actualidad (2005) se han reunido a 34 pacientes trasplantados, 18 pacientes (53%) están en remisión total, con una medio de 33 meses (12-60 meses), 6 pacientes (18%) presentan una respuesta parcial, 7 pacientes no respondieron al trasplante, la tasa de mortalidad esta en un 15%. En los pacientes trasplantados con AIJ forma sistémica presentan gran riesgo de hemofagocitosis reactiva. Recomiendan evitar la radiación de estos pacientes y tratamiento profiláctico con antivirales e inmunoglobulinas iv hasta normalizar CD4 y el recuento de células T[93,94].

Tratamiento de las complicaciones de la AIJ

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

El SAM es una de las complicaciones de las enfermedades inflamatorias y principalmente. El objetivo del tratamiento es frenar el proceso hiperinflamatorio, por lo que debe de ser de instauración rápida. El tratamiento de elección son los corticoides a dosis altas, se recomienda utilizar bolos iv de metilprednisolona (30mg/Kg/día), durante tres día consecutivos, seguidos por 2-3 mg/Kg/día repartido en 3-4 dosis. Tras la normalización de las alteraciones hematológicas y de la coagulación el descenso de corticoides debe ser lento para evitar reactivaciones. La ciclosporina (CyA) es el segundo fármaco de elección en la amiloidosis, a dosis entre 2-5 mg/Kg/día (máxima 7 mg/día), recomendable inicialmente iv, en perfusión continua, teniendo en cuenta la hipertensión secundaria, relacionada con dosis altas principalmente. Otros tratamientos también han sido utilizados como son la gammaglobulina iv, ciclofosfamida, etopódiso (VP-16). En pacientes con refractariedad a la terapia con corticoides y Cya, han sido utilizados los anti-TNF, como son etanercept y anakinra, con buenos resultados de eficacia[95].

Amiloidosis

El tratamiento de la amiloidosis va dirigido en primer lugar a frenar el depósito de amiloide, suprimiendo la actividad inflamatoria de la enfermedad de base. El imunosupresor que ha demostrado ser eficaz en la amiloidosis es el clorambucil, administrado a dosis de 0.07-0.12 mg/Kg/día, consiguiendo en algunos casos la regresión de la enfermedad. El control del proceso inflamatorio de base sigue siendo la clave para la prevención de esta complicación[96].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. A prospective study. Arthritis Rheum 1986;29:1232-1239.
2. Gare BA: Juvenile Chronic Arthritis. A population based study on epidemiology, natural history and outcome. Goteborg, Sweden, University of Goterborg, 1994.
3. Peterson LS, Mason T, Nelson AM. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1996;39:1385-1343.
4. Berston L, Anderson B, Fasth A, Herin T, Kristinson J, Pekka L, et al. For the Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic Countries. A population based study with especial reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. J Rheumatol 2003;30:2275-2282.
5. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten year retrospective study. Clin Exp Rheumatol 1998;16:99-105.
6. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology (Chapter 12). Philadelphia; Saunders WB co.2001. P. 218-321.
7. Rosemberg AM, Petty RE, Oen KG, Schroeder ML. Rheumatic diseases in Western Canadian Indian children. J Rheumatol 1982,9:589-592.
8. Pascual V, Allatanz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of Interleukina-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. JEM 2005;201:1479-1486.
9. Allatanz F, Chaussabel D, Stichweh D, Bennett L, Allman W, Mejias A, et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blocked. JEM 2007;201:1479-1486.
10. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Alabani S, Novick D, Martini A. Serum soluble interlukin 6 (IL-6) receptor and IL6/soluble IL6 receptor complex in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1994;93:214-219.
11. Woo P. Cytokines and juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheum Rep 2002;4:458-465.
12. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani F, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. British J Rheumatol 1995;34:454-460.
13. European League Againts Rheumatism: EULAR Bulletin No 4: Nomenclature and classification of arthritis in children. Basel, National Zeitung AG,1977.
14. Brewer EJ, Bass J, Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. Arthritis Rheum 1977;20:195-199.
15. Fink CW. Proposal for the development of clasification crteria for idiopathic artritis of childhood. J Rheumatol 1995;22:1566-1569.
16. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhettay E, Glass DN, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. Durban 1997. J Rheumatol 1998;25:1991-1994.
17. Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton 2001. J Rheumatol 2004;31:390-392.
18. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. Curr Opin Rheumatol 2002 ;14 :548-552.
19. Pelkoenen PM. Juvenile arthritis with oligoarticular onset. Bailliere's Clinical Rheumatology 1998;12:273-285.
20. Guillaume s, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1858-1865.
21. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, and Section on Ophtalmology. Guidelines for ophthalmologic examination in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2006;5:1843-1845.
22. Fericci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simples and multiplex poliarticular-onset juvenile rheumatoid. Arthritis Rheum 2005;52:239-246.
23. Vehe RK, begovich AB, Nepom BS. HLA susceptibility genes in rheumatoid factor positive juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990;26:11-15.
24. Southwood TR. Psoriasic Arthritis. En: Textbook of Paediatric Rheumatology: 345-355. Saunders Company, Philadelphia, 2001.
25. Ansell BM. Juvenil psoriasic arthritis. Bailliares Clin Rheumatol 1994;8:317-332.
26. Rosenberg A, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopaty and arthrotphaty children. Arthritis Rheum 1982;25:1041-1049.
27. Maksymowych WP, GorodezkyC, Olivo A. HLA DRB1*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondyloarthropathy. J Rheumatol 1997;24:904-909.
28. Burgos-Vargas R, Vazquez Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:835-844.
29. Burgos-Vargas R, Pacheco Tena C, Vazquez Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. Rheum Clin Nort Am 1997;23:569-849.

30. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. J Rheumatol 2002;29:1989-99.
31. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. Rheumatology 2002;41:1428-1435.
32. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Reed M, et al. Early predictors of long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid patient arthritis. J Rheumatol 2003;30:585-593.
33. Flato B, Lien G, Smerdel a, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a care control study revealing early predictors and outcome after 14.9 year. J Rheumatol 2003:30:383-393.
34. Modesto C, Woo P, Garcia-Consuegra J, Merino R, Garcia-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bas prognosis. Clin Exp Rheumatol 2001;19:211-217.
35. Scheneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2002;28:503-530.
36. De Inocencio J. Artritis crónica juvenil. Tratamiento farmacológico: Antiinflamatorios no esteroideos. Act Pediatr Esp 1995;53:682-690.
37. Down JE, Cimaz R, Fink CW. Nonesteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. Artritis Rheum 1995;38:1225-1231.
38. Len C, Hilario MO, Kawakami E. Gastroduodenal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. Hepatogastroenterology 1999;46:991-996.
39. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y. Prieur AM, Mouy R, et al. Randomized double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Short and long term efficacy en safety results. Arthritis Rheum 2005;52:563-572.
40. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss, Goodman S, Zavaler MF, et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. J Rheumatol 2006;33:985-995.
41. Jashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005;294:1671-1681.
42. Kimura Y, Friedston E, Devnes-Vandervlugt B, Li S, Imando L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000;27;2018-2024.
43.Garcia-Consuegra J, Merino R, De Inocencio J. Artritis Idiopática Juvenil: Tratamiento actual y perspectivas terapéuticas. Rev Esp Reumatol 2003;30:338-347.
44. Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid D, Wright DJ, et al. Randomized double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic arthritis: relatively bone-sparing effect of deflazacort. Pediatrics 1991;88:428-436.
45. Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroid for chronic arthritis in children: efficacy and effect on cartilage and growth. J Pediatr 1995;127:317-321.
46. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31;2507-2512.
47. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, Holdsword DE, Falchuc KR, Wissman BN, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:167-175.
48. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximo V, Vorontsov I. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results in the USA-USSR double blind, placebo-controlled trial. New England J Med 1992;326:1043-1049
49. Woo P, Soutwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849-57.
50. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 1999;135:316-320.
51. Seitz M, Zwicker M, Villiger PM. Pre-treatment cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells and serum from patients with rheumatoid arthritis in different American College of Rheumatology response groups to methotrexate. J Rheumatol 2003;30:28-35.
52. Ruperto N, Murray K, Gerloni V, Wulffraat N, Oliveira S, Flacini F, et al. A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose. Arthritis Rheum 2004;50;2191-2201. 2002,61:60-61.
53. Petty RE, Malleson PN, Cabral D. El role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. J Rheumatol 2004,31:2501
54. Foell D, Frosch M, Schuzezurwiesch a, Vogl T, Sorg C, Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop. Ann Rheum Dis 2004;63:206-208.
55. Ladenne P, Rapola J, Ylijoki H, Haapasaari J. Hepatotoxicity in patients with juvenile idiopathic arthritis receiving long-term methotrexate therapy. J Rheumatol 2002;29:2442-2445.

56. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Miguel P, Garcia-Consuegra J. Lymphoproliferative disorders in pediatrics rheumatic disease. A Report of two cases. Clin Exp Rheumatol 2004;22:649-650.
57. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmanan RK, Lahdenne P, Hornef G, Calvo I, et al. Leflunamide versus methotrexate of juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2005;352;1655-1656.
58. Van Rossum MA, Fislier TJ, Franssen MJ. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled, multicenter study. Arthritis Rheum, 1998;41:808-816.
59. Burgos-Vargas R, Vazques-Mellado J, Pacheco-Tena, Hernanadez-Gardun OA, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomized double-blind placebo-controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. Ann Rheum Dis 2002;62:941-942.
60. Brooks CD. Sulfasalazine for thru management of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001;28:845-853.
61. Kevien TK, Hoyeraal HM, Dandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis a single center double blind comparative study. J Rheumatol 1993;13:118-123.
62. Shaikov AV, Maximov AA, Speranski AL, Lovell DJ. Repetitive use pulse therapy with metylprednisolone and cyclofosfamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis. Preliminary results of a long-term study. J Rheumatol 1992;19:612-616.
63. Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M, Arnoldi C, Potitaki I, Fantini F. Efficacy and safety profile of cyclosporine A in the treatment of juvenile chronic arthritis. Rheumatology 2001;40:907-913.
64. Ruperto N, Ravelli A, Castell E, Gerloni V, Haefner R, Mallatia C, et al. Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. Clin Exp Rheumatol 2006;25:599-605.
65. Bloom BJ: New drug therapies for the pediatric rheumatic disease. Curr Opin Rheumatol 2001:13:410-414.
66. Gianini EH, Lovell DJ, Silverman ED, Sundel RP, Tague BL, Ruperto N for the Pediatric Collaborative Study Group. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A phase I/II study. J Rheumatol 1996;23:797-800.
67. Lovel DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with poliarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;342:763-769.
68. Lovel DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schenieder R, Olson J C. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with poliarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Results from an ongoing, multicenter, open-label extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003;48:218-226.
69. Calvo I, Cevallos E, Soriano J. Etanercept in treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA): Results of long-term study. Ann Rheum Dis 2003;62:495.
70. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in poliarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. Ann Rheum Dis 2002;61:171-173.
71. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Scheneider R, Nocton J, Stein LD. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with poliarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1987-1994.
72. Horneff G, Schemeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Gisrschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1638-1644.
73. Calvo I, Lopez B, Merino R, Garcia-Consuegra J, Moreno P, Bravo B y col. Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis; results of a retrospective multicenter registry. Ann Rheum Dis 2006;65:440.
74. Schemeling H, Mathony K, John V, Keyber G, Burdach ST, Horneff G. Combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. Ann Rheum Dis 2001;60:410-412.
75. Calvo I, Ceballos E, Soriano J. Resultados del tratamiento combinado etanercept y metotrexato en la artritis idiopática juvenil y comparación en monoterapia con etanercept. Rev Esp Reum 2003;30:232.
76. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32.935-942.
77. Claair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible t, Kavanaug A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis. Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:1451-1459.
78. Ruperto N, Lovell DJ, Cuticca R, Vilkinsson N, Espada G, Wouters C, et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexato (MTX) for the treatment de polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64;511.
79. Visvanathan S, Marini JC, Lovell D, Gianini E, Ruperto N, Martín A. Modulation of inflamatory disease markers alter initiation of infliximab plus methotrexate therapy in patientes with juvenile rheumatoid artritis. Ann Rheum Dis 2006;65:467.

80. Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumur necrosis factor a monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. Ann Rheum Dis 2002;61:70-73.
81. Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S, Reiff A, Jung L, Nemcova D, et al. 48 week data from the study of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006,65,57.
82.Ruperto N, Lovell DJ; Goodman S, Reiff A, Nemcova D, Prieur AM, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): Data over two years of treatment in a phase III study. Ann Rheum Dis 2007;66:165.
83. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of inleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. JEM 2005;201:1479-1486.
84. Calvo I, Lopez B, Millan C. Anakinra effetivity in systemic idiopathic arthritis non responding to conventional treatments. Clin Exp Rheumatol 2005;23:245.
85. Yakota S, Miyamae T, Imagawa t, Iwata T, Katakura S, Mori M, et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor anti-body in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005;52:816-825.
86. Patel DD. B-cell ablative therapy for the treatment of autoimmune disease. Artritis Rheum 2002;46:1984-1985.
87. Emery P, Fleismann R, Filipowics-Sarnowka A, Schechtman J, Szcepankil L et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase II-b randomized double-blind placebo-controlled, dose ranking trial. Arthritis Rheum 2006;54:1390-1400.
88. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, Ostor AJ. Successful treatment of refractory poliarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. Rheumatology 2006;45:1448-1449.
89. Genovese Mc, Becker JC, Schiff m, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractary to tumour necrosis factor alpha inhibition. N Eng J Med 2005;353.1114-1123.
90. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept. Arthritis rheum 2005;52:2263-2271.
91. Ruperto N, Lovell DJ, Prieur A, Paz E, Rubio- Perez NE, Silva CA et al. Efficacy and safety of abatacept in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:248.
92. Ruperto N, Gianini e, Prieur AM, Paz E, Rubio-Perez NE, Silva CA et al. Efficacy and safety of abatacept, a costimulation modulator in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis: Results of double-blind withdrawal phase. Ann Rheum Dis 2007;66:87.
93. Wulffraat NM, Brinkman D, Ferster A, Opperman J, Cate R, Wedderburn L et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. Ann Rheum Dis 2004,63.1318-1326.
94. Wulffraat NM, Vaster b, Tyndall A. Treatment of refractary autoinmune diseases with autologos stem cell transplantation: focus in juvenile idiopathic arthritis. Bon Marrow Transplant 2005;35:527-529.
95. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. J Pediatr 1996;129.750-4.
96. Savolainem HA. Clorambucil in severe juvenile chronic arthritis long-term follow-up with special reference to amyloidosis. J Rheumatol 1999;26:898-903.

Enfermedad de Still del adulto

J.A. Castellano Cuesta[1], J.R. Corts Giner[2], F.J. Pastor Oliver[3].
Sección de Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia[1], Hospital Clínico Universitario de Valencia[2], Hospital de Denia, Alicante[3]

CONCEPTO

La enfermedad de Still del adulto (ESA) es una enfermedad reumática inflamatoria, de etiología desconocida, de carácter sistémico y con tendencia a las recidivas y a la cronicidad, caracterizada por fiebre alta, en agujas, de predominio vespertino, acompañada de artralgias, poliartritis, erupción maculopapular evanescente, odinofagia intensa, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia, pleuropericarditis, leucocitosis, elevación importante de la ferritina sérica y ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Además, ocasionalmente pueden aparecer una gran variedad de manifestaciones clínicas y de complicaciones, a veces, graves. La enfermedad articular puede ser limitada en el tiempo o de evolución crónica y destructiva. No existe ningún dato aislado patognomónico que permita realizar el diagnóstico. Por tanto, el reconocimiento de la enfermedad se basa en el cuadro clínico-biológico característico y en la exclusión de otras enfermedades que puedan remedarla.

Por definición, ocurre en personas mayores de 15 años, ya que en edades más precoces constituye el cuadro clínico denominado artritis idiopática juvenil de tipo sistémico o enfermedad de Still. La ESA fue descrita por primera vez por Eric George Lapthorne Bywaters en 1971 (Londres, 1910-2003), mientras que la forma infantil fue dada a conocer por Sir George Frederic Still en 1897 (Londres, 1868-1941).

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad rara, de amplia distribución mundial, cuya incidencia se ha calculado en 1 - 4 casos por 100.000 habitantes /año y la prevalencia en 14-30 casos por millón[1]. Es ligeramente más frecuente en mujeres y, aunque se presenta en cualquier edad, suele iniciarse entre los 16 y los 35 años. No existe agregación familiar conocida. Se han descrito pequeñas series de pacientes en muchos países del mundo. En nuestro país se ha descrito recientemente una serie de 26 casos[2].

ETIOPATOGENIA

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se ha sugerido la existencia de un factor genético de predisposición, a través de la asociación con algunos antígenos del sistema HLA (B14, B17, B18, B35, DR2, DR7, Bw 35, Cw 4 y DR4).

Asimismo, en ocasiones se ha descrito el inicio de la enfermedad coincidiendo con una infección vírica (rubéola, parotiditis, echovirus 7, cytomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B 19, hepatitis B y C) o por otros microorganismos (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Yersinia enterocolítica 3 y 9, Brucella abortus y Borrelia burgdorferi). Quizá, en estos casos, podría ser una enfermedad reactiva al proceso infeccioso[3].

La elevación de ciertas citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α, INF-gamma), del factor estimulador de colonias macrofágicas, de procalcitonina, de Hemeoxigenasa-1 (HO-1), del antagonista de los receptores de IL-1 y de los niveles de receptores solubles de IL-2, sobre todo en la fase aguda de la enfermedad, también tiene importancia desde el punto de vista patogénico. Algunas de estas citoquinas se han convertido en dianas terapéuticas[4].

Los niveles séricos de Fas, Fas ligando soluble y metaloproteinasa 3 de la matriz (MMP-3) se hallan elevados en la enfermedad activa no tratada, pero su verdadero significado patogénico se desconoce[5].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES[2, 6-18]

Pródromos (95%)

La enfermedad se inicia habitualmente con odinofagia intensa, astenia, anorexia, náuseas, artralgias, mialgias y pérdida de peso llamativa, que precede en varios días o semanas al resto de las manifestaciones. La odinofagia se presenta en el 80% de los casos y constituye una manifestación muy característica de la enfermedad. No se observan lesiones exudativas en la faringe, los cultivos son habitualmente negativos y no responde a antibióticos. No se sabe si obedece a una infección local no bacteriana, a una

inflamación del tejido linfoide o a una pericondritis de los cartílagos cricotiroideos.

Fiebre (95%)
Suele ser de tipo intermitente (en agujas), alta, frecuentemente mayor de 39º C, de predominio vespertino y con uno o dos picos diarios; su duración suele ser de 2 a 4 horas, remitiendo el resto del día. En ocasiones, es el síntoma predominante y el diagnóstico de ESA se hace en estos casos en el contexto del estudio de una fiebre de origen desconocido (FOD). Durante el episodio febril se exacerba el resto de la sintomatología, sobre todo la erupción cutánea, las mialgias y la artritis.

Erupción cutánea (90%)
Suele ser bastante característica. Se trata de una erupción maculopapular, de color rosa asalmonado, morbiliforme, generalmente no pruriginosa, localizada en el abdomen, espalda, tronco y zona proximal de las extremidades. Es evanescente, apareciendo sólo por las tardes, durante el período febril, lo que le valió el nombre de "rash del residente". El fenómeno de Koebner y el dermografismo suelen estar presentes, de modo que una lesión provocada por rascado puede permanecer mayor tiempo que la propia erupción de la enfermedad. El calor ambiental, un baño caliente o el estrés psicológico pueden exacerbarla. Habitualmente, se plantea el diagnóstico diferencial con toxicodermias medicamentosas y erupciones de origen vírico. El estudio histopatológico de las lesiones es inespecífico.

Artritis (90%)
Las artralgias se presentan en todos los pacientes y la artritis franca en la mayoría de ellos. Inicialmente, empeoran durante el episodio febril tendiendo a mejorar o a desaparecer el resto del día, pero en un porcentaje elevado de casos persistirá como artritis crónica. Suele ser simétrica y afecta en orden decreciente de frecuencia a las rodillas, muñecas, tobillos, interfalángicas proximales, codos, hombros, metacarpofalángicas, metatarsofalángicas, caderas, interfalángicas distales y temporomandibulares.

La artritis de evolución crónica tiende a ser erosiva, destructiva y a fusionar los carpos, tarsos e interapofisarias posteriores cervicales. Los cuadros que se manifiestan inicialmente como poliartritis intensa o afectando grandes articulaciones proximales, evolucionan más frecuentemente a artritis crónica, hecho que hay que tener en cuenta con vistas a la planificación del tratamiento.

Las mialgias son de distribución generalizada y aparecen en el 70% de los pacientes, más a menudo durante el período febril. La elevación de enzimas musculares y la existencia de una verdadera miopatía son mucho más raras.

Adenopatías (70%)
También son muy características. Suelen localizarse en el cuello, en zona submandibular, supraclavicular, axilar e inguinal, fundamentalmente. En ocasiones son generalizadas remedando un linfoma. El dolor abdominal que aparece en algunos pacientes podría ser debido a adenitis mesentérica. Las adenopatías suelen ser móviles, blandas, no adheridas a planos profundos y generalmente no dolorosas. En muy raras ocasiones la enfermedad se ha asociado con cuadros de linfoma o de síndrome de Kikuchi (linfadenitis subaguda necrotizante). A veces, el diagnóstico diferencial con el linfoma es muy difícil a pesar de realizar un estudio histopatológico exhaustivo.

Esplenomegalia y hepatomegalia (40%)
La afectación del sistema reticuloendotelial es muy frecuente y, junto con la pérdida de peso, es otro factor de posible confusión diagnóstica con las neoplasias hematológicas. La disfunción hepática leve o moderada ocurre en la mayoría de los pacientes. Suele ser asintomática, sin embargo puede ocurrir hepatitis con citolisis o colestasis grave e incluso fallo hepático fulminante.

Serositis (25%)
La pleuritis y pericarditis son relativamente frecuentes, ya que se presentan aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes. La pericarditis se diagnostica en un 10% - 20% de los casos, sin embargo el taponamiento cardíaco se ha descrito de forma excepcional. La artritis, el rash y la fiebre suelen preceder a la pericarditis, que posteriormente puede constituir la única manifestación clínica o la que predomine en el cuadro clínico. Tiene tendencia a recidivar y, generalmente, precisa tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Se ha descrito la respuesta rápida del taponamiento cardíaco al empleo de pulsos de corticoides, constituyendo éste el tratamiento de primera elección. No obstante, ante la gravedad del cuadro, es necesaria una vigilancia estricta para realizar eventualmente pericardiocentesis o pericardiectomía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MENOS FRECUENTES

Ocasionalmente, se han descrito una gran variedad de manifestaciones clínicas, complicaciones de diversa gravedad y alteraciones asociadas. En

Tabla 1. ***Manifestaciones clínicas, complicaciones y asociaciones menos frecuentes en la ESA***

Cutáneas	Urticaria, angioedema, vesículas, pústulas, pápulas, placas, lesiones prúrigo-pigmentosas, placas pigmentadas lineales, gangrena digital.
Pulmonares	Neumonitis intersticial, empiema bilateral no infeccioso, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de distrés respiratorio del adulto, bronquiolitis obliterante.
Cardíacas	Taponamiento pericárdico, miocarditis, miopericarditis, disfunción miocárdica, endocarditis, lesiones verrugosas valvulares, insuficiencia mitral y aórtica agudas, muerte súbita de origen cardíaco.
Hematológicas	Síndrome hemofagocítico o de activación macrofágica, aplasia pura de células rojas, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia amegacariocítica, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico-urémico, síndromes mielodisplásicos, leucemias, linfomas, crioglobulinemia, síndrome de Kikuchi.
Neurológicas	Meningitis aséptica con pleocitosis neutrofílica, microangiopatía trombótica cerebral difusa de evolución fulminante, hipofisitis linfocitaria con SIADH, isquemia cerebral, lesiones focales cerebrales en RM, sordera neurosensorial, polimiositis.
Renales	Glomerulonefritis colapsante, amiloidosis secundaria con afectación renal.
Infecciones	Muchas veces se ha descrito el desencadenamiento de la enfermedad por virus (rubéola, parotiditis, echovirus 7, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parainfluenza, Coxsackie B4, adenovirus, influenza A, herpes virus humano 6, parvovirus B 19, hepatitis B y C) o por otros microorganismos (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Yersinia enterocolítica 3 y 9, Brucella abortus y Borrelia burgdorferi). Por otra parte, se han comunicado puntualmente infecciones graves como consecuencia de la inmunosupresión (meningitis por listeria, neumonía por Legionella, abscesos cerebrales múltiples por Nocardia asteroides, hepatitis fulminante en pacientes con HBs Ag), sobre todo en los pacientes tratados con terapias biológicas e inmunosupresores.
Otras manifestaciones	Retinopatía de tipo Purtscher-like, perforación del tabique nasal, fibrosis retroperitoneal, microangiopatía trombótica difusa (cerebral, renal y pancreática), enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, neoplasias sólidas, fallo multiorgánico y muerte.

la tabla 1 se detallan algunas de las que más se describen en la literatura médica, a pesar de su rareza. Por su importancia y gravedad destacamos el síndrome de activación macrofágica, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la amiloidosis.

Síndrome de activación macrofágica (SAM)

El SAM (también denominado síndrome hemofagocítico) es una entidad clínico-patológica rara, caracterizada por un cuadro agudo de fiebre alta, rash cutáneo, hepatosplenomegalia, poliadenopatías, insuficiencia hepática y renal, coagulopatía de consumo, encefalopatía y fallo multiorgánico, asociado a una proliferación y activación de macrófagos, de características morfológicas benignas, con producción de hemofagocitosis a nivel del sistema reticuloendotelial.

Por su analogía con el síndrome de activación linfohistiocitaria de origen genético o la forma inducida por virus, se puede considerar como la expresión de una activación y proliferación de macrófagos y linfocitos T, no maligna, y como consecuencia de una hipercitocinemia (IFN-gamma, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-18) responsable de los principales signos biológicos.

Existen formas primarias y secundarias de SAM. En las formas primarias se han descrito defectos genéticos específicos de los linfocitos T citotóxicos (mutación en el gen de la perforina) que producen disfunción de las células natural killer (NK), responsables de la inducción de la apoptosis celular. Esta misma disfunción ha sido descrita en el SAM asocia-

do a la artiritis idiopatica juvenil de inicio sitémico (AIJS) e incluso en la AIJS no complicada por SAM. Esto demuestra que existen unas vías patogénicas comunes entre ambas enfermedades.

Las formas secundarias de SAM pueden obedecer a la existencia de neoplasias hematológicas, infecciones víricas o por otros microorganismos, al empleo de determinados fármacos o a enfermedades autoinmunes sistémicas (ESA, AIJS, lupus eritematoso sistémico, sobre todo en las formas juveniles, enfermedad de Kawasaki y espondilitis anquilosante).

El SAM puede preceder al diagnóstico de ESA o aparecer varios años tras el inicio de la enfermedad reumática. El síndrome hemofagocítico cuando ocurre en el seno de enfermedades reumáticas, puede coincidir además con infecciones graves que actúan como desencadenantes. Por lo tanto, ante su sospecha, es obligatorio un estudio amplio, para excluir la posibilidad de cualquier proceso infeccioso.

El síndrome hemofagocítico puede remedar fielmente a la ESA. Un dato diferencial característico es la presencia de citopenias (anemia, trombocitopenia, linfopenia, o pancitopenia). Además, suele observarse coagulopatía (con o sin hipofibrinogenemia), elevación de triglicéridos, incremento exagerado de los niveles de ferritina (> 10.000 hasta 250.000 ng/ml), elevaciones de IFN-gamma, de receptores solubles de IL-2, del factor estimulador de las colonias macrofágicas y de la Heme oxigenasa-1 (HO-1).

En las enfermedades autoinmunes sistémicas que cursan con fiebre, el SAM puede confundirse con la propia enfermedad reumática, retrasando el diagnóstico, lo cual podría llegar a comprometer la vida del paciente. Por tanto, el índice de sospecha debe ser alto y, ante la duda, realizar una aspiración o biopsia de médula ósea con finalidad diagnóstica. De hecho, estudios recientes confirman que el SAM pasa comúnmente desapercibido en la artritis idiopática juvenil de tipo sistémico[19].

El examen de la médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado, muestra incremento de macrófagos activados y signos de hemofagocitosis.

Los pocos casos descritos en la literatura médica han sido tratados con pulsos de corticoides, inmunoglobulinas endovenosas y ciclosporina A (3 mg/kg/día); la plasmaféresis se ha usado con menor frecuencia. Como tratamiento de mantenimiento, en pacientes que han sobrevivido a la fase aguda de la enfermedad, se han empleado corticoides, ciclosporina A, metotrexato y fármacos antiTNF. Se ha descrito un caso aislado de SAM tras el uso de etanercept y otro con sulfasalazina, por lo que el uso de estos fármacos en la actualidad es controvertido. Sobre anakinra existen escasas referencias, pero en teoría resulta un tratamiento muy atractivo, ya que disminuye los niveles de las citoquinas implicadas en la patogénesis del proceso. Ganciclovir se ha empleado en casos de infección activa por citomegalovirus. El tratamiento antibiótico adecuado de cualquier infección bacteriana es requisito imprescindible para obtener una mejoría del proceso. Por su gravedad, es habitual el tratamiento de esta enfermedad en una unidad de cuidados intensivos.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

En ocasiones, la ESA puede presentarse en forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, con shock, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fracaso renal agudo y coagulación intravascular diseminada. En estos casos hiperagudos, unos valores de ferritina > 3.000 ng/ml son de especial valor para establecer el diagnóstico y para decidir la administración de pulsos de corticoides, los cuales pueden causar una mejoría clínica espectacular. Es un cuadro clínico grave, con alta mortalidad y que precisa un tratamiento precoz y agresivo en una unidad de cuidados intensivos.

Amiloidosis

La amiloidosis es una complicación infrecuente en la evolución de la ESA. Su incidencia es desconocida, pero relativamente baja, probablemente por debajo del 5%. A medida que se ha ido avanzando en el tratamiento y control de la actividad inflamatoria de la enfermedad se describen menos casos. El tiempo de evolución de la ESA varía entre 4 y 40 años. Se presenta como un síndrome nefrótico que puede evolucionar a insuficiencia renal y parece ser más frecuente en aquellos casos de evolución agresiva. La hipertensión arterial es más rara. La amiloidosis también puede afectar al tracto digestivo e incluso al corazón. Es preciso distinguirla de otras enfermedades renales que pueden aparecer en estos pacientes, por lo tanto la biopsia renal se hace generalmente imprescindible. El material amiloide también se puede observar en muestras tomadas de biopsia rectal. Se ha tratado con corticoides, colchicina, ciclofosfamida, clorambucil y tratamientos biológicos con eficacia variable. Los datos son tan escasos que es difícil hacer recomendaciones específicas, pero empíricamente se debe intentar mantener la ESA inactiva, con los mejores fármacos disponibles.

LABORATORIO

En la fase activa de la enfermedad es frecuente la anemia de proceso inflamatorio crónico, la leucoci-

tosis intensa (a veces se trata de una verdadera reacción leucemoide) y la trombocitosis. Asimismo, la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) guarda correlación con la actividad de la enfermedad.

Se observan alteraciones de las pruebas de función hepática en el 76% de los casos. Estas pueden ser moderadas (elevación de transaminasas entre 2 y 5 veces el valor normal) en el 65% de los pacientes. Citolisis severa (nivel de transaminasas > 5 veces el valor normal) se presenta en el 12% de casos. Aparece colestasis (elevación de gamma GT y/o fosfatasa alcalina) en el 65% de los pacientes e incremento de LDH en el 35%. Todas estas alteraciones desaparecen bajo tratamiento en un período de unas dos o tres semanas.

El 69% de los pacientes tienen niveles séricos de ferritina de hasta 5 veces el valor superior de la normalidad. La combinación de unos niveles de ferritina sérica elevados y de ferritina glicosilada ≤ 20% (VN > 50%), tiene una sensibilidad diagnóstica del 70.5% y una especificidad del 83.2%. La combinación de unos niveles de ferritina sérica elevados ≥ 5 veces el valor normal y de ferritina glicosilada ≤ 20%, tiene una sensibilidad diagnóstica del 43.2% y una especificidad del 92.9%. Por tanto, esta última combinación es de notable ayuda en el diagnóstico diferencial. La ferritina sérica con frecuencia está por encima de 1.000 a 3.000 microg/L en casos de enfermedad activa y se normaliza con la remisión del cuadro clínico, sin embargo la ferritina glicosilada permanece baja (< 20%) incluso cuando la enfermedad está inactiva.

La causa de la elevación de la ferritina no está clara, pero se postula que puede ser debida a la liberación de ferritina desde los hepatocitos dañados o desde los histiocitos activados que hubieran fagocitado eritrocitos durante una crisis hemofagocítica. También se ha implicado a las citocinas y a las prostaglandinas en la fisiopatología celular de la hiperferritinemia, pues el ambiente proinflamatorio provoca un aumento de la síntesis de ARN mensajero de la ferritina hepatocitaria.

Otras causas frecuentes de ferritina elevada (> 2.000 ng/ml) son las enfermedades hematológicas, hepáticas, insuficiencia renal crónica, neoplasias, otras enfermedades inflamatorias sistémicas, transfusiones repetidas e infecciones sistémicas no-HIV. Todas ellas deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Los niveles de Heme oxigenasa-1 (HO-1) se hayan elevados paralelamente con los de ferritina en la ESA y en el síndrome hemofagocítico, pero no en otras situaciones que cursan con ferritina alta. Así pues, la elevación de HO-1 puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial de las hiperferritinemias.

Los niveles de procalcitonina se hallan elevados en los procesos infecciosos bacterianos sistémicos y, en este sentido, pueden ayudar en el diagnóstico de pacientes febriles con enfermedades autoinmunes sistémicas, para excluir cuadros de origen séptico. Sin embargo, en la ESA, aun en ausencia de infección, los niveles suelen estar muy elevados lo que también puede ser de ayuda diagnóstica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En las radiografías simples de las articulaciones afectas se observan alteraciones características que dependen del momento evolutivo. En un estadio precoz son normales o muestran aumento de partes blandas y osteoporosis yuxtaarticular. En estadios avanzados aparecen erosiones, cambios destructivos de intensidad variable y fusión, que se hace patente a nivel de carpos (pericapital y carpometacarpiana), tarsos y columna cervical. La artropatía erosiva aparece en la mayoría de los pacientes que sufren una evolución crónica; esta forma clínica supone entre el 30% y el 50% de los casos.

Las diferentes pruebas de imagen, a nivel pulmonar, pueden poner de manifiesto derrame pleural, infiltrados pulmonares, neumonitis intersticial, hipertensión pulmonar, signos de bronquiolitis obliterante, neumonías bacterianas o síndrome de distrés respiratorio del adulto.

A nivel cardíaco, las diferentes exploraciones complementarias pueden evidenciar la existencia de derrame pericárdico, taponamiento cardíaco, miocarditis, endocarditis o lesiones valvulares verrugosas.

A nivel del sistema nervioso central, la punción lumbar puede objetivar pleocitosis neutrofílica, como reflejo de una meningitis aséptica y, la RM, lesiones isquémicas focales propias de microangiopatía trombótica.

Desde el punto de vista hematológico, la biopsia de médula ósea y de ganglios linfáticos, puede poner de manifiesto una gran variedad de alteraciones que han sido descritas anteriormente (tabla 1).

Al tratarse de una enfermedad febril, habrá que realizar hemocultivos seriados, urocultivo y serología amplia, para excluir cualquier proceso infeccioso que pueda remedar o desencadenar la ESA.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen histopatológico de la piel muestra una dermatitis perivascular superficial, sin depósito de

inmunoglobulinas ni complemento. La biopsia sinovial muestra una sinovitis crónica inespecífica con proliferación de la capa limitante e infiltración de linfocitos, células mononucleares y plasmáticas. Las biopsias hepáticas han evidenciado infiltrados periportales de células mononucleares y neutrófilos, necrosis focal, nódulos hialinos y vacuolización citoplásmica. A nivel renal pueden encontrarse diferentes tipos de glomerulonefritis y amiloidosis. En casos excepcionales se ha podido observar una microangiopatía trombótica difusa. Las alteraciones que pueden observarse en la médula ósea ya han sido descritas anteriormente.

La histopatología de los ganglios linfáticos puede clasificarse en 4 patrones diferentes[20]. El más común consiste en una hiperplasia paracortical, con proliferación vascular prominente, infiltración difusa de inmunoblastos grandes, linfocitos reactivos y otras células inflamatorias. El segundo patrón consiste en hiperplasia cortical acompañada por histiocitosis masiva y agregados de histiocitos S-100 positivos. El tercer patrón histológico muestra una reacción inmunoblástica exuberante, a modo de infiltración parcheada o difusa de inmunoblastos T grandes con alta actividad mitótica, aunque no se detecta reordenamiento de genes TCR-gamma. Por último, el cuarto patrón muestra hiperplasia folicular característica. En la evolución, las lesiones muestran un espectro histológico dinámico que incluye estos cuatro patrones. La linfadenopatía dermatopática[21] se caracteriza por una proliferación de histiocitos y depósito de melanina en la zona paracortical de los ganglios. Ha sido descrita en el contexto de linfomas cutáneos de células T, linfomas de Hodgkin y en la ESA. En muy raras ocasiones la enfermedad se ha asociado con cuadros de linfoma o de síndrome de Kikuchi (linfadenitis subaguda necrotizante). A veces, el diagnóstico diferencial con el linfoma es muy difícil a pesar de realizar un estudio histológico exhaustivo.

Tabla 2: ***Principales rasgos clínicos y biológicos de la ESA***

- Inicio del cuadro clínico antes de los 35 años de edad.
- Posibles episodios similares en la infancia.
- Fiebre diaria en agujas, con uno o dos picos vespertinos, de al menos 39ºC.
- Artralgias de más de 2 semanas de duración.
- Oligo o poliartritis.
- Fusión de carpos, tarsos y columna cervical.
- Erupción evanescente típica.
- Odinofagia intensa.
- Adenopatías.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Serositis.
- Mialgias.
- Dolor abdominal.
- Leucocitosis > 10.000-15.000 (PMN > 80%).
- VSG y PCR elevadas.
- Alteración de las pruebas de función hepática.
- Elevación importante de ferritina sérica (> 1.000 microg/L).
- Ferritina glicosilada ≤ 20%.
- Factor reumatoide negativo.
- Anticuerpos antinucleares negativos.
- Excluir las enfermedades que puedan remedar a la ESA, sobre todo infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas, reumáticas y enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Algunos autores también exigen un período de observación de 12 semanas a 6 meses antes de realizar el diagnóstico definitivo.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Existen al menos 8 grupos diferentes de criterios de clasificación y diagnóstico: Yamaguchi[22], Cush[23], Fautrel[24], Calabro y Londino, Medsger, Kahn, Reginato[17] y Goldman, pero ninguno es universalmente aceptado. Todos ellos se basan en combinaciones de las manifestaciones clínico-biológicas más importantes de la ESA (tabla 2). Además hay que excluir las enfermedades que puedan remedar a la ESA, sobre todo infecciones, neoplasias, enfermedades hematológicas, reumáticas y enfermedades autoinmunes sistémicas. Algunos criterios también exigen un período de observación de 12 semanas a 6 meses antes de realizar el diagnóstico definitivo. La sensibilidad y especificidad de los diferentes grupos de criterios diagnósticos está en torno al 80%-90%. Los más utilizados son los de Yamaguchi et al[22], los de Cush et al[23] y los de Fautrel et al[24].

Yamaguchi et al[22] analizaron los datos obtenidos en un estudio multicéntrico de 90 pacientes japoneses y 267 controles. Los criterios propuestos, quizá los más empleados, consisten en: a) Criterios mayores: fiebre > 39ºC, intermitente, de más de una semana de duración; artralgias de más de dos semanas de duración; erupción cutá-

nea típica; leucocitosis > 10.000 (> 80% granulocitos. b) Criterios menores: Odinofagia; linfadenopatía y/o esplenomegalia; disfunción hepática; ausencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. Reuniendo 5 o más criterios, que incluyan al menos 2 criterios mayores, se alcanza una sensibilidad diagnóstica de 96.2% y una especificidad de 92.1%. Además, es necesario excluir procesos infecciosos, neoplásicos y otras enfermedades reumáticas que puedan remedar a la ESA.

Cush et al[23] proponen un procedimiento diagnóstico en el que valoran con dos puntos cada una de las siguientes manifestaciones o criterios mayores (fiebre > 39ºC; erupción cutánea característica; leucocitosis > 12.000 + VSG > 40 mm/h; negatividad del factor reumatoide y ANA; anquilosis de los huesos del carpo) y con un punto, cada uno de los criterios menores (edad de inicio < 35 años; artritis; odinofagia; hepatomegalia/esplenomegalia/adenopatías generalizadas/alteraciones de la función hepática; serositis; anquilosis cervical o de los tarsos). Definen la ESA como probable cuando se suman 10 puntos con 12 semanas de observación obligada y ESA definida, cuando se suman 10 puntos con 6 meses de observación obligada.

Fautrel et al[24] definen 6 criterios mayores (fiebre en picos ≥ 39ºC; artralgia; eritema transitorio; faringitis; polimorfonucleares > 80%; ferritina glicosilada ≤ 20%) y 2 criterios menores (erupción maculopapular; leucocitosis ≥ 10.000). El diagnóstico se confirma si se reúnen 4 criterios mayores o 3 mayores, junto con 2 menores.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que realizarlo con las enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide, fiebre reumática, otras artropatías inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, otras conectivopatías, vasculitis sistémicas, enfermedades granulomatosas), infecciones (víricas, sepsis, endocardits bacteriana, meningitis), neoplasias sólidas o de origen hematológico (leucemias, linfomas, linfadenopatía angioinmunoblástica) y con otras enfermedades (toxicodermia medicamentosa, enfermedad del suero, síndrome hemofagocítico, síndrome de Kikuchi, síndrome de Schnitzler -urticaria crónica, pico monoclonal Ig M, osteosclerosis, fiebre, erupción, artritis, serositis, hepato-esplenomegalia, adenopatías-, fiebre mediterránea familiar y otros síndromes de fiebre periódica).

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG, PCR, estudio de coagulación, bioquímica general, CPK, Inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas, Beta 2 microglobulina y orina.
- Extensión de sangre periférica.
- Ferritina y ferritina glicosilada.
- Hemocultivos (3 a 6), urocultivo, coprocultivo y cultivo faríngeo.
- Título de ASTO.
- Mantoux y booster.
- Parásitos en heces.
- Factor reumatoide, ANA, anti DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, ANCA, crioglobulinas, C 3 y C 4.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C.
- Serología de sífilis y HIV.
- Serología de citomegalovirus, rubéola, Epstein-Barr, sarampión, parvovirus B 19, parotiditis, echovirus, influenza, parainfluenza, coxsackie, adenovirus, herpes virus.
- Serología de enfermedad de Lyme (Borrelia burgdorferi), Brucella, Leptospira, fiebre tifoidea, Toxoplasma, fiebre Q, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax, manos, pies, pelvis, cráneo y articulaciones afectas.
- Ecografía abdominal (TAC abdominopélvico si se estima conveniente).
- Ecocardiografía.

PRUEBAS DIRIGIDAS, SEGÚN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Biopsia cutánea.
- PAAF y/o biopsia de ganglio linfático.
- Aspiración y/o biopsia de médula ósea (Mantener un alto índice de sospecha para el SAM, dada su gravedad y similitud clínica con un brote de ESA).
- Biopsia renal (glomerulonefritis, amiloidosis).
- Toracocentesis.
- Pericardiocentesis.
- Electromiograma y biopsia muscular.
- Estudios específicos de cualquier órgano afecto (pulmón, corazón, hígado, aparato digestivo, sistema nervioso, riñón, estudio oftalmológico, sistema reticuloendotelial, estudio hematológico, estudios para excluir neoplasias).

PRONÓSTICO

El pronóstico es muy variable; en las series más recientes ha mejorado notablemente debido al diagnóstico precoz y a un tratamiento más eficaz. La evolución de la enfermedad puede ser monofásica (30%), recidivante o policíclica con afectación articular y/o sistémica (40%) o de curso crónico y progresivo, con daño fundamentalmente articular (30%).

Los cuadros que se inician con poliartritis o afección de grandes articulaciones proximales (rizomélicos) tienen mayor tendencia a la cronicidad de la artritis, por tanto precisan un tratamiento más intenso desde el inicio. Sin embargo, el inicio en forma de artralgias predice una evolución monofásica o policíclica. Niveles de ferritina > 5 veces su valor normal, al inicio, también se han asociado con un curso crónico.

Más del 80% de los pacientes precisan tratamiento corticoideo en algún momento de la evolución de la enfermedad y en más del 50% se necesita usar metotrexato. La artritis crónica erosiva, destructiva y con tendencia a la fusión de carpos, tarsos y columna cervical, puede producir importante incapacidad funcional y laboral. Algunos pacientes precisan sustitución protésica de la cadera o rodilla.

La mortalidad es relativamente baja, siendo la supervivencia a los 5 años de un 90%.

Raramente, pueden ocurrir complicaciones graves como el síndrome de distrés respiratorio, hipertensión pulmonar, insuficiencia hepática severa, meningitis aséptica, glomerulonefritis, miocarditis, taponamiento pericárdico, coagulación intravascular diseminada, microangiopatía trombótica difusa, síndrome hemolítico-urémico, SAM, amiloidosis o fallo multiorgánico y muerte.

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La monitorización de la actividad de la enfermedad se realiza a través de la expresión de las manifestaciones clínicas, el hemograma, reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y niveles de ferritina sérica.

También se han sugerido como marcadores de actividad de la enfermedad los niveles de receptores solubles de IL-2 (sIL-2R), los de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α, INF-gamma), del factor estimulador de colonias macrofágicas, de procalcitonina y de Heme-oxigenasa-1 (HO-1). Todos ellos están elevados durante la fase aguda de la enfermedad, pero no se determinan habitualmente en la clínica.

TRATAMIENTO

No existen grandes estudios multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados a doble ciego que comparen los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la ESA. Por tanto, el tratamiento se hace empíricamente, basado en series descriptivas de enfermos, en estudios retrospectivos, pequeños estudios piloto prospectivos, descripción de casos clínicos y en la experiencia de médicos expertos. Los más empleados son los corticoides y el metotrexato. Es prudente evitar la sulfasalazina en estos pacientes, ya que se han descrito casos de toxicidad grave (hepatitis fulminante, mielosupresión y síndrome de activación macrofágica) cuando se emplea en el tratamiento de esta enfermedad.

AINE
(aspirina, indometacina, naproxeno y otros)

Controlan las manifestaciones articulares y sistémicas de la enfermedad sólo en el 15%-25% de los casos. Además, se ha descrito ocasionalmente el desarrollo de toxicidad hepática severa; por lo tanto la tendencia actual es no utilizarlos como tratamiento único y hacerlo por períodos más cortos, conjuntamente con los corticoides. En cualquier caso, no existe una contraindicación formal de su empleo, salvo en casos de alteración hepática importante.

Corticoides

La prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día constituye el tratamiento inicial de elección en la mayoría de los casos. Son eficaces en el 90% de los pacientes; la fiebre, la artritis y las manifestaciones sistémicas, tienden a mejorar en una o varias semanas. Una dosis media o alta de corticoides debe mantenerse al menos durante 3 ó 4 semanas, si no existe contraindicación. Con posterioridad, cuando los síntomas hayan cedido y las alteraciones analíticas se normalicen o mejoren notablemente, se iniciará el descenso paulatino hasta suspenderlos si es posible, o en su defecto, mantener una dosis mínima que permita controlar las manifestaciones clínicas. Como ocurre en la artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, hasta el 50% de los pacientes precisarán dosis de mantenimiento de aproximadamente 5-7,5 mg / día de prednisona para evitar la recidiva de la enfermedad. En caso de que las dosis bajas de corticoides no sean suficientes para mantener la remisión, el fármaco que suele añadirse con mayor frecuencia como ahorrador de esteroides es el metotrexato.

Metotrexato

Es el fármaco más utilizado como ahorrador de corticoides y para tratar casos resistentes a dichos fármacos[25, 26, 27]. Se emplea en dosis y pautas similares a las usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Resulta eficaz en el 85% de los casos, mejorando la poliartritis, las manifestaciones sistémicas y las alteraciones analíticas. Asimismo, permite el uso de una dosis mínima de esteroides o incluso la suspensión de los mismos.

Casos resistentes al tratamiento habitual

Megadosis endovenosas de corticoides[28]

Los pulsos intravenosos de corticoides han sido empleados con éxito en casos aislados de ESA con manifestaciones graves, tales como hepatopatía, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de distrés respiratorio agudo, taponamiento cardíaco, SAM, coagulación intravascular diseminada, alteraciones del sistema nervioso central o fallo multiorgánico.

Inmunoglobulinas endovenosas[29]

Las inmunoglobulinas intravenosas, en pauta mensual, administradas durante varios meses consecutivos, también se han empleado con buenos resultados en series pequeñas de pacientes y en varios casos clínicos aislados. Se han usado en casos resistentes al tratamiento habitual, en miocarditis, SAM, aplasia pura de células rojas, glomerulonefritis colapsante, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y durante el embarazo. En algunos casos graves se han empleado conjuntamente con pulsos intravenosos de corticoides. Generalmente, pasados varios meses se deben suspender y se sustituyen por otro fármaco que pueda mantener la enfermedad en remisión.

Anakinra

Se ha empleado con éxito en algo más de una treintena de pacientes con ESA[30-36]. La serie mayor incluye a 15 enfermos que no respondieron al tratamiento habitual de corticoides, metotrexato y otros fármacos inductores de remisión. Incluso se ha usado en casos de complicaciones sistémicas graves, por ejemplo coagulación intravascular diseminada, y en casos resistentes a infliximab. Su dosificación habitual en adultos es de 100 mg/día/ vía subcutánea. Mejora en pocos días la fiebre, la artritis, las manifestaciones sistémicas, los parámetros biológicos (VSG, PCR, leucocitosis, ferritina, transaminasas, IL 1, 6 y 18) y permite la reducción efectiva de corticoides en la mayoría de los casos.

Hay que tener en cuenta sus posibles efectos secundarios, sobre todo las infecciones, a veces graves, la erupción cutánea que aparece con cierta frecuencia y, aunque sea anecdótico, se ha descrito un caso de muerte de origen cardíaco en una mujer joven con ESA, durante el tratamiento con anakinra. Con todos estos datos, se concluye que puede ser una buena opción en casos graves y resistentes al tratamiento habitual, pero se ha de considerar su empleo de forma individualizada, obteniendo el consentimiento informado del paciente, aplicarlo como tratamiento compasivo y bajo un control médico estricto.

Infliximab

También se ha empleado con éxito en dosis de 3 a 5 mg/ kg / en las semanas 0, 2 y 6; y posteriormente, cada 6-8 semanas, dependiendo de la evolución clínica y de las necesidades del paciente[37-44]. Así, algunos enfermos han recibido dicho tratamiento durante más de dos años. Existe un estudio observacional que incluyó 15 pacientes[39], un estudio prospectivo no comparativo (4 pacientes)[40], varias series pequeñas de enfermos y casos aislados de pacientes con enfermedad grave y resistente al tratamiento con corticoides y metotrexato. En general, se aprecia una mejoría notable inicial en las manifestaciones articulares, sistémicas (fiebre, erupción cutánea, odinofagia, serositis, hepatoesplenomegalia, proteinuria por glomerulonefritis, síndrome de activación macrofágica) y marcadores de actividad de la enfermedad (VSG, PCR, ferritina, IL-6, IL-18). Sin embargo, con el tiempo puede haber pérdida de eficacia que obliga a abandonar el tratamiento en bastantes casos. Además, muchas de las respuestas clínicas son sólo parciales. Incluso hay casos resistentes al tratamiento con infliximab desde el principio, sobre todo cuando la enfermedad fue de inicio juvenil. Por lo tanto, la eficacia, a falta de amplios estudios controlados, doble ciego, quizá no sea tan llamativa como en la artritis reumatoide y en las espondiloartropatías. De todos modos, puede ser útil en muchos pacientes con ESA resistente a otros tratamientos, e incluso la respuesta podría ser prolongada en el tiempo tras la suspensión del fármaco.

Por otra parte, se han descrito casos aislados de complicaciones moderadas o graves, tales como meningoencefalitis por listeria, hepatitis fulminante en un paciente con HBsAg positivo, infiltrados pulmonares por neumonitis, insuficiencia cardíaca y algunas reacciones infusionales importantes. Por todo ello, pensamos que infliximab también puede ser una buena opción en casos de ESA graves y resis-

tentes al tratamiento habitual, pero se ha de considerar su empleo de forma individualizada, obteniendo el consentimiento informado del paciente y utilizándolo como tratamiento compasivo, bajo medidas estrictas de control y monitorización.

Etanercept

En un primer estudio abierto de 6 meses de duración[45], fueron tratados con etanercept 12 pacientes con ESA y artritis activa. La dosis inicial empleada fue de 25 mg, dos veces a la semana y 4 pacientes requirieron un aumento de dosis a 25 mg, tres veces a la semana. La media de duración de la enfermedad al inicio del estudio fue de 10.7 años. Todos los pacientes habían sido tratados previamente sin éxito con otros fármacos modificadores de la enfermedad. La eficacia fue evaluada según los criterios de mejoría del ACR. Diez pacientes completaron el estudio; 2 se retiraron del mismo por exacerbaciones de la enfermedad (erupción, fiebre y artritis). Siete pacientes alcanzaron los criterios de respuesta ACR 20%. De estos 7 respondedores, 4 alcanzaron los criterios de respuesta ACR 50% y 2 los criterios ACR 70%. Tres pacientes sufrían manifestaciones sistémicas (fiebre y erupción cutánea); éstas mejoraron en un solo caso. La artritis no mejoró en ninguno de estos 3 pacientes. Exceptuando los dos pacientes que se retiraron del estudio por exacerbación de la enfermedad, no se observaron otros efectos adversos significativos. Los autores concluyen que en este primer estudio el etanercept se mostró eficaz para el tratamiento de la artritis y fue bien tolerado, pero afirman que son necesarios más estudios para obtener conclusiones definitivas. No tuvo eficacia sobre las manifestaciones sistémicas.

En un estudio posterior[39], fueron invitados a participar todos los departamentos de reumatología y medicina interna de Francia, que tuviesen pacientes con ESA refractaria al tratamiento habitual y que hubiesen sido tratados con anti-TNF. La información clínica fue recogida utilizando un cuestionario estandarizado. Fueron reunidos 20 pacientes, con una edad media de 40.7 años (rango 18-74) al inicio del tratamiento y una duración media de la enfermedad de 8.5 años (rango 2-21). La expresión clínica fue predominantemente de carácter sistémico en 5 pacientes y poliarticular en 15. La respuesta previa a corticoides y metotrexate fue considerada inadecuada en todos los casos. Infliximab fue usado en 15 pacientes, y etanercept en 10; 5 habían recibido ambos fármacos consecutivamente. Los corticoides se mantuvieron en 18 pacientes y un inmunosupresor en 17.

Durante un período de seguimiento medio de 13 meses, se alcanzó la remisión completa en 5 casos (de 25 secuencias de tratamiento): uno de ellos recibiendo etanercept y los 4 restantes infliximab. Se obtuvo una respuesta parcial en 16 casos (7 con etanercept y 9 con infliximab). El tratamiento fue ineficaz en 4 casos (2 con cada uno de los fármacos). En la última visita, el tratamiento con anti-TNF había sido discontinuado en 17 casos, en 11 de ellos por ineficacia o pérdida de eficacia, en 4 ocasiones por efectos secundarios y en otros 2 pacientes por otras razones. Los autores concluyen que los anti-TNF pueden resultar de ayuda en algunos pacientes con ESA refractaria al tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sólo consiguen una respuesta parcial y la suspensión del tratamiento con el tiempo suele ser la regla. Así pues, es necesaria una mejor evaluación de la relación riesgo-beneficio de este tipo de tratamiento.

Además de estos dos estudios, se han publicado algunos casos clínicos aislados en los cuales el etanercept se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad o de algunas complicaciones de la misma, como la amiloidosis renal[46] o cardíaca[47].

Por otra parte, también se han comunicado casos aislados de complicaciones graves tales como meningitis por listeria, el empeoramiento de un caso de síndrome hemofagocítico o un caso de muerte súbita tras 6 semanas de tratamiento. Por este motivo, se hacen las mismas recomendaciones de cautela señaladas para anakinra e infliximab.

Otros tratamientos

Existen pequeñas series de enfermos, generalmente retrospectivas, o descripción de casos aislados, en los que se han empleado sales de oro, D-penicilamina, antipalúdicos, sulfasalazina, leflunomida o azatioprina para las manifestaciones articulares crónicas.

Asimismo, se han descrito casos aislados, generalmente con manifestaciones extraarticulares graves, tratados con ciclosporina A, ciclofosfamida oral o intravenosa, micofenolato, adalimumab, rituximab, tacrolimus, dexametasona, talidomida, anticuerpos monoclonales anti-receptores de IL 6, plasmaféresis de doble filtración, aféresis de adsorción de granulocitos y monocitos, trasplante autólogo de stem cell y trasplante hepático, pero las referencias en la liteatura médica son muy escasas y no existe ningún estudio prospectivo, de diseño adecuado, que apoye su utilización de una forma generalizada.

RECOMENDACIONES

1) A falta de grandes estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados y controlados, el tratamiento de la ESA continúa siendo empírico. Habitualmente el tratamiento inicial se basa en el uso de corticoides. Aproximadamente la mitad de los pacientes precisan añadir metotrexato para disminuir la dosis de corticoides y mantener la remisión total o parcial de la enfermedad.

2) En casos graves y resistentes a estos fármacos, los mejores resultados, a corto y medio plazo, se han obtenido con anakinra e infliximab.

3) Los casos fulminantes con complicaciones sistémicas graves se suelen tratar inicialmente con pulsos de corticoides e inmunoglobulinas. Anakinra, probablemente sea una buena opción en estos casos aunque no existen suficientes datos. Infliximab, ciclofosfamida en pulsos intravenosos y ciclosporina A también se ha empleado en pacientes con manifestaciones graves.

4) Para mantener la remisión a largo plazo, en casos graves de evolución crónica, resistentes a los corticoides y metotrexate, tendremos que elegir de forma individualizada y empírica, entre los fármacos biológicos (preferentemente anakinra e infliximab) y los fármacos inductores de remisión más clásicos (antipalúdicos, sales de oro, azatioprina, ciclosporina A, leflunomida o ciclofosfamida).

5) Otras modalidades terapéuticas (micofenolato, tacrolimus, rituximab y plasmaféresis) se consideran experimentales y deben quedar reservadas para casos graves resistentes a los tratamientos anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. Scand J Rheumatol. 2006; 35: 48-51.
2. Riera Alonso E, Olivé Marqués A, Sallés Lizarzaburu M, Holgado Pérez S, García Casares E, Tena Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revision de 26 casos. Med Clin (Barc). 2007;129:258-61.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 564-72.
4. Efthimiou P, Georgy S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum. 2006; 36: 144-52.
5. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Elevated levels of soluble Fas (APO-1, CD95), soluble Fas ligand, and matrix metalloproteinase-3 in sera from patients with active untreated adult onset Still's disease. Clin Rheumatol. 2007; 26: 393-400.
6. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, Kamali S, Karadeniz A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Adult-onset still's disease. Int J Clin Pract. 2007, May 18 (online).
7. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. Clin Rheumatol. 2007 Aug 15 (online).
8. Louthrenoo W, Aramsareewong T, Sukitawut W. Adult onset Still's disease: clinical features and outcome in 16 Thai patients. J Clin Rheumatol. 2001;7(5):301-7.
9. Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Sim_ek I, Beyan E, Ertenli I, Oztürk MA, Düzgün N, Erdem H, Ozbalkan Z, Kiraz S, Kinikli G, Besbas N, Dinç A, Ate_ A, Olmez U, Calgüneri M, Aydintu_ OT, Bakkalo_lu A, Turan M, Turgay M, Karaaslan Y, Topalo_lu R, Duman M, Ozen S; Ankara Rheumatology Study Group. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2006; 25: 639-44.
10. Chen DY, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH. Clinical manifestations, disease course, and complications of adult-onset Still's disease in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2004;103(11):844-52.
11. Lin SJ, Chao HC, Yan DC. Different articular outcomes of Still's disease in Chinese children and adults. Clin Rheumatol. 2000;19(2):127-30.
12. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in southern Chinese. J Rheumatol. 1998;25(12):2345-51.
13. Lim E, Chng HH. Adult-onset Still's disease in an oriental population: manifestations, course and outcome in 16 patients. Ann Acad Med Singapore. 1998;27(1):11-5.
14. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. J Rheumatol. 1997;24(3):592-7.
15. Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, Brithmer L, Brégeon C, Audran M. Adult Still's disease: part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. Rev Rhum Engl Ed. 1995;62(11):748-57.
16. Uppal SS, Pande IR, Kumar A, Kailash S, Sekharan NG, Adya CM, Malaviya AN. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. Br J Rheumatol. 1995;34(5):429-34.
17. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum. 1987;17(1):39-57.

18. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. Q J Med. 1986;61(235):1055-65.
19. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007; 34:1133-8.
20. Jeon YK, Paik JH, Park SS, Park SO, Kim YA, Kim JE, Song YW, Kim CW. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. J Clin Pathol. 2004;57:1052-6.
21. Lee SW, Park MC, Kim H, Park YB, Lee SK. Dermatopathic lymphadenopathy in a patient with adult onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:312-4.
22. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, Kashiwazaki S, Tanimoto K, Matsumoto Y, Ota T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992;19:424-30.
23. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. Arthritis Rheum. 1987;30:186-94.
24. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine (Baltimore). 2002;81:194-200.
25. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, Meyer O, Le Loët X, Masson C, Koeger AC, Kahn MF, Bourgeois P. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. J Rheumatol. 1999;26:373-8.
26. Fujii T, Akizuki M, Kameda H, Matsumura M, Hirakata M, Yoshida T, Shinozawa T, Mimori T. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease--retrospective study of 13 Japanese cases. Ann Rheum Dis. 1997;56:144-8.
27. Aydintug AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. J Rheumatol. 1992; 19: 431-5.
28. Bisagni-Faure A, Job-Deslandre C, Menkès CJ. [Treatment of Still's disease with bolus methylprednisolone. Retrospective study of 7 patients][Article in French] Rev Rhum Mal Osteoartic. 1992 ;59:228-32.
29. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, Papo T, Francès C, Huong DL, Veyssier P, Godeau P, Piette JC. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol. 1998; 16: 295-8.
30. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2007 (Online 18 October).
31. Kötter I, Wacker A, Koch S et al. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still's Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature. Semin Arthritis Rheum. 2007 (online Jun 20).
32. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. Ann Rheum Dis. 2007; 66:842-3.
33. Ruiz PJ, Masliah E, Doherty TA, Quach A, Firestein GS. Cardiac death in a patient with adult-onset Still's disease treated with the interleukin 1 receptor inhibitor anakinra. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 422-3.
34. Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. J Clin Rheumatol. 2003; 9: 330-2.
35. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1794-803.
36. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 647-8.
37. Thonhofer R, Soleiman A, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Gaugg M, Eder S, Erlacher L. Decrease of proteinuria in a patient with adult-onset Still's disease and glomerulonephritis after anti-TNFalpha therapy. Scand J Rheumatol. 2006; 35:485-8.
38. Huffstutter JE, Sienknecht CW. Treatment of resistant adult still disease with infliximab: a report of 2 cases. J Clin Rheumatol. 2004;10:218-21.
39. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis. 2005;64:262-6.
40. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. Clin Rheumatol. 2004;23:45-9.
41. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. Ann Rheum Dis. 2001;60 Suppl 3:iii55-7.
42. Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy.

Clin Exp Rheumatol. 2001;19:329-32.
43. Bonilla-Hernán MG, Cobo-Ibáñez T, De Miguel-Mendieta E, Martín-Mola E. Tratamiento con infliximab (anti-TNF alfa) en pacientes con enfermedad de Still del adulto. An Med Interna; 2004; 21: 23-26.
44. Aurrecochea E, González-Suárez, Martínez-Taboada VM, Sánchez-Andrade S, Peña JL, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Infliximab en la enfermedad de Still del adulto: dos casos. Rev Esp Reumatol 2001; 28: 217.
45. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Fraser P, Gravallese EM, Weinblatt ME. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Arthritis Rheum. 2002;46:1171-6.
46. Serratrice J, Granel B, Disdier P, Weiller PJ, Dussol B. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. Am J Med. 2003;115:589-90.
47. Asherson RA, Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. Ann Rheum Dis. 2002;61:859-60.

SECCIÓN B
ESPONDILOARTROPATÍAS

Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNFα en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica

Eduardo Collantes[a], José Luis Fernández Sueiro[b], Rosario García-Vicuña[c], Jordi Gratacós[d], Juan Mulero[e], Santiago Muñoz Fernández[f], Raimon Sanmartí[g], Pedro Zarco[h], Miguel Ángel Abad[i], Enrique Batlle[j], Juan de Dios Cañete[k], María Rosa González Crespo[l], Carlos González[m], Xavier Juanola[n], Jesús Sanz[ñ] y Javier Rivera[o].

[a]Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España. [b]Servicio de Reumatología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. España. [c]Servicio de Reumatología. Hospital de La Princesa. Madrid. España. [d]Unidad de Reumatología. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell (Barcelona). España. [e]Servicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España. [f]Servicio de Reumatología. Hospital la Paz. Madrid. España.

[g]Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España. [h]Unidad de Reumatología. Fundación Hospital de Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España. [i]Unidad de Reumatologia. Hospital Virgen del Puerto. Cáceres. España.

[j]Servicio de Reumatología. Hospital de Alicante. Alicante. España. [k]Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España. [l]Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

[m]Servicio de Reumatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. [n]Servicio de Reumatología. Hospital de Bellvitge. L´Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España. [ñ]Servicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España. [o]Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Madrid. España.

– *Reumatol Clin. 2007;3 Supl 2:S61-71. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma, S. L.*

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EsP) constituyen un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten diversas características inmunogenéticas, clínicas, radiológicas y evolutivas[1]. Se incluyen en este grupo la espondilitis anquilosante (EA), las artritis reactivas, la artritis psoriásica (APs), la artritis asociada a las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), un subgrupo de la artritis crónica juvenil y pacientes con rasgos clínicos de espondiloartritis que cumplen los criterios del Grupo Europeo para el Estudio de las Espondiloartritis (ESSG)[2] y/o los de Amor et al[3], pero que no reúnen criterios de una entidad delimitada y se incluyen en el término de espondiloartritis indiferenciada; muchos de estos pacientes acabarán evolucionando hacia una espondiloartritis definida. La prevalencia de las espondiloartritis en su conjunto es igual o incluso superior a la de la artritis reumatoide, con marcadas diferencias según la raza y el ámbito geográfico estudiados[4,5]. Muchos de los pacientes con EsP desarrollan una enfermedad discapacitante con deformidades articulares y/o anquilosis y deterioro de la calidad de vida a pesar del tratamiento[6].

El tratamiento de la EA se basa fundamentalmente en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y terapia física, con una eficacia demostrada sobre todo en el control de los síntomas vertebrales[7]. Hay poca evidencia científica de que los denominados fármacos modificadores de enfermedad (FAME), como el metotrexato, la sulfasalazina, la leflunomida, las sales de oro, los antimaláricos, etc., sean eficaces en la EA. La sulfasalazina se ha demostrado efectiva en estudios controlados, aunque de forma modesta, en las manifestaciones periféricas de la EA[8] y su utilidad en las formas axiales es controvertida[9]. Algunos FAME, como el metotrexato, la ciclosporina A, la sulfasalazina y la leflunomida, son eficaces en el tratamiento sintomático de las formas periféricas de la APs. No se ha demostrado, sin embargo, que estos tratamientos sean beneficiosos en la progresión del daño estructural de pacientes con EA o APs[10]. Un número notable de pacientes con distintas formas de espondiloartritis no responde a los AINE y los FAME. Distintos estudios controlados en pacientes con EA y APs han demostrado el beneficio clínico de los agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα): el receptor soluble del TNFα, etanercept[11,12] y los anticuerpos monoclona-

les anti-TNFα infliximab[13,14] y adalimumab[15,16]. Los tres fármacos están registrados actualmente para el tratamiento de EA y APs resistentes al tratamiento convencional. El presente documento es la primera actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNFα en las espondiloartritis, publicado hace 2 años[17]. Para llevar a cabo esta actualización, se ha efectuado una en-cuesta entre reumatólogos de la Sociedad Española de Reumatología acerca de la aplicabilidad del consenso anterior y una revisión sistemática de la literatura sobre las nuevas evidencias científicas de la terapia biológica en espondiloartritis, que ha sido la base para el posterior consenso entre los miembros del panel. Este documento debe ser analizado como un conjunto de recomendaciones y no como una guía de práctica clínica en sentido estricto, y se pretende que sirva de referencia para todos los médicos especialistas en reumatología y profesionales con interés en el tratamiento de las EsP. En él se hace énfasis especial en la EA y en la APs, las dos enfermedades del grupo de las EsP, para las que está aprobado en España el uso de terapias biológicas; no obstante, las mismas recomendaciones pueden servir al resto de las EsP, teniendo en cuenta las características propias de cada paciente.

AGENTES BIOLÓGICOS DISPONIBLES

Actualmente disponemos de tres antagonistas del TNFα: etanercept, infliximab y adalimumab, con indicación registrada tanto para la EA como para la APs. Las dosis recomendadas para la EA y la APs son:

- Etanercept: 50 mg a la semana por vía subcutánea; en pacientes con EA la administración en dosis única semanal es igual de eficaz que la pauta inicialmente recomendada de 25 mg 2 veces por semana[18].
- Infliximab: 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa cada 6-8 semanas.
- Adalimumab[19]: 40 mg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea.

Los tres agentes biológicos son efectivos en la EA y en la APs, pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNFα sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente. Sin embargo, hay evidencia de efectos diferenciados en manifestaciones extraarticulares de las EsP como la uveítis o la enfermedad de Crohn, en las que los anticuerpos monoclonales parecen tener una mayor eficacia[20]. Además, por sus diferentes estructura y mecanismo de acción, la falta de respuesta a uno de los tres antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro[21]. Por todo ello, los miembros del panel consideran que los tres agentes deben estar disponibles para la práctica terapéutica, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica. En la EA, los antagonistas del TNFα se utilizan en monoterapia, sin necesidad de combinarlos con metotrexato o sulfasalazina. En la APs, el metotrexato es efectivo tanto en la afección articular como en la cutánea, y se puede considerar combinarlo con los antagonistas del TNFα, aunque no hay evidencia clara de que aumente la eficacia o disminuya la toxicidad de éstos[22]. Se ha publicado datos que indican que la terapia anti-TNFα puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con EsP que presentan amiloidosis secundaria[23,24] o uveítis[25] rebelde a la terapia convencional. Dadas las características diferenciales, a veces relevantes, se analizarán de forma separada la EA (incluidas las EsP indiferenciadas axiales) y la APs.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Herramientas de evaluación y criterios de actividad de la enfermedad

En todos los pacientes con EA o EsP indiferenciada axial, debería evaluarse un conjunto mínimo de parámetros que permita cuantificar la actividad de la enfermedad. Dichos parámetros serían los siguientes (los cuestionarios correspondientes a estos instrumentos están disponibles en la página web de la SER: www.ser.es/practicaclinica/metrologia):

- Cuestionario BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)[26]. Se trata de un cuestionario autoaplicable que se basa en la valoración subjetiva del grado y la intensidad del dolor y la rigidez articular, medidas por escala visual analógica (EVA) o por escala visual numérica (EVN) (de 0 a 10 cm). El BASDAI se ha mostrado como el mejor instrumento validado para medir la actividad de la enfermedad de los pacientes con EA. Además, se ha comprobado su utilidad en otras espondiloartritis[27], tanto en las formas axiales como en las periféricas.
- Valoración general de la enfermedad por el paciente en EVA o en EVN (0 a 10 cm), que ha demostrado ser de gran utilidad en la evaluación de la respuesta terapéutica a agentes biológicos[28].
- Dolor raquídeo nocturno de naturaleza inflamatoria, igualmente en EVA o en EVN (0 a 10 cm).
- Recuento de articulaciones tumefactas y dolorosas y de entesitis periférica, en el caso de enfermedad periférica.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva como marcador biológico de inflamación en todas las formas de EsP.

El panel considera también recomendable utilizar el índice BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)[29] como medida de capacidad funcional. Como índices de metrología clínica, se recomienda recoger al menos el Schöber modificado, la expansión torácica, la distancia del occipucio a la pared y la flexión lateral del tronco. Para la valoración del daño estructural, se considera útil hacer un seguimiento con técnicas de imagen (preferentemente radiología convencional) tanto en las formas axiales como en las periféricas de EsP. Para las formas axiales, se acordó definir la enfermedad como activa si se cumplen los siguientes requisitos durante un período de ≥ 3 meses: un BASDAI ≥ 4, junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración general de la enfermedad por el paciente ≥ 4 cm; b) dolor raquídeo nocturno ≥ 4 cm, y c) elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva). Para las formas periféricas, artritis y/o entesitis, los criterios de actividad, objetivo terapéutico, indicaciones de terapia biológica y valoración de respuesta al tratamiento serán, en general, los recogidos en el apartado correspondiente de la APs.

Objetivo terapéutico

El objetivo ideal del tratamiento en la EA es conseguir la remisión de la enfermedad. En su defecto, el objetivo es reducir al mínimo la actividad inflamatoria, de forma que conduzca a una mejoría significativa de los signos y síntomas tales como la inflamación articular, el dolor y la rigidez, tanto raquídea como periférica, y preserve la capacidad funcional manteniendo una buena calidad de vida. Obviamente, controlar el daño estructural sería otro objetivo deseable. Para mejorar el pronóstico de los pacientes, es imprescindible realizar un diagnóstico y un tratamiento lo más pronto posible. El objetivo terapéutico deseable en la EA sería conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI ≤ 2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente < 2, lo que indicaría la práctica ausencia de dolor y rigidez articular. No obstante, se considera aceptables un BASDAI y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno < 4 cm en la EVA[30]. La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto es testimonio de que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica, según las recomendaciones que se expondrá más adelante.

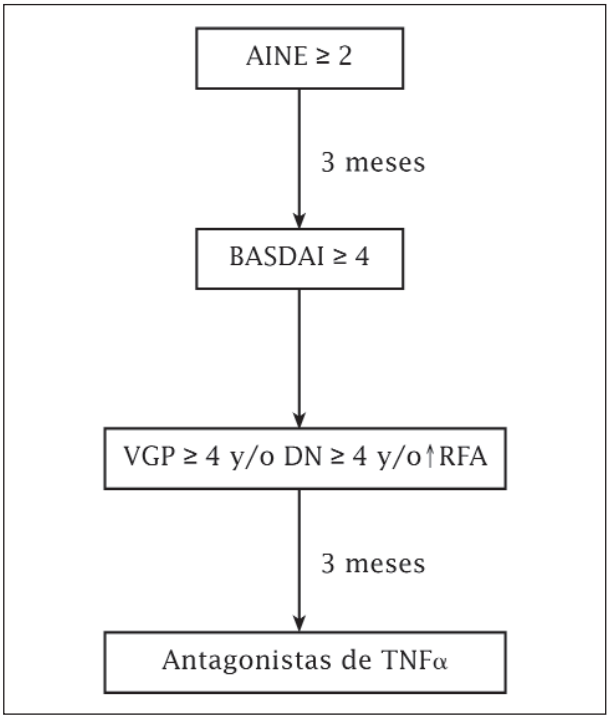

Figura 1. ***Indicaciones de terapia biológica en las formas axiales de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica.*** *Están indicados los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) si, tras el uso de al menos 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por un período de al menos 3 meses, persiste un BASDAI ≥ 4 junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración general por el paciente (VGP) ≥4 cm; b) dolor nocturno (DN) ≥ 4 cm; c) elevación de los reactantes de fase aguda (RFA). Es fundamental en cualquier caso la opinión de un reumatólogo o médico experto en espondiloartritis.*

Indicaciones de terapia biológica en pacientes con EA

Antes de la utilización de terapia biológica en pacientes con EsP, es necesario instaurar un tratamiento correcto con AINE y/o antirreumáticos modificadores de enfermedad clásicos. En la afección exclusivamente axial se debe utilizar al menos dos AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un período conjunto mínimo de 3 meses a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación de los AINE (fig. 1). Los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) también son eficaces[31]. Cuando la afección sea periférica, además del tratamiento con AINE, debe haberse utilizado sulfasalazina a dosis de 2-3 g/día durante al menos 3 meses (fig. 2). En caso de entesitis, dactilitis, monoartritis u oligoartritis, se debe haber probado infiltraciones locales con glucocorticoides. Aunque no necesaria-

mente, se recomienda, cuando sea posible, la sinovectomía isotópica en el caso de la monoartritis. El tratamiento con agentes antagonistas del TNFα en EA estará indicado si a pesar de un tratamiento convencional correcto la enfermedad permanece activa según los criterios señalados previamente. Una afección radiológica extensa o la limitación absoluta de movilidad pero con criterios de actividad no excluyen la utilización de agentes biológicos. En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva de terapia biológica, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en EsP y en tratamientos biológicos. En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la terapia biológica se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto de acuerdo con las dosis y pautas recomendadas en el apartado anterior y pro-ceder según la situación en cada caso:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda iniciar terapia con un antagonista del TNFα, según lo señalado previamente.
- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar terapia con antagonistas del TNFα, se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en que la EsP cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la terapia con antagonistas del TNFα.

Valoración de la respuesta terapéutica a agentes antagonistas del TNFα

Con el uso de antagonistas del TNFα en las EsP se persigue, como mínimo, la misma eficacia que con el tratamiento convencional, como ya se ha definido (objetivo terapéutico). No obstante, y dado que estos agentes representan el último escalón de la estrategia terapéutica, se puede considerar aceptables ciertos grados de actividad clínica, aunque no se logre el objetivo terapéutico desea-

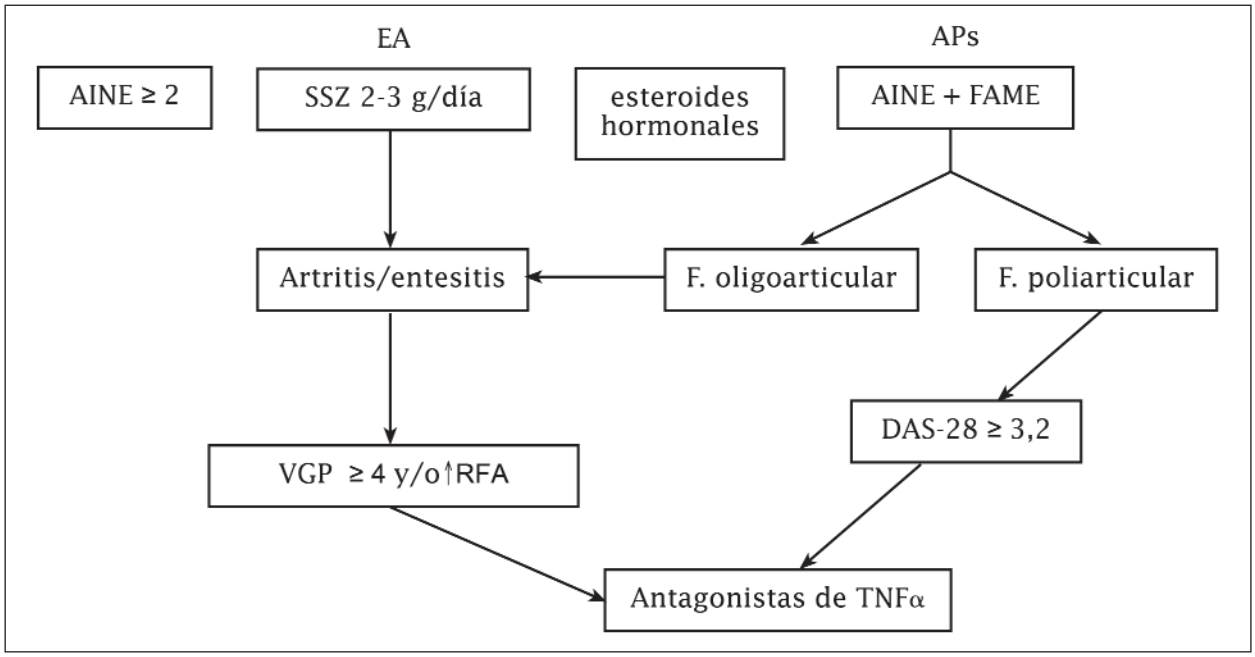

Figura 2. ***Indicaciones de terapia biológica en las formas periféricas de espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica.*** *En las formas periféricas de la EA, están indicados antagonistas del TNF si, a pesar de tratamiento con al menos 2 AINE, sulfasalazina y tratamientos locales, persisten durante más de 3 meses artritis, o entesitis, además de una VGP < 4 y/o una VSG/PCR elevados.*

En las formas periféricas de APs, habría indicación de antagonistas del TNF si, a pesar del tratamiento con AINE y al menos uno de los FAME con demostrada eficacia en el tratamiento de esta indicación de APs (metotrexato, 20-25 mg/semana o máxima dosis tolerada; sulfasalazina, 2-3 g/día; leflunomida, 20 mg/día; ciclosporina A; 3-5 mg/kg/día), persiste durante más de 3 meses, en las formas oligoarticulares artritis o entesitis conforme a lo señalado anteriormente y en las poliarticulares un DAS 28 ≥ 3,2. VGP: valoración global de la enfermedad por el paciente; RFA: reactantes de fasebaguda; SSZ: sulfasalazima; LFN: leflunomida; CSA: ciclosporina A.

ble, siempre que se valore el riesgo/beneficio de este tipo de terapias. Se considerará que un paciente responde a terapias biológicas si tras 3 meses de tratamiento cumple el objetivo terapéutico o se produce una disminución del BASDAI del 50% (o una disminución de 2 puntos respecto a los valores previos al tratamiento) y una disminución del 50% (o de 2 puntos en las escalas analógicas) en al me-nos uno de los siguientes: valoración general de la enfermedad por el paciente (si previamente al tratamiento era > 4 cm), dolor axial nocturno (si previamente al tratamiento era > 4 cm) o reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva) (si antes del tratamiento estaban elevados) (fig. 3). Una vez iniciado el tratamiento con antagonistas del TNFα se evaluará la respuesta terapéutica a los 3-4 meses. Si con el agente utilizado se obtiene la respuesta clínica previamente reseñada, se continuará el tratamiento de forma indefinida realizando cada 3-4 meses las evaluaciones indicadas. Si a los 4 meses no hay respuesta según los criterios señalados o el paciente deja de responder después, se puede cambiar a otro antagonista del TNFα[32]. En el caso de infliximab podría valorarse la posibilidad de aplicar las infusiones cada 6 semanas, si es que se había comenzado con un régimen de cada 8[33]. Si no se ha alcanzado respuesta pero se observa una mejoría superior al 20% en el BASDAI y del 20% en la valoración de la enfermedad por el paciente (EVA), y dado que ya se habría utilizado las opciones terapéuticas más eficaces actualmente disponibles, el panel considera que se debe mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración.

ARTRITIS PSORIÁSICA

La APs es una enfermedad inflamatoria articular asociada a psoriasis en la que el factor reumatoide habitualmente es negativo. Desde el punto de vista de la afección articular, se han descrito 5 formas; sin embargo, clínicamente y a efectos prácticos, consideraremos dos grandes grupos de afección articular; las formas axiales y las periféricas, éstas a su vez subdivididas en oligoarticulares y poliarticulares. Además, en la APs, la afección de las entesis constituye una parte del espectro clínico de la enfermedad que se debe considerar al plantearse la evaluación de la enfermedad.

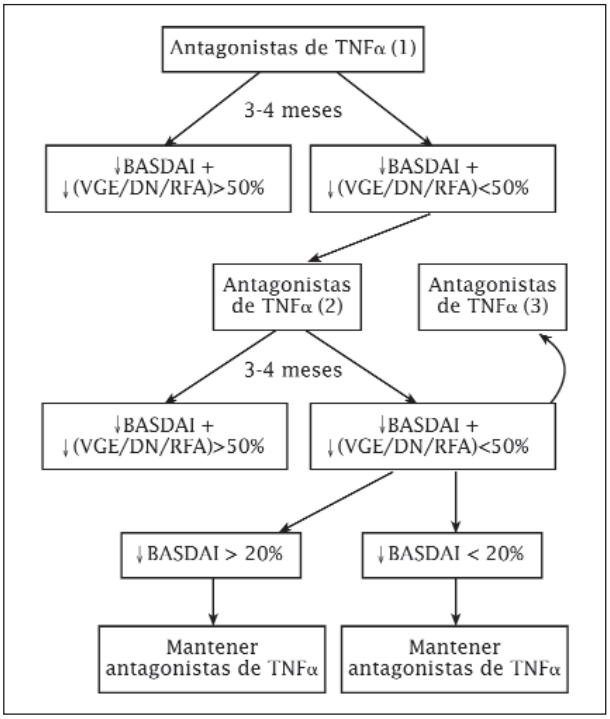

Figura 3. ***Valoración de la respuesta al t ratamiento en las formas axiales de espondilitis anqui losante y artritis psoriásica.*** *Se considera respuesta aceptable al tratamiento la disminución del BASDAI de al menos el 50% y una disminución del 50% en al menos uno de éstos: valoración general del paciente (VGP), dolor nocturno (DN) o reactantes de fase aguda (RFA), y en último caso se considera aceptable una disminución del 20% de estos parámetros. ↓: reducción.*

Herramientas de evaluación y criterios de actividad de la enfermedad

Para evaluar la actividad de la enfermedad en la APs, el panel recomienda un conjunto mínimo de parámetros, adaptados al tipo de afección articular predominante[34,35]. Afección axial: aunque no existen medidas específicas de actividad desarrolladas para estos pacientes, por su similitud con la EA, se utilizarían los mismos criterios de evaluación (actividad y objetivo terapéutico) que en esa enfermedad. En la afección periférica se recomienda las siguientes medidas:

- Recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas.
- Evaluación general de la enfermedad por el paciente, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Evaluación general de la enfermedad por el médico, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Evaluación general del dolor, en una EVA (0-10 cm) o EVN (0-10 cm).
- Reactantes de fase aguda, VSG y/o proteína C reactiva.
- Función física. Se recomienda la utilización de cuestionarios como el HAQ, de ser posible con una frecuencia no inferior a dos veces al año.

- Daño estructural, aunque no se especifica cuál es el mejor método para su evaluación, el panel cree útiles las radiografías de manos y pies o de cualquier otra articulación que esté afectada, una vez al año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la enfermedad.

Afección entesítica
Se aconseja recoger el número y la localización. No existe actualmente ningún índice generalmente aceptado; sin embargo, el panel recomienda la utilización del índice MASES cuando se quiera utilizar alguno[36].

Los criterios de actividad para las formas periféricas se han elaborado según la presencia de dos formas clásicas de presentación: formas poliarticulares y oligoarticulares-entesíticas. A fines prácticos y de evaluación, este panel considera la tenosinovitis y la dactilitis como áreas inflamadas con consideraciones similares a la artritis.

Formas poliarticulares
Existen varios criterios de respuesta que se han usado en los ensayos clínicos para evaluar actividad y/o respuesta al tratamiento en pacientes con poliartritis psoriásica, entre los que se incluyen el PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), los criterios ACR20, 50 y 70 y el DAS28[37]. Ninguno se usa de forma habitual en la práctica clínica para valorar la respuesta de la APs. Aunque el DAS28 no evalúa articulaciones que pueden ser muy importantes en la APs como las IFD o las de los pies, el hecho de que se ha mostrado como el mejor índice para el seguimiento de APs en ensayos clínicos (los pacientes incluidos habitualmente tienen poliartritis psoriásicas), junto con la falta de criterios específicos para la APs y la familiaridad en su utilización por los reumatólogos para la valoración de la artritis reumatoide (AR), hace que el panel considere el DAS28 como la mejor opción para valorar las formas poliarticulares de la APs en la práctica clínica[38]. En este sentido, se ha acordado considerar para este tipo de artritis como criterio de actividad un DAS28 ≥ 3,2 durante un período ≥ 3 meses (fig. 2).

Formas oligoarticulares/entesitis (≤ 4 localizaciones)
El panel acordó considerar como criterios de actividad la artritis y/o la entesitis en una o más localizaciones, junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración del estado de la enfermedad por el paciente ≥ 4 cm;, b) elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva) durante un período ≥ 3 meses.

Objetivo terapéutico
El objetivo ideal en la APs es lograr la remisión de la enfermedad, aunque tan sólo se alcanza en un pequeño porcentaje de los casos. Por lo tanto, el panel considera aceptable conseguir en los pacientes con afección poliarticular, como primer objetivo, un DAS28 < 2,6 (casi remisión) o, en su defecto, un DAS28 < 3,2 (baja actividad). En las formas oligoarticulares, se podría considerar como objetivo deseable la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, el tratamiento debería conseguir como objetivo un número de articulaciones inflamadas < 3 además de una valoración general por el paciente < 4 y/o una VSG o proteína C reactiva en valores normales. En pacientes con APs, incluso si se ha alcanzado el objetivo terapéutico, la constatación de progresión de la lesión radiológica articular y/o una sola articulación inflamada (rodilla, cadera, muñeca, hombro, etc.) o afección aislada de las interfalángicas distales, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o profesional del paciente puede ser considerada como un fracaso del tratamiento y obligar a replantear la estrategia terapéutica. De forma similar, en los pacientes que presentan una entesitis localizada o una dactilitis persistente o manifestaciones extraarticulares no controladas, tales como la uveítis anterior aguda de repetición y/o extensa afección cutánea, debería también replantearse el tratamiento.

Indicaciones de terapia biológica
Antes de la utilización de terapias biológicas, es necesario un tratamiento correcto con AINE y al menos un fármaco modificador de enfermedad con eficacia documentada en pacientes con formas periféricas de APs (fig. 2). Las dosis bajas de glucocorticoides orales pueden ser útiles en las formas poliarticulares. En las for-mas monoarticulares u oligoarticulares o en dactilitis o entesopatía, además se debe recomendar el uso de infiltraciones locales de glucocorticoides[39,41]. Aunque no es indispensable para establecer el fracaso terapéutico, en casos de monoartritis se puede considerar el tratamiento con sinoviortesis isotópica. Entre los FAME con eficacia documentada están la sulfasalazina, el metotrexato, la leflunomida o la ciclosporina A[42]. Las pautas recomendadas son las siguientes:

- Metotrexato en escalada rápida de dosis: 7,5 mg semanales durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará la dosis a 15 mg semanales. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumentará a 20 o 25 mg. Si

tras 2 meses con esta dosis semanal (o en caso de intolerancia con la dosis máxima tolerada) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En caso de ineficacia con metotrexato oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de administración por vía parenteral.

- Sulfasalazina: 2-3 g diarios durante al menos 3 meses.
- Leflunomida: 20 mg/día durante 3 meses (o la dosis de 10 mg en caso de intolerancia). No es necesaria la dosis de carga de 100 mg/día los primeros 3 días.
- Ciclosporina A: 3-5 mg/kg/día durante al menos 3 meses o, en caso de efectos adversos, la dosis máxima tolerada.

A pesar de la escasa evidencia científica disponible con ensayos clínicos de calidad, el grupo de consenso, con base en los datos obtenidos de la práctica clínica, señala como FAME de elección el metotrexato para el tratamiento de la APs en su forma periférica. No hay datos suficientes para considerar necesaria una terapia combinada con FAME en pacientes con APs antes de pasar a un tratamiento biológico. Antes de decidir el cambio a un tratamiento biológico, se deben seguir las mismas pautas ya comentadas en el apartado de EA. Los antagonistas del TNFα se usarán, tanto en la forma axial como periférica, en caso de que no se consiga con la terapia convencional el objetivo terapéutico predefinido. Para el tratamiento de la APs se dispone actualmente de los agentes biológicos anteriormente citados: infliximab, etanercept y adalimumab. Las dosis y vías de administración para la APs son similares a las mencionadas para la EA. En el caso del etanercept, en la APs no se ha realizado un ensayo que demuestre que 50 mg una vez a la semana tengan la misma eficacia que la dosis habitual de 25 mg 2 veces por semana, lo cual sí se ha confirmado en AR y EA. No obstante, no disponemos de datos que indiquen que en la APs no pueda usarse la dosis de 50 mg una vez por semana como alternativa a la pauta habitual. Con los 3 fármacos se puede considerar combinarlos con metotrexato, aunque no hay evidencia clara de que au-mente su eficacia o disminuya su toxicidad. Está fuera del objetivo de este documento dar recomendaciones sobre el tratamiento dermatológico de la psoriasis, pero hay que mencionar que, si bien no hay datos comparativos directos, la evidencia disponible señala que los anticuerpos monoclonales contra el TNFα tienen mayor eficacia en la afección cutánea que el receptor soluble a las dosis habitualmente recomendadas en el tratamiento de las EsP[22].

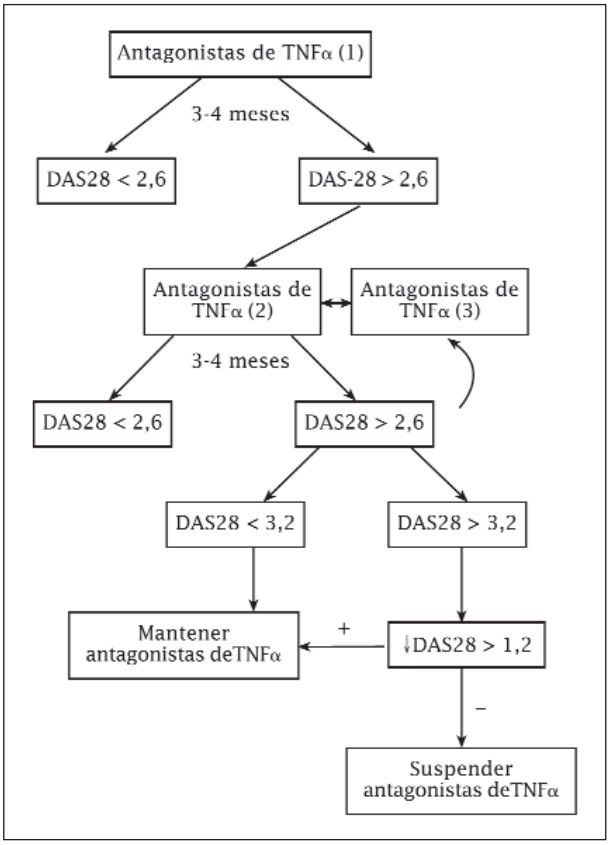

Figura 4. ***Valoración de la respuesta al tratamiento en la artritis psoriásica poliarticular.*** *El objetivo del tratamiento en conseguir un DAS28 <2,6; en su defecto, DAS28 < 3,2; en último caso, un descenso de 1,2 sobre el valor previo del DAS antes de suspender el tratamiento con inhibidores del TNFα. ↓: reducción.*

Valoración de la respuesta terapéutica con los antagonistas del TNFα en la APs

Se considerará que un paciente responde a terapias biológicas si tras 3 meses de tratamiento cumple el objetivo terapéutico o sus parámetros de actividad se reducen de la siguiente forma:

- En la APs con afección axial se considerarán los mismos criterios de respuesta que en la EA[43].
- En la forma poliarticular periférica el paciente debería conseguir la remisión clínica (DAS28 < 2,6) o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta situarla por debajo del objetivo terapéutico (DAS28 < 3,2). En casos en los que éste no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con el agente biológico que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración (fig. 4).

- En la forma oligoarticular no existe ningún criterio válido de respuesta, y es recomendable la aproximación antes señalada.
- Como ya se ha mencionado, se podría considerar fracaso del tratamiento administrado la monoartritis o la entesopatía persistentes e incapacitantes o las manifestaciones extraarticulares relevantes no controladas o recurrentes.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES EN TERAPIAS BIOLÓGICAS

La evaluación inicial y la monitorización durante el seguimiento de los pacientes con EsP en tratamiento con antagonistas del TNFα deben realizarse, en gran parte, siguiendo las mismas pautas aconsejadas para pacientes con AR. Dadas las peculiaridades de las EsP respecto a la AR, en el anexo 1 se recogen las recomendaciones específicas para estos pacientes. El médico debe conocer con detalle la ficha técnica de los distintos productos y ajustarse a las recomendaciones establecidas. Debe prestarse una atención especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. A pesar de que, a diferencia de la AR, no se ha demostrado un aumento de incidencia de tuberculosis en pacientes con espondiloartritis sometidos al tratamiento convencional respecto a la población general en los primeros estudios controlados con infliximab en EA[10,44], se describieron algunos casos de tuberculosis durante los primeros meses de tratamiento; por tanto, también en estos pacientes es imprescindible hacer una búsqueda de infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia antagonista del TNFα (anexo 1). Dichos pacientes también pueden estar expuestos a otras infecciones oportunistas, y debería considerarse especialmente la posibilidad de aparición de aspergilosis, especialmente en los pacientes con EA y afección pulmonar (fibrosis apical), ya que esta población tiene un más acentuado riesgo basal de que se desarrolle[45]. En fechas recientes se han comunicado diversos casos de abscesos retrofaríngeos en enfermos con EA tratados con fármacos biológicos, pero se desconoce si ésta es una circunstancia particular de este tipo de pacientes[46]. Por otra parte, en los pacientes con EsP tratados con antagonistas del TNFα pueden desarrollarse fenómenos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti-ADN, antifosfolipídicos, etc.), con una prevalencia similar a la observada en la AR y casi siempre sin repercusión clinica[47].

Las singularidades en cuanto a otras posibles complicaciones de la terapia biológica (linfomas, enfermedad desmielinizante, lupus inducido) se exponen también en el anexo 1, junto con las recomendaciones y precauciones que se debe adoptar.

CONCLUSIONES

Los agentes antagonistas del TNFα son una realidad en el tratamiento de los pacientes con EA y APs. Que otras entidades definidas dentro del grupo de las EsP puedan ser totalmente indistinguibles de la EA clásica haría válida la aplicación de dichos agentes a ellas. En el presente consenso se han actualizado las recomendaciones de indicación y monitorización de los agentes antagonistas del TNFα en pacientes con EsP. Es evidente que los agentes antagonistas del TNFα están cambiando de forma notable el pronóstico de las EsP. Hay datos de que estos tratamientos pueden cambiar la historia natural de estas enfermedades[48]. Sin embargo, los antagonistas del TNFα son fármacos de coste elevado, y aunque cada vez se dispone de más información acerca de su seguridad a largo plazo, ésta sigue siendo insuficiente. Por estos motivos, el panel considera que su aplicación deberá realizarse por profesionales médicos con experiencia en su indicación y monitorización. Estas circunstancias, junto con la probable aparición de nuevas terapias biológicas, siguen aconsejando la revisión periódica del presente consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Linden S, Van der Heijden D. Classification of spondyloarthropathies. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, editores. Rheumatology. Edinburgh: Mosby (Elsevier); 2003. p. 1149-51.
2. Dougados M, Van der Linden SM, Jhulin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34:1218-27.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des Spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Ost. 1990;57:85-9.
4. Braun J, Bollow M, Remliger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donnors. Arthritis Rheum. 1998;41:58-67.
5. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 1993;22:319-34.

6. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2002;20 Suppl 28:S16-22.
7. Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritides. Rheumatology. 2000;39:360-8.
8. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum. 1999;42:2325-9.
9. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2006;65:1147-53.
10. Mease PJ. Recent advances in the management of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:366-70.
11. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2004;63:1594-600.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet. 2000;356:385-90.
13. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens J, Dewoody K, Williamson P, Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005;52:582-91.
14. Antoni CE, Krueger GC, De Vlam K, Birba C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2005; 64:1150-7.
15. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006;54:2136-46.
16. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:3279-89.
17. Panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF alfa en las espondiloartritis. Reumatol Clin. 2005;1:32-7.
18. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65:1572-7.
19. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-twoweek open-label trial. Arthritis Rheum. 2006;54:678-81.
20. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. Ophtalmology. 2006;113:2317-23.
21. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. J Rheumatol. 2005;32:2183-5.
22. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic artritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:587-93.
23. Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V, Castro MC, Olive A, De Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. Am J Med. 2005;118:552-6.
24. Gottenberg JE, Merle-Vicent F, Bentaberry F, Allanore Y , Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. Arthritis Rheum. 2003;48:2019-24.
25. Rosenbaum JT, Smith JR. Anti-TNFα therapy for eye involvement in spondyloarthropathy. Clin Exp Rheumatol. 2002;20 Suppl 28:S143-5.
26. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, Kennedy LG, Gainsford G, Calin A. A new aproach to defining disease status in ankylosing spondylitis. The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). J Rheumatol. 1994;21:2228-91.
27. Heuft-Dorenbosch L, Van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. Arthritis Rheum. 2004;51:154-9.
28. Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. Arthritis Rheum. 2004;51:316-20.
29. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea AJ, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol. 1994;21:2281-5.

30. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JK, Mikkelsen K, Bjorneboe O, Ravaud P, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. Arthritis Care Res. 2006;55: 960-3.
31. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van der Heijde D, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthritis Rheum. 2001;44:180-5.
32. Cantina F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four week study. Arthritis Care Res. 2006;55:812-6.
33. Collantes-Estevez E, Muñoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacós J, Gonzalez C, et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondyloarthropathies. Rheumatology (Oxford). 2005;44:1555-8.
34. Kavanaug A, Cassel S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2005;23 Suppl 39:S142-7.
35. Mease P, Menter A. Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: Outcome measures and therapies from a dermatologic perspective. J Am Acad Dermatol. 2006;54:685-704.
36. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, Landewé R, Van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62:127-32.
37. Fransen J, Reil P. The disease activity score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005;23 Suppl 39:S93-9.
38. Fransen J, Antoni C, Mease P, Uter W, Kavanaugh A, Kalden J, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. Ann Rheum Dis. 2006;65:1373-8.
39. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33:1435-8.
40. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33:1439-41.
41. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33:1422-30.
42. Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. J Rheumatol. 2006;33:1417-21.
43. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33:1431-4.
44. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 2002;46:755-65.
45. Pamuk ON, Harmandar O, Tosun B, Yoruk Y, Cakir N. A patient with ankylosing spondylitis who presented with chronic necrotising aspergillosis. Report on one case and review of the literature. Clin Rheumatol. 2005;24:415-9.
46. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? Ann Rheum Dis. 2003;62:829-34.
47. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. Arthritis Res Ther. 2004;6:535-43.
48. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, Kruithof E, Verbruggen G, Mielants H, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. Drugs. 2004;64:2793-811.
49. Rodríguez Valverde V, Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marenco JL, Mulero J, Tornero J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2006;2 Supl 2:S52-9.
50. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. J Rheumatol. 2004;31:107-9.
51. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut. 2004;53:1363-5.
52. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. Ann Rheum Dis. 2006;65:983-9.
53. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis. 2005;64:788-9.
54. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infectios and anti-tumor necrosis factor therapy: Guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:1366-71.

55. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2005;42:315-22.
56. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum. 2003;48:3013-22.
57. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2004;33:283-8.
58. Carmona L, Gómez-Reino JJ, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). In-forme de la situación a 14 de enero de 2005. Reumatol Clin. 2005;1: 95-111.
59. Listín J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005;52:3403-12.
60. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabil-Levens E, Kasznica J, Schwiterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-104.
61. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez-Valverde V, Martín-Mola E, Montero MD, et al, on behalf of the BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors my predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. Artritis Rheum. 2003;48:2122-7.
62. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc). 1992;98:24-31.
63. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38:441-51.
64. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S22147 [actualización, Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1319-20].
65. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005;52:1766-72.
66. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis. 2004;38:1261-5.
67. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with anti tumor necrosis factor α-neutralizing agents. Arthritis Rheum. 2003;48: 319-24.
68. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. N Engl J Med. 2001;344:1099-100.
69. Lee JH, Slifman NR, Gherson SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. Arthritis Rheum. 2002;46:2565-70.
70. Bergstrom L, Yocum DE, Tesser J, Miller M, Lisse JR, Gluck O. Coccidiomycosis (valley fever) occurring during infliximab therapy. Arthritis Rheum. 2002;46 Suppl 9:S169.
71. Joven BE, Garcia Gonzalez AJ, Ruiz T, Moreno E. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy. Experience in Spain. Arthritis Rheum. 2005;49 Suppl 9:S884.
72. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? Arthritis Rheum. 2006;54:2353-5.
73. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor a therapy for infflammatory arthritides. Arthritis Rheum. 2001;44:2862-9.
74. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:2757-64.
75. Carmona L, Gómez Reino J, González R. Registro español de acontecimientos adversos en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Informe de la situación a 14 de enero de 2005. Reumatol Clin. 2005;1:95-111.
76. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum. 2004;50:1740-51.
77. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis. 2005;64:699-703.
78. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori Vl. Anti-TNF antibody therapy in Rheumatoid Arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and Meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295: 2275-85.
79. Askling JL, Klareskog A, Blomqvist P, Fored M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. Ann Rheum Dis. 2006;65:1184-7.

80. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann Res Ther. 2005;7:666-76. Rheum Dis. 2004;63:1538-43. 83. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot A, et
81. Perez-Garcia C, Maymo J, Lisbona Perez MP, Almirall Bernabe M, Car-al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: A bonell Abello J. Drug-induced systemic lupus erythematosus in ankylosing case series. J Rheumatol. 2007;34:380-5. spondylitis associated with infliximab. Rheumatology (Oxford). 2006; 84. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann B, 455:114-6. Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated
82. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, De Jong EM, Van de Kerkhof with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol. 2003;120: P, Van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking 211-6.

Anexo 1: ***Evaluación previa y vigilancia del paciente con espondiloartritis en terapia anti-TNFα*[49]**

Aunque el perfil de seguridad no es exactamente igual en las diferentes opciones de terapia anti-TNFα, con la información disponible actualmente, el panel considera que las siguientes recomendaciones son aplicables a todos los pacientes que vayan a comenzar tratamiento biológico.

Infecciones. Vigilancia y profilaxis

Una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica. El antecedente de infección en una prótesis articular que no ha sido retirada es una contraindicación para el tratamiento biológico. En estos casos, antes de iniciar terapia biológica, se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección, y si está indicado, reemplazo protésico. En pacientes con espondiloartritis en terapia biológica que vayan a ser sometidos a cirugía mayor, se aconseja suspender temporalmente dicho tratamiento, aunque las publicaciones disponibles hasta la fecha no permiten establecer un consenso temporal específico para cada fármaco. En cualquier caso, se considera suficiente interrumpir los antagonistas del TNFα durante 2-4 semanas antes y después de la intervención, en función de su vida media.

Se recomienda una especial precaución en pacientes con infección por el virus B de la hepatitis (VHB) y en tratamiento con inhibidores del TNFα, pues se ha descrito insuficiencia hepática no precedida por anomalías en la función hepática, así como que la reactivación de la infección puede prevenirse con tratamiento antiviral profiláctico[50, 53]. No existen recomendaciones de consenso en el campo de la reumatología para el cribado o la profilaxis de la exacerbación de la infección por VHB en pacientes con enfermedades reumáticas sometidos a tratamiento inmunosupresor. En ausencia de estas guías, algunos expertos, basándose sobre todo en la experiencia onco-hematológica y en la literatura disponible, han publicado recientemente sus propias recomendaciones[54]. En este contexto, el panel recomienda antes de comenzar tratamiento biológico realizar serología que incluya HBsAg, anti-HBs y anti-HBc. En todos los pacientes con HBsAg detectable en suero se debe determinar HBeAg, carga viral (ADN del VHB) y GPT. Se podría considerar iniciar profilaxis con lamivudina, 100 mg/día antes de comenzar tratamiento anti-TNFα y continuar 3 meses tras la suspensión, pero el riesgo/beneficio de mantener este tratamiento si la inmunosupresión es prolongada no está establecido, debido a la alta probabilidad de que emerja una cepa resistente. Por lo tanto, la decisión debe tomarse individualmente tras consulta especializada.

En lo que respecta al virus de la hepatitis C y el tratamiento con inhibidores del TNFα, la experiencia comunicada en AR y Crohn indica que no hay deterioro de la función hepática o aumento de la carga viral[54], e incluso hay algunos indicios de efecto beneficioso de etanercept en la hepatitis crónica por virus C[55]. No obstante, y dado que se desconoce sus efectos a largo plazo, es recomendable hacer un seguimiento atento de estos pacientes. Con los datos disponibles, no se recomienda las vacunas preparadas con virus vivos atenuados. Es recomendable la vacunación antineumocócica y antigripal en los pacientes en tratamiento con agentes biológicos[56], preferentemente antes de iniciarlo[57]. En el caso de la vacuna antigripal, hay que evitar la vacuna con virus atenuados disponible en algunos países.

A diferencia de la AR, donde las infecciones son más frecuentes que en la población general, el mayor riesgo de infección atribuible a la enfermedad de base en las espondiloartritis no es un hecho contrastado. No obstante, se ha descrito infecciones bacterianas graves en pacientes con diferentes enfermedades tratados con agentes anti-TNFα[58,59], por lo que se debe prestar una atención muy especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. En esta situación, el diagnóstico y el tratamiento precoces, así como la

supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar el tratamiento biológico.

Especial consideración merece el mayor riesgo de tuberculosis, frecuentemente con clínica y localización atípicas, en pacientes tratados con antagonistas del TNFα, sobre todo con los anticuerpos monoclonales[60,61]. El panel considera obligado excluir en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento biológico una tuberculosis activa o el contacto reciente con enfermos de tuberculosis, así como investigar la posibilidad de infección tuberculosa latente. Para ello se debe recoger en la historia clínica los antecedentes de tuberculosis y contactos recientes con pacientes con tuberculosis y realizar una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa o signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa, así como una prueba de la tuberculina (PPD). Si la PPD es positiva, considerando como tal en estos pacientes con EsP una induración ≥≥ 5 mm a las 48-72 h, se considera que tiene una infección tuberculosa latente. Si se detectara anergia o una induración ≥ 5 mm, se debe realizar una nueva prueba de tuberculina (booster) 1-2 semanas después. Si a las 48-72 h del booster la induración es ≥≥ 5 mm, se considera igualmente que el paciente tiene una infección tuberculosa latente[62,63]. Puesto que en individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guerin es imposible saber si una PPD positiva es consecuencia de la vacuna o indica infección tuberculosa latente, se ha de seguir las mismas recomendaciones que en los no vacunados.

Se debe instaurar tratamiento para infección tuberculosa latente antes de iniciar la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD positivo, y d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. Además, es preciso mantener la vigilancia de los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNFα para prevenir una reactivación o detectar una primoinfección tuberculosa. También es importante instruir a los pacientes sobre el riesgo que conlleva su exposición a pacientes con tuberculosis activa. Se desconoce el intervalo mínimo necesario entre el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa latente y el del tratamiento anti-TNFα. Aunque se ha recomendado iniciar el primero 1 mes antes, probablemente es suficiente un intervalo menor, sólo de días, o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente.

La pauta de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente[64] es con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) con suplementos de vitamina B6 durante 9 meses. En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10 mg/kg/día (máximo, 600 mg diarios) durante 4 meses.

La efectividad de estas normas para prevenir la reactivación de una infección tuberculosa latente se ha demostrado en España por la importante disminución de nuevos casos de tuberculosis recogidos en BIOBADASER65 desde la implantación de esta estrategia diagnóstica y terapéutica en 2002. En pacientes con historia de tuberculosis, en los que el clínico tenga constancia de su curación tras un tratamiento correcto, se puede iniciar tratamiento biológico.

También se ha descrito otras infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada[66,68] y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidomicosis[69,70]. Por ello, el panel aconseja tener en consideración estas posibilidades diagnósticas en pacientes en terapia biológica con procesos infecciosos, así como, ante el aumento de población inmigrada y en función de su procedencia geográfica, valorar la posible reactivación de infecciones poco habituales en nuestro entorno.

Embarazo y lactancia

La experiencia acumulada, con más de 200 embarazos publicados, no parece indicar que las tasas de recién nacidos normales y de abortos difieran de las de la población general[71,72]. Aun así, por ahora se debería desaconsejar el embarazo y la lactancia, así como suspender el tratamiento con agentes anti-TNFα u otra terapia biológica en caso de embarazo. Es recomendable que los pacientes y sus médicos discutan en su caso la planificación de embarazo en relación con el uso de estos agentes, y en caso de plantearse, se recomienda requerir consentimiento informado.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se debe tener una especial precaución con los antagonistas del TNFα en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave, ya que ésta puede agravarse. En pacientes con insuficiencia cardíaca leve, se debe vigilar atentamente al paciente y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan datos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Enfermedad desmielinizante

Se ha descrito casos de enfermedad desmielinizante con agentes anti-TNFα, especialmente con etanercept[73]; se debería suspenderlos si aparece un

cuadro compatible con proceso desmielinizante o neuritis óptica, y se debe evitar su uso en personas con antecedentes claros de tales procesos.

Tumores

En lo que respecta a la aparición de tumores en pacientes tratados con agentes anti-TNFα, la mayor parte de los datos publicados corresponden a pacientes con AR, pero en general no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos más allá de lo esperado[74,75]. En cuanto a las enfermedades linfoproliferativas[76,77], nuevamente el factor de confusión es la enfermedad de base, ya que el riesgo está incrementado en AR graves con alto grado de actividad. Aun cuando se discute un aumento del riesgo en pacientes con antagonistas del TNFα, en clara relación con la dosis[78], los resultados no son concluyentes si se ajustan los factores de confusión[74]. En cuanto a las espondiloartritis, al menos en EA, no se ha observado este incremento de riesgo atribuible a la enfermedad de base[79], pero no hay suficientes datos disponibles sobre pacientes expuestos para concluir sobre el riesgo del tratamiento biológico. Por lo tanto, se debe mantener una vigilancia activa a través del registro a largo plazo de pacientes tratados con agentes biológicos (BIOBADASER). En cualquier caso, siempre que haya sospecha clínica, los pacientes con EsP deben ser estudiados para evaluar la aparición de enfermedades malignas.

Otros

Se ha descrito citopenias hematológicas (leucocitopenia, trombocitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con agentes anti-TNFα. No se recomienda su utilización en caso de citopenia. Si ésta apareciese durante el tratamiento, se recomienda suspenderlo y buscar otras causas posibles antes de imputarla a la terapia biológica.

En pacientes tratados con agentes anti-TNFα se ha detectado diversos autoanticuerpos, así como cuadros clínicos similares al lupus inducido por fármacos[80], incluidos pacientes con EA[81]. Si aparece clínica de lupus, se recomienda suspenderlos y tratar los síntomas y signos.

Se ha descrito diversos acontecimientos adversos cutáneos tras exposición a los 3 agentes disponibles, predominantemente infecciones, eccemas y erupciones relacionadas con fármacos, entre las que se incluye la vasculitis[82]. Paradójicamente, se ha descrito la aparición de novo de psoriasis cutánea, fundamentalmente palmoplantar, así como la exacerbación o el cambio de morfología de las lesiones psoriásicas preexistentes[83], por lo que es importante conocer esta complicación. Finalmente, dado el aumento de riesgo de tumores cutáneos no melanocíticos en pacientes con psoriasis tratados de forma prolongada con PUVA y/o ciclosporina A, se recomienda valorar cuidadosamente la indicación en pacientes con estos antecedentes[84].

Artritis reactivas

V. Vila Fayos
Unidad de Reumatología. Hospital de Vinaròs. Castellón.

CONCEPTO

Las artritis reactivas (ARe) consisten en una inflamación aséptica de la membrana sinovial, tendones y/o fascias, desencadenadas por una infección a distancia, generalmente de localización gastrointestinal o genital, aunque otros orígenes como las vías respiratorias, vías urinarias, meninges y piel, también son posibles.

Las ARe secundarias a una infección urogenital son conocidas como artritis reactivas adquiridas sexualmente (ARAS). Dentro de este concepto se incluye el síndrome de Reiter, que fue descrito inicialmente como la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis. Además, puede acompañarse de lesiones mucocutáneas (queratodermia blenorrágica, vulvitis, balanitis o úlceras orales), uveítis, afectación cardíaca y/o neurológica.

La mayoría de las ocasiones las ARe ocurren en sujetos genéticamente predispuestos. El antígeno leucocitario humano HLA-B27 está presente entre el 50% y 85% de los casos. Los pacientes suelen presentar manifestaciones clínicas compartidas con las espondiloartropatías por lo que se incluyen genéricamente dentro de este grupo de enfermedades.

EPIDEMIOLOGÍA

Las ARe aparecen en el 0.8%-4% de los casos de uretritis o cervicitis no gonocócicas y en el 1%-15% de los brotes epidémicos de infecciones intestinales por Salmonella u otras enterobacterias. Su frecuencia en el seno de otras infecciones del tracto genital bajo como la prostatitis o la salpingitis es desconocida.

La incidencia de ARe en nuestro medio es desconocida. En Noruega es de 10 casos anuales por 100,000 habitantes y en Finlandia de 30-40 casos anuales por 100,000 habitantes. En cualquier caso, se ha constatado una franca disminución de su frecuencia en las últimas décadas, probablemente por el mejor control de los desencadenantes infecciosos (uretritis no gonocócicas y gastroenteritis) y por la profilaxis efectiva de las enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el SIDA.

Típicamente, afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años de edad. Las ARe de origen entérico afectan por igual a sujetos de ambos sexos, sin embargo, las ARAS son más frecuentes en hombres que en mujeres y la presencia del HLA-B27 aumenta hasta 50 veces la susceptibilidad a las mismas.

ETIOPATOGENIA

Los microorganismos productores de ARe son numerosos. Los que habitualmente se han relacionado con las ARAS y con la presencia de HLA B27 son los siguientes:

- Chlamydia trachomatis: Es la causa más común de uretritis no gonocócica y el microorganismo más fuertemente vinculado con las ARAS, siendo identificado en el 35-69% de los casos.
- Ureaplasma urealíticum: Se ha relacionado con una minoría de casos de ARAS. Coloniza con frecuencia la mucosa uretral y vaginal de personas sanas, sexualmente activas. Su aislamiento, por tanto, no significa que necesariamente sea el responsable de la infección. Su asociación definitiva con ARe no se ha confirmado.
- El papel de otros comensales y patógenos del tracto genital es posible, pero no existe suficiente evidencia en la actualidad.

Los microorganismos que desencadenan artritis reactivas de origen intestinal, relacionadas con la presencia de HLA B27 son los siguientes:

- Salmonella enteritidis, S. typhimurium, S. choleraesuis, S. abony, S. blocley, S. schwarzengrund, S. heidelberg, S. haifa, S. manila, S. newport, S. bovismorbificans, S. braenderup.
- Shigella flexnerii (2a y 1b) y S. sonnei.
- Yersinia enterocolítica (serotipos 03, 08 y 09) y pseudotuberculosis.
- Campylobacter fetus sp. jejuni, C. coli y C. lari.
- Clostridium difficile.

Por otra parte, se ha descrito un número creciente de microorganismos que pueden desencadenar ARe, generalmente no relacionadas con la presencia de HLA B27 y, por tanto, sin las características propias de las espondiloartropatías. En estos casos, para evitar confusiones, se recomienda utilizar la denominación de artritis no piógenas asociadas a infección o artritis postinfecciosas (Tabla 1).

Tabla 1: ***Microorganismos asociados a artrits postinfecciosas***

- Brucella abortus / mellitensis
- Legionella pneumophila
- Coxiella burnetii
- Chlamydia pneumoniae
- Mycoplasma hominis, genitalium y fermentans
- Estreptococo ß-hemolítico del grupo A
- Propinebacterium acnes
- Escherichia coli
- Tropheryma whippelii
- Neisseria gonorrhoeae
- Neisseria meningitidis
- Gardnerella vaginalis
- Bartonella
- Ascaris
- Giardia Lamblia
- Cryptosporidium
- Cyclospora cayetanensis
- Filaria worms
- Taenia saginata
- Entamoeba hystolítica
- Schistosoma
- Strongyloides stercolaris
- Mycobacterium tuberculosis
- Mycobacterium avium complex (SIDA)
- Bacilo Calmette-Guérin intravesical
- Borrelia burgdorferi
- Leptospira
- Virus de la hepatitis B y C
- HIV
- Virus de la rubéola (postinmunización)
- Parvovirus B 1
- Virus RA-1
- Citomegalovirus
- Adenovirus
- Virus Sindbis (Pogosta)
- Vacuna oral para la fiebre tifoidea (Ty21a)

Los mecanismos patogénicos en las ARe son complejos y mal conocidos. Además del desencadenante infeccioso, son importantes los factores genéticos, determinados por la asociación con el HLA B27. Hipotéticamente, debido a la similitud existente entre ciertos péptidos microbianos y de la molécula del antígeno HLA B27, podría desencadenarse un daño sistémico de base autoinmune (teoría del mimetismo molecular) o un fenómeno de tolerancia del huésped respecto al microorganismo. Además, el HLA B27 podría modular algunas de las respuestas del sistema inmune, como la activación del factor nuclear Kappa ß y del TNF alfa, la invasión de las células epiteliales intestinales por Salmonella u otras enterobacterias y la supervivencia de las mismas en las células monocíticas. Como ocurre en otras enfermedades reumáticas, también se han descrito elevaciones de citocinas, sobre todo de IL-17, IL-6, TGF-beta e IFN-gamma.

Se han detectado antígenos bacterianos, lipopolisacáridos, DNA de origen bacteriano (Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealíticum, Salmonella typhimurium y enteritidis, Shigella flexneri y sonnei, Yersinia y de otros gérmenes) e incluso RNA (Chlamydia trachomatis y C. pneumoniae), en el líquido y membrana sinovial de estos pacientes (1-4). Es posible que la persistencia de microorganismos intracelulares viables o no, dentro de la articulación, en el sistema reticuloendotelial o en el torrente sanguíneo (formando parte de complejos inmunes o fagocitados por células monocíticas del huésped), sea un factor importante en el inicio y persistencia de la artritis[5]. Los mecanismos íntimos de estos hechos y los límites existentes entre las ARe y las artritis sépticas aun no están bien establecidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones principales se detallan a continuación:

Antecedentes familiares
Puede existir historia familiar de espondiloartropatía, psoriasis, artritis psoriásica, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal.

Antecedentes personales
En las ARAS es frecuente el haber mantenido relaciones sexuales, generalmente con una pareja nueva, en los tres meses previos al inicio de la artritis. La artritis se presenta en un plazo aproximado de 7 a 21 días (media de 14 días) desde el contacto sexual en la mayoría de los pacientes. El intervalo entre la uretritis, cervicitis o diarrea y el cuadro articular puede oscilar entre pocos días y seis semanas.

Alteraciones urogenitales
En las infecciones urogenitales masculinas provocadas por Chlamydia trachomatis puede aparecer uretritis, orquiepididimitis, prostatitis aguda o crónica, proctitis aguda, proctocolitis, infertilidad masculina, estenosis uretral y cistitis hemorrágica. Las mujeres suelen permanecer asintomáticas, pero pueden sufrir cervicitis con secreción mucopurulenta del cérvix y ectopia cervical

hipertrófica, síndrome uretral, uretritis, sangrado postcoital, spotting intermenstrual, menorragia, bartolinitis, infección del tracto genital superior (endometritis, salpingo-ooforitis o enfermedad pélvica inflamatoria), perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), dolor pélvico crónico, infertilidad y embarazo ectópico. Cuando la infección por C. trachomatis ocurre durante el embarazo puede asociarse con parto prematuro, rotura prematura de la bolsa de las aguas, bajo peso fetal, muerte neonatal y endometritis postparto. Los niños nacidos de madres infectadas pueden presentar conjuntivitis, infección nasofaringea o neumonía[6].

Alteraciones intestinales

La diarrea propia de las ARe de origen intestinal puede ser simultánea o preceder al cuadro articular en 3 ó 4 semanas. A veces, sólo aparece dolor cólico abdominal, sin diarrea. Se han descrito lesiones mucosas ileocolónicas, asintomáticas y de significación incierta, que semejan a las de las enfermedades inflamatorias intestinales. También se han descrito casos aislados de colitis colágena, así como colitis pseudomembranosa debida a Clostridium difficile.

Infección por Salmonella

El reservorio lo constituyen numerosas especies animales y se transmite al hombre a través de alimentos o bebidas contaminadas. Puede originar, además de la gastroenteritis y artritis reactiva, colitis, estado de portador intestinal asintomático, bacteriemia, sepsis, colecistitis, artritis séptica, osteomielitis, infección del tracto urinario, meningitis, neumonía, empiema e infección endovascular (endocarditis e infección de un aneurisma arterioscleró tico de la aorta abdominal)[7, 8].

Infección por Shigella

El único reservorio es el hombre y se transmite por vía oral-fecal. Puede cursar como enterocolitis, proctitis, disentería, perforación intestinal, obstrucción intestinal, dilatación tóxica del colon, prolapso rectal, encefalopatía, convulsiones, hiponatremia, hipoglucemia o síndrome hemolítico-urémico, originado por la toxina Shiga.

Infección por Yersinia

Es una zonosis en la que el hombre sólo es un huésped accidental. Se transmite al hombre a partir del cerdo (Y. enterocolítica), aves y roedores (Y. pseudotuberculosis). El agua y los alimentos contaminados también son fuentes de infección. Puede ocasionar enterocolitis, linfadenitis mesentérica (pseudoapendicitis), nefritis, eritema nodoso, rash cutáneo, amigdalitis pultácea, alteraciones de las pruebas de función hepática, bacteriemia, sepsis, meningitis, abscesos viscerales y endocarditis[9].

Infección por Campylobacter

Sus reservorios principales son el cerdo, las aves, sobre todo el pollo y el pavo, el ganado vacuno y ovino. Se transmite directamente o a través del agua y alimentos contaminados. Puede cursar con enterocolitis, adenitis mesentérica y megacolon tóxico. Asimismo, puede producir complicaciones locales como colecistitis, pancreatitis, hepatitis, peritonitis y hemorragia gastrointestinal masiva. Las manifestaciones infecciosas extraintestinales son raras e incluyen, bacteriemia, sepsis, artritis séptica, osteomielitis, meningitis, absceso cerebral, infección del tracto urinario, enfermedad inflamatoria pélvica, infección fetal intrauterina, aborto séptico, muerte fetal y problemas neonatales, como enteritis, bacteriemia y meningitis. Campylobacter fetus también puede producir infecciones endovasculares (tromboflebitis, aneurisma micótico y endocarditis bacteriana). Entre las complicaciones postinfecciosas se han descrito las ARe, síndrome de Guillain-Barré, uveítis, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urémico, carditis, nefritis intersticial y encefalopatía[10].

Infección por Clostridium difficile

Suele aparecer en personas que han sido tratadas previamente con antibióticos, sobre todo con penicilina, ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina, lincomicina, eritromicina, vancomicina, metronidazol, quinolonas y trimetoprim. Puede cursar de forma asintomática, con diarrea pseudomembranosa más o menos grave o incluso con megacolon tóxico. La hemorragia, sepsis, pneumatosis coli y la ARe son complicaciones raras[11].

Alteraciones articulares

Es característica la mono u oligoartritis subaguda o crónica, de localización asimétrica, de predominio en miembros inferiores, especialmente en rodillas, pies, tobillos y caderas, aunque también puede afectar a los miembros superiores. Puede ser erosiva e invalidante, aproximadamente en el 15% de los pacientes. La poliartritis también puede ser una forma de presentación, sobre todo en infecciones por Yersinia y Campylobacter. Las artritis esternoclaviculares, costocondrales y condroesternales se observan rara vez.

Alteraciones del esqueleto axial
En los episodios agudos es frecuente la lumbalgia de características inflamatorias, acompañada de rigidez lumbar. En casos de larga evolución puede desarrollarse espondilitis anquilosante o sacroilitis, generalmente, de carácter asimétrico. Las espondilodiscitis asépticas se observan en una minoría de casos.

Entesopatía
Entesitis y/o fascitis aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes. Las talagias y la tendinitis aquílea son características, a veces crónicas e incapacitantes. Las tenosinovitis aparecen en el 30% de los pacientes y dactilitis de manos o pies en el 16%.

Alteraciones oftalmológicas
La irritabilidad y enrojecimiento ocular, la fotofobia, el dolor y la disminución de agudeza visual son las quejas más frecuentes. La conjuntivitis aparece en un 20-50% de los casos, sin embargo la iritis es más característica, pero menos común y se observa en el 2-11%. Otras lesiones oculares más raras son el hipopion, las úlceras corneales, epiescleritis, queratitis, hemorragia intraocular, cataratas, neuritis óptica, uveítis posterior, sinequias posteriores, edema macular cistoide, vitritis, glaucoma, lesiones retinianas y la ceguera permanente.

Alteraciones mucocutáneas
Pueden manifestarse en forma de psoriasis típica, psoriasis guttata, psoriasis pustular palmoplantar, distrofia ungueal, queratodermia blenorrágica, balanitis circinada, vulvitis, lengua geográfica, estomatitis, úlceras orales, generalmente, poco dolorosas, eritema nodoso, púrpura y livedo reticularis.

Alteraciones cardíacas
En raras ocasiones puede aparecer pericarditis, miocarditis, aortitis, insuficiencia aórtica y bloqueo cardíaco de tercer grado.

Alteraciones renales
Proteinuria, microhematuria y piuria aséptica se observan aproximadamente en un 50% de pacientes y suelen ser asintomáticas. La glomerulonefritis IgA y la amiloidosis son asociaciones raras, pero posibles.

Otras manifestaciones
Fiebre, pérdida de peso, astenia intensa, tromboflebitis de miembros inferiores, polineuritis, alteración de pares craneales y meningoencefalitis son manifestaciones relativamente raras y menos características.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dado que las ARe representan una sinovitis estéril asociada a una infección reciente en un lugar distante, los estudios de laboratorio irán encaminados a detectar infecciones genitales o digestivas que hayan podido desencadenarla.

Durante la fase activa, la VSG y otros reactantes de fase aguda como la PCR suelen estar elevados. El hemograma puede detectar anemia de proceso inflamatorio crónico. Tampoco son infrecuentes las alteraciones de la función hepática, particularmente la elevación de la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa.

Cuando se ha desarrollado la artropatía, infrecuentemente se detecta evidencia microbiológica de acuerdo con los procedimientos diagnósticos habituales y especialmente mediante cultivos de exudado uretral o coprocultivo.

El estudio microbiológico se debe centrar en las causas infecciosas precipitantes más comunes:

a) Infección genital
Chlamydia trachomatis (mediante cultivo, detección de antígeno o ampliación genética del exudado uretral o endocervical).

b) Infección intestinal
Salmonella spp, Campylobacter jejuni, Shigella flexneri y Yersinia spp (mediante coprocultivo).

Las determinaciones serológicas pueden aportar datos de infecciones pasadas.

Si se sospecha enfermedad de transmisión sexual, es importante buscar evidencia de sífilis, gonococia o infección por el VIH.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Hemograma, VSG, PCR, bioquímica, inmunoglobulinas, electroforesis de proteínas y sedimento urinario.
- Factor reumatoide.
- HLA B27.
- Estudio del líquido sinovial.
- Examen en fresco de la secreción uretral, endocervical y/o del sedimento de los primeros 10-15 mm^3 de orina y de otros 10-15 mm^3 del chorro medio de la micción.
- Estudio ginecológico y cultivo de exudado vaginal y cervical (Gonococo, Mycoplasma, Chlamydia, Gardnerella, Cándida y Trichomona).
- Tinción de Gram, cultivo inmediato en medio de

Thayer-Martin (gonococo), cultivo en medios celulares de McCoy (Chlamydia trachomatis), de frotis uretral, endocervical, rectal y faringeo, si existe sospecha fundada de infección en estas localizaciones o antecedentes recientes de la misma. El cultivo para C. trachomatis es difícil de realizar y con menos sensibilidad que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

- Pruebas de detección de antígenos (IFD o enzimoinmunoanálisis) para Chlamydia trachomatis. Tienen buena especificidad, pero son muy poco sensibles, en torno al 50%-60%.
- Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR -polymerase chain reaction.-; LCR -ligase chain reaction; SDA -strand displacement amplification-; TMA-transcription mediated amplification-) para Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae. Estas pruebas se realizarán en muestras de secreción uretral o en el primer chorro de orina matinal, en el cérvix uterino y/o en el líquido sinovial (son procedimientos sofisticados no disponibles en todos los centros, pero es muy recomendable poder realizarlos). También existen kit comerciales de PCR para la detección simultánea de ambos microorganismos. La sensibilidad de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, en muestras de secreciones uretrales o cervicales, está próxima al 90%-95% y la especificidad cercana al 100%; por lo tanto son las técnicas de elección en la actualidad.
- Si se precisan medios de transporte para Chlamydia trachomatis o Neisseria gonorrhoeae son adecuados los medios de 2-sacarosa-fosfato (2-SP).
- Coprocultivos, si existen síntomas gastrointestinales actuales o recientes: Salmonella spp, Shigella flexneri, Yersinia spp, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile y otros. Tienen baja sensibilidad, en torno al 10% en casos de ARe, ya que cuando aparece la artritis la enterocolitis suele haber curado.
- Urocultivo.
- Serología de los posibles microorganismos causales: Detección de anticuerpos Ig A e Ig G contra Yersinia (enzimoinmunoensayo, inmunoblots o IFI, mejor que las seroaglutinaciones de Widal), contra Salmonella y Campylobacter (enzimoinmunoensayo) y contra Chlamydia trachomatis (microinmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis específico). Sus resultados son menos fiables que los de las técnicas de ampliación de ácidos nucleicos. Para la Shigella no existen pruebas serológicas útiles.
- Serología de Brucella, Treponema pallidum, virus de la hepatitis B, C y HIV.
- Electrocardiograma.
- Estudio oftalmológico.
- Radiografía de pelvis AP y de columna lumbar AP y lateral.
- Radiografía de articulaciones afectas.
- Radiografía de tórax.

EXPLORACIONES ORIENTADAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS

- Proteinuria de 24 horas si se sospecha amiloidosis.
- Hemocultivos, si existe síndrome febril.
- Serología para Borrelia burgdorferi, Chlamydia pneumoniae, parvovirus B19 y virus de la rubéola, cuando se sospechen dichas patologías.
- Cultivos en medios U9B y A7B para aislamiento de Ureaplasma urealiticum. Hay que tener en cuenta que este microorganismo coloniza frecuentemente la mucosa uretral y vaginal de personas sanas, sexualmente activas. Su aislamiento no significa que necesariamente sea responsable de la infección.
- Ensayos de citotoxicidad y ELISA para toxinas A y B de Clostridium difficile en heces.
- PCR para Mycoplasma genitalium[12].
- Detección de antígenos y ADN bacteriano, por técnicas de PCR, en el líquido articular (se emplean en investigación, pero no en la asistencia clínica habitual). Tiene el problema de que también se detectan antígenos microbianos en líquido sinovial de articulaciones artrósicas e incluso en personas sanas.
- Radiografía de raquis dorsal y cervical.
- Ecografía de las zonas entesíticas dolorosas (tendón de aquiles, fascia plantar, calcáneo, rodilla y cadera).
- Ecocardiografía, si se sospecha afectación cardíaca.
- Ecografía renal, si se sospecha glomerulonefritis o amiloidosis.
- TAC, RM y/o gammagrafía ósea, en casos de sacroilitis incipiente con radiografía normal.
- Estudio por parte de un dermatólogo, cuando esté indicado.
- Estudio por parte de un urólogo, cuando esté indicado.
- Estudio neurológico, excepcionalmente.

DIAGNÓSTICO

Es fundamentalmente clínico y se basa en tres pilares fundamentales:

- La presencia de manifestaciones características.
- Los datos de laboratorio serológicos y microbioló-

gicos relacionados con el gérmen causal, que son positivos aproximadamente en el 50%-60% de los casos.
- La positividad del HLA B27, presente entre el 65% y el 85% de los pacientes

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado según las características del paciente y de la propia enfermedad, ya que la intensidad de las manifestaciones puede ser muy variable de unos individuos a otros. En gran parte es empírico, puesto que no existen grandes estudios randomizados, controlados con placebo y a doble ciego, con cada uno de los fármacos.

Fiebre y síntomas constitucionales
- Reposo.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Ocasionalmente son necesarios los corticoides.

Infección genital
Existen fuertes indicios, aunque no datos definitivos, de que el uso precoz de antibióticos en las infecciones genitales o gastrointestinales podría evitar o disminuir el desarrollo de ARe[13, 14, 15].

Tampoco existe evidencia absoluta de que el tratamiento antibiótico, a corto o a largo plazo, administrado tras la aparición del cuadro articular, sea beneficioso para la evolución de la ARe, pero no puede descartarse su eficacia dados los resultados controvertidos de los estudios existentes.

La uretritis y la cervicitis deben tratarse empíricamente con fármacos eficaces frente a Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae, por ejemplo con doxiciclina (100 mg/ 12 horas, durante 7 días) o azitromicina (1 gramo oral en dosis única para la uretritis y 2 gr en dosis única para la cervicitis), asociados con una sola dosis de Ceftriaxona de 250 mg intramusculares. Otra alternativa es el empleo de levofloxaciono, 500 mg/día, vía oral, durante 7 días.

El tratamiento de la Chlamydia trachomatis durante el embarazo se hace con eritromicina, 500 mg / 6 horas, por vía oral, durante 7 días o con amoxicilina, 500 mg / 8 horas, por vía oral, durante 7 días o con azitromicina, 1 gramo oral en dosis única.

En casos de uretritis persistente o recurrente o de Ureaplasma urealiticum resistente a tetraciclinas, se empleará metronidazol (2 gramos, vía oral, en dosis única un sólo día), asociado a un macrólido (eritromicina 500 mg / 6 horas) o a levofloxacino (500 mg / día, vía oral, en dosis única), administrados durante 7 a 10 días.

La epididimitis u orquitis de transmisión sexual se tratan empíricamente con Ceftriaxona, 1 gr intramuscular o intravenoso, en dosis única diaria, asociada con doxiciclina, 100 mg / 12 horas, por vía oral, que se mantendrán durante 10 días.

La enfermedad inflamatoria pélvica que requiere ingreso hospitalario se trata con cefoxitina (2 gr / 6 horas, intravenosa) junto con doxiciclina (100 mg / 12 horas, por vía oral o intravenosa), al menos 4 días y durante al menos 2 días después de la defervescencia y mejoría clínica. Continuar con doxiciclina, 100 mg / 12 horas, vía oral, hasta completar 14 días. Otra pauta útil es levofloxacino (500 mg / día, intravenosos), con o sin metronidazol (500 mg / 8 horas, intravenosos); pasar después a vía oral tras la defervescencia y mantenerlo durante 14 días. Existe otra pauta alternativa que incluye clindamicina, aminoglucósido y doxiciclina.

El tratamiento precoz de la uretritis en pacientes que han sufrido previamente ARe puede evitar la recidiva de la enfermedad articular. Es necesario tratar a los compañeros sexuales del último mes y evitar el coito sin preservativo hasta que el paciente y sus contactos hayan sido tratados. Las personas tratadas deben ser evaluadas de nuevo clínica y bacteriológicamente a las 4 y 8 semanas, dada la posibilidad de infección persistente o recurrente.

Tratamiento de la infección intestinal
El tratamiento de los diferentes tipos de enteritis escapa de los objetivos de este tema y debe ser consultado en una guía actualizada de enfermedades infecciosas. También es aconsejable consultar periódicamente las pautas antibióticas referidas anteriormente dada su efímera vigencia debido a las posibles resistencias de los gérmenes.

Tratamiento antibiótico a largo plazo
Este quizá sea el punto más controvertido del tratamiento de las ARe. Si se decide realizar un tratamiento antibiótico prolongado, con la intención de mejorar el pronóstico de la enfermedad a largo plazo, debemos conocer que ello no está demostrado de un modo convincente. Existen varios estudios con resultados contradictorios, los cuales han incluido doxiciclina, doxiciclina asociada a rifampicina, azitromicina, sinovectomía de rodilla y 3 meses de tratamiento con azitromicina, amoxicilina sola, amoxicilina+clavulánico y ciprofloxacino.

Teniendo en cuenta todos los datos existentes, el médico deberá de tomar su propia decisión, de forma empírica e individualizada en cada caso ya que la revisión de la literatura no nos da una respuesta definitiva.

Un primer estudio finlandés sugirió que 3 meses de tratamiento con limeciclina disminuía significativamente la duración de la enfermedad aguda en pacientes con ARe desencadenada por Chlamydia trachomatis[16]. Sin embargo, el mismo grupo de investigadores, al realizar un seguimiento a largo plazo de estos enfermos, observan que el tratamiento antibiótico no cambió el curso natural de la artritis[17].

Un estudio alemán reciente sugiere que 4 meses de tratamiento con doxicilina no es más eficaz que el empleo del mismo fármaco durante 10 días, en pacientes con ARe por Chlamydia trachomatis[18]. En un estudio canadiense (Universidad de McMaster), 3 meses de tratamiento con doxiciclina tampoco logró mejorar el dolor, ni el estado funcional en pacientes con ARe crónica[19]. Un gran ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado contra placebo, no demostró ninguna eficacia de azitromicina utilizada durante 13 semanas en ARe[20], lo cual supone un resultado decepcionante.

Sin embargo, en otro estudio prospectivo, randomizado, realizado en la Universidad de Florida, el tratamiento con doxiciclina + rifampicina, administradas durante 9 meses, parece que resultó efectivo en ARe probablemente secundarias a Chlamydia[21]. Por otra parte, en un estudio abierto procedente de Serbia, se obtuvo buena eficacia en ARe postvenéreas con un tratamiento que incluía sinovectomía y 3 meses de tratamiento con azitromicina[22]. Amoxicilina o amoxicilina + clavulánico, administrados durante 10 a 14 días, también se han mostrado eficaces frente a placebo en un estudio que incluyó 138 niños con ARe de menos de 3 meses de evolución, en las que el microorganismo desencadenante no pudo ser identificado[23].

En casos de ARe de origen intestinal los datos son igualmente contradictorios. El antibiótico que más se ha empleado en los diferentes estudios es ciprofloxacino (500 mg / 12 horas, durante tres meses).

Un estudio sueco, de 1990, no encontró eficacia del tratamiento antibiótico precoz, administrado durante 10-14 días, en artritis reactiva asociada a infecciones entéricas[24]. En un estudio alemán, realizado en Berlín y publicado en 1993, ciprofloxacino administrado durante 3 meses tampoco resultó eficaz en ARe de origen intestinal[25]. Asimismo, un estudio australiano, realizado en la Universidad de Nueva Gales del Sur, tampoco mostró eficacia de ciprofloxacino, utilizado durante 12 meses, en casos de ARe y/o uveítis anterior[26]. Un estudio finlandés, inicialmente, tampoco mostró ventaja de ciprofloxacino, administrado durante 3 meses, sobre placebo[27]. Sin embargo, cuando los mismos autores evaluaron a estos pacientes pasados varios años, obtuvieron importantes indicios de que el uso ciprofloxacino en la fase aguda de las ARe, resultó beneficioso a largo plazo, evitando o disminuyendo la incidencia de artritis o entesopatía crónica, de espondilitis anquilosante, sacroilitis y uveítis[28]. Por otra parte, un estudio holandés, realizado con pocos pacientes, arrojó datos muy interesantes del efecto de ciprofloxacino sobre la Yersinia enterocolítica. Demostró una tendencia más rápida en la mejoría del dolor articular y el microorganismo fue eliminado del tejido linfoide intestinal en 6 de 7 pacientes recibiendo ciprofloxacino, comparado con ninguno de 9 pacientes recibiendo placebo. Asimismo, los pacientes tratados de forma activa, tenían menos anticuerpos circulantes de tipo Ig A contra la Yersinia al final del tratamiento[29].

Tratamiento de la artritis

a) Tratamiento de primera línea

- Reposo relativo, con disminución de la actividad física, especialmente de las actividades pesadas que impliquen una sobrecarga de las articulaciones de los miembros inferiores. Se alternará con el uso juicioso de fisioterapia para prevenir la rigidez articular y la atrofia muscular (IV, C).
- Los AINEs han demostrado su eficacia en la mayoría de los casos de artritis y forman parte del tratamiento inicial de la enfermedad. Es importante que sean usados regularmente y a dosis plenas para obtener el máximo efecto antiinflamatorio. No está definido el AINE de elección (IIb, B), pero los más empleados son indometacina, fenilbutazona, naproxeno, piroxicam, diclofenac, aceclofenac, flurbiprofeno y otros. En pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal pueden usarse los inhibidores selectivos de COX 2.
- Inyecciones de corticoides intraarticulares o intralesionales, sobre todo en casos de monoartritis o entesopatía. Pueden emplearse en las articulaciones sacroiliacas inflamadas, bajo guía radiológica. No existen estudios randomizados, controlados con placebo, en ARe (IV, C).

b) Tratamiento de segunda línea

- Corticoides sistémicos. Los corticoides son útiles generalmente en cursos cortos y al principio de la enfermedad, en dosis variables entre 10 y 40 mg/día de prednisona, sobre todo si existe poliartritis invalidante o enfermedad grave con manifestaciones generales. Se debe disminuir la dosis en cuanto sea posible y tratar de no mantenerlos más allá de uno o dos meses. En la artritis reumatoide

han sido bien estudiados y se sabe que suprimen la inflamación y disminuyen la aparición de erosiones, sin embargo, en las ARe no existen estudios randomizados, controlados con placebo (IV, C).

- Sulfasalacina. Indicada cuando la sintomatología persiste a pesar del tratamiento de primera línea. Se ha mostrado más eficaz sobre la artritis periférica que sobre la afección axial[30-33]. Reduce la duración de la sinovitis activa pero probablemente no influya sobre los daños estructurales ya producidos. Las dosis altas (3 - 4 gramos diarios) se asocian con toxicidad importante, sobre todo intestinal, y muchas veces obligan a suspender o reducir el tratamiento; sin embargo 2 gramos diarios tienen una eficacia similar y son mejor tolerados (Ib, A). Es el tratamiento de elección en casos de SIDA.
- Metotrexato. Tiene las mismas indicaciones que sulfasalacina. Las dosis oscilan entre 7,5 y 25 mg a la semana, administrado por vía oral, subcutánea o intramuscular. Se suele asociar con ácido fólico, generalmente 5 a 10 mg, en una o dos dosis semanales, administradas 24 y 48 horas tras el metotrexato. Es imprescindible excluir el diagnóstico de SIDA previamente al uso de metotrexate ya que la inmunosupresión podría empeorar el curso de dicha enfermedad. Son escasos los casos publicados del empleo de dicho fármaco en ARe[34] (IV, C).
- Azatioprina. Tiene las mismas indicaciones que los dos fármacos anteriores. Se emplea en dosis de 2 mg / kg / día, por vía oral, repartida en dos o tres dosis[35] (III, B). También es preciso excluir la presencia de SIDA antes de proceder a su uso.
- Ciclosporina A. Se ha empleado con éxito en algunos casos anecdóticos de ARe crónicas, resistentes a otros tratamientos[36].
- Infliximab y etanercept. Han demostrado su eficacia en pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, espondiloartropatía indiferenciada, espondiloartropatía asociada a enfermedad de Crohn y en cuadros de uveítis HLA B27 positivos, resistentes a los tratamientos habituales. También han sido empleados con éxito en casos aislados de pacientes con ARe graves, resistentes al tratamiento con AINEs, sulfasalacina o metotrexato. Su efecto a largo plazo en la evolución de esta enfermedad y sobre el microorganismo desencadenante es desconocido. Quizá pueda existir una indicación en casos graves, crónicos y refractarios a otros tratamientos, pero no existen datos suficientes en la literatura médica que nos permitan hacer recomendaciones. En principio, en las formas agudas de la enfermedad, es poco probable que deban ser utilizados, salvo en situaciones excepcionales.
- Pamidronato. Administrado en dosis de 60 mg los días 1, 2, 14, 28 y 56, diluido en 500 ml de dextrosa al 5%, en infusión intravenosa, durante 4 horas, se ha mostrado eficaz en un pequeño estudio abierto que incluía 9 pacientes con espondiloartropatías, con afección periférica, resistentes a otros tratamientos[37].
- Etretinato. Administrado en dosis de 50 mg/día, se ha mostrado de utilidad en pacientes con artritis psoriásica y en casos aislados de ARe asociada a SIDA.
- Sinovectomía médica con Itrio-90, ácido ósmico o Samario-153. Todos han demostrado su efectividad en sinovitis monoarticular crónica. No se han demostrado ventajas respecto a los corticoides intraarticulares (hexacetonido de triamcinolona) (Ib, A).
- Cirugía. Raramente se precisa recurrir a la sinovectomía quirúrgica o artroplastia de sustitución.

Tratamiento de la Entesitis

- Reposo (IV, C)
- Fisioterapia y ultrasonidos (IV, C)
- AINEs (IV, C)
- Inyección local de corticoides (IV, C)
- Cirugía, excepcionalmente (IV, C).

Tratamiento de las lesiones de piel y mucosas

- Las lesiones leves no precisan tratamiento.
- Agentes queratinolíticos, como salicilato o preparados de corticoides tópicos, en casos leves-moderados (IV, C).
- Calcipotriol en crema/ungüento en casos leves-moderados (IV, C).
- Metotrexato, en lesiones graves (IV, C)
- Retinoides, en lesiones graves (IV, C)

Alteraciones oculares

- Deben ser tratadas por un oftalmólogo. Es esencial el examen con lámpara de hendidura para diagnosticar la uveítis, ya que si no se trata podría causar pérdida de visión irreversible.
- El tratamiento de la uveítis consiste en colirios de corticoides y midriáticos, asociados en ocasiones con corticoides sistémicos, inmunosupresores, infliximab o etanercept, en los casos resistentes al tratamiento local (IV, C).

PROFILAXIS

- Consejos para evitar relaciones sexuales sin protección adecuada.
- Tratamiento antibiótico precoz de cualquier infección genital o gastrointestinal.

EMBARAZO Y LACTANCIA

- A ser posible se deben evitar todas las medicaciones durante el embarazo y la lactancia.
- Los AINEs pueden producir disminución de la fertilidad. Por otra parte, cuando se usan durante el embarazo pueden producir cierre prematuro del ductus arteriosus fetal, oligoamnios, retardo en el inicio del parto y prolongación del tiempo del parto. Los consejos sobre lactancia dependen del tipo de AINE usado.
- Los corticoides tienen bajo riesgo durante el embarazo, pero el uso diario de 10 mg o más de prednisona puede producir supresión adrenal en el niño/feto.
- La sulfasalacina tiene teóricamente bajo riesgo, pero debe ser usada con precaución durante el embarazo y la lactancia. Puede producir oligospermia en el varón.
- La azatioprina no debería iniciarse durante el embarazo, a ser posible, aunque la contraindicación no es absoluta.
- El metotrexato y los retinoides son teratogénicos y están contraindicados durante el embarazo y la lactancia. Ambos, el hombre y la mujer, deberían evitar la concepción mientras toman estos medicamentos y al menos hasta 6 meses después de dejarlos.

SEGUIMIENTO Y MEDIDAS DE DESENLACE

Se utilizarán las medidas habituales que se emplean en otras espondiloartropatías: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, los índices de Bath para la espondilitis anquilosante (BASDAI, BASFI, BASGI, BASMI y BASRI), HAQ, SF-36, índice ACR para artritis periféricas, DAS 28, PCR, VSG y estudios radiológicos evolutivos.

PRONÓSTICO

La enfermedad evoluciona en forma monocíclica (un sólo brote, autolimitado aproximadamente en 6 meses) en el 35% de los pacientes; en forma de brotes policíclicos en el 35%; de forma crónica y progresiva en el 25% y de forma mutilante y grave en un 5%. En algunas series ha ocasionado incapacidad laboral en el 15% de los pacientes.

Son datos de mal pronóstico evolutivo los siguientes: sexo masculino, edad de inicio antes de los 16 años, artritis de cadera, rigidez lumbar, dedos en salchicha, oligoartritis, lesiones extraarticulares, ineficacia de los AINEs, positividad del HLA B27, VSG >30 mm/h y los casos secundarios a Chlamydia trachomatis y Salmonella.

AGRADECIMENTOS

Agradezco al Dr Juan Antonio Castellano Cuesta y al Dr Juan Flores Cid, ambos del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia y al Dr Antonio Guerrero, del Hospital de la Ribera (Alzira), su inestimable ayuda en la corrección crítica de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV et al. Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter´s syndrome: immunocytochemical identification of chlamycial antigen in patients with early disease. Arthr Rheum 1988;31:937-946.
2. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. Lancet 1992;340:81-82.
3. Branigan PJ, Gérard HC, Hudson AP, Schumacher HR Jr. Comparison of synovial tissue and synovial fluid as the source of nucleic acids for detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction. Arthr Rheum 1996;39:1740-1746.
4. Nikkari S, Puolakkainen M, Yli-Kerttula U et al. Ligase chain reaction in detection of chlamydia DNA in synovial fluid cells. Br J Rheumatol 1997;36:763-765.
5. Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, et al. Synovial Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis/Reiter´s syndrome are viable but show aberrant gene expression. J Rheumatol 1998; 25: 734-742.
6. Peipert JF. Genital Chlamydial infections. N Engl J Med 2003; 349: 2424-30.
7. Hohmann EL. Nontyphoidal Salmonellosis. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 263-269.
8. Cheng-Hsun Chiu, Lin-Hui Su, Chishih Chu. Salmonella enterica serotype Choleraesuis : Epidemiology, pathogenesis, clinical disease, and treatment. Clinical Microbiology Reviews 2004; 17: 311-322.
9. Bottone EJ. Yersinia enterocolitica: The charisma continues. Clinical Microbiology Reviews 1997; 10: 257-276.
10. Mishu Allos B. Campylobacter jejuni infections: Update on emerging issues and trends. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 1201-1206.
11. Fadi-Yassin S, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. Clostridium difficile associated diarrea and colitis. Mayo Clin Proc 2001; 76: 725-730.
12. Mena L, Wang X, Mroczkowski TF, Martin DH.

Mycoplasma genitalium infections in asymptomatic men and men with uretritis attending a sexually transmitted diseases clinic in New Orleans. Clinical Infectious Diseases 2002; 35: 1167-73.
13. Bardin T, Enel C, Cornelis F et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter´s syndrome in a Greenland population. Arthritis Rheum 1992; 35: 190-194.
14. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive artritis following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 193 infection. Ann Rheum Dis 2002; 61: 264-6.
15. Zhang Y, Toivanen A, Toivanen P. Experimental yersinia-triggered reactive arthritis : effect of a 3-week course of ciprofloxacin. Br J Rheumatol 1997; 36: 541-546.
16. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. Arthritis Rheum 1991; 34: 6-14.
17. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 655-8.
18. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1521-4.
19. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, Hart LE, Mahony JB. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 1088-94.
20. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 1113-9.
21. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthropathy, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. J Rheumatol. 2004; 31: 1973-80.
22. Pavlica L, Nikolic D, Magic Z, Brajuskovic G, Strelic N, Milicic B, Jovelic A. Successful treatment of postvenereal reactive arthritis with synovectomy and 3 months' azithromycin. J Clin Rheumatol. 2005; 11: 257-63.
23. Astrauskiene D. Efficacy of empirically prescribed amoxicillin and amoxicillin + clavulanic acid in children's reactive arthritis: a randomised trial. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21: 515-21.
24. Frydén A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Kärnell A, Schvarcz R, Lindblom B, Kihlström E. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. BMJ. 1990; 301: 1299-302.
25. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1386-96.
26. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveítis. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1894-7.
27. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Parviainen J, Uksila J, Vainionpää R, Toivanen A. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. Ann Rheum Dis. 2000 Jul; 59: 565-70.
28. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 880-884.
29. Hoogkamp-Korstanje JA, Moesker H, Bruyn GA. Ciprofloxacin v placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis. 2000; 59: 914-7.
30. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1995; 38: 618-627.
31. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter´s syndrome): a Department of Veterans Affairs Cooperative study. Arthritis Rheum 1996; 39: 2021-2027.
32. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS et al. Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 1997; 56: 32-36.
33. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum 1999; 42: 2325-2329.
34. Owen ET, Cohen ML. Methotrexate in Reiter´s disease. Ann Rheum Dis 1979; 38: 48-50.
35. Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter´s syndrome. Ann Rheum Dis 1986; 45: 653-655.
36. Carroll GJ, Ma DT. Effective control of incomplete reactive arthritis with cyclosporin. Rheumatology (Oxford). 2001; 40: 945-947.
37. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. J Rheumatol 2001; 28: 144.

SECCIÓN C
ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: CONECTIVOPATÍAS

Lupus Eritematoso Sistémico

T. Pedraz Penalva[1], P. Bernabeu Gonzálvez[2], P. Vela Casasempere[1]
[1]Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.
[2]Sección de Reumatología. Hospital de San Juan. Alicante.

CONCEPTO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que puede afectar a cualquier órgano, con un espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas muy variado, y un curso clínico caracterizado por episodios de exacerbación y remisión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una relación mujer/hombre de 9/1[1]. Es habitual su debut entre la segunda y cuarta décadas de la vida, aunque se puede ver a cualquier edad. Aparece en todas las razas, si bien la enfermedad parece ser más severa en ciertas etnias, como la negra, o en personas de origen hispano. En EEUU, la incidencia anual es de 27,5 por millón de habitantes para las mujeres blancas, y de 75,4 por millón en las negras. Un estudio realizado en España (EPISER) ha estimado una prevalencia del LES de 91/100.000 habitantes, (Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid, marzo 2001). Existe una predisposición genética, existiendo mayor probabilidad de enfermedad en los miembros de las familias de enfermos de LES que en la población general. Se ha encontrado asociación con ciertos genes del complejo mayor de histocompatibilidad.

ETIOPATOGENIA

El LES es la enfermedad autoinmune no organoespecífica por excelencia. En su patogenia intervienen diferentes factores genéticos, hormonales y ambientales, que interaccionan dando lugar a una pérdida de la tolerancia del organismo a sus propios constituyentes, lo que ocasiona la producción de autoanticuerpos, la formación de complejos inmunes y finalmente la producción de daño tisular. Con frecuencia se detectan factores desencadenantes, como la exposición a la luz ultravioleta, las situaciones de estrés, infecciones o ciertos fármacos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES es una enfermedad multisistémica, que puede afectar a prácticamente todos los órganos y tejidos del organismo[2].

Síntomas constitucionales

La astenia, anorexia y pérdida de peso son frecuentes, y su presencia sugiere actividad de la enfermedad. La fiebre, aunque puede estar presente al inicio o durante el curso de la enfermedad por actividad de ésta, debe siempre alertar por la posibilidad de una infección concomitante.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones del LES en la piel pueden ser muy diversas. Se clasifican en específicas e inespecíficas. Dentro de las primeras se encuentra la forma más representativa: el rash malar o en alas de mariposa (lupus eritematoso cutáneo agudo), caracterizado por lesiones eritematosas y elevadas de distribución malar. Tiende a respetar los surcos nasogenianos. Suele estar precipitado por la exposición solar y nunca deja cicatriz. Se encuentra en el 30% de los pacientes[3]. Pueden también presentarse lesiones eritematosas escamosas que pueden dejar un área hipopigmentada, en áreas expuestas pero también en zonas fotoprotegidas, denominadas lupus eritematoso cutáneo subagudo. Finalmente, son también lesiones específicas las incluidas en el lupus eritematoso cutáneo crónico, que engloba a las lesiones discoides, el lupus eritematoso hipertrófico y la paniculitis lúpica.

Las lesiones inespecíficas (fotosensibilidad, aftas orales, nódulos subcutáneos, alopecia) son frecuentes. También pueden observarse hemorragias en astilla, livedo reticularis, infartos periungueales o vasculitis leucocitoclástica.

Manifestaciones del aparato locomotor

Se presenta al inicio de la enfermedad en un 90% de los pacientes. Pueden ser solamente artralgias (suelen ir acompañadas de rigidez matutina), o bien oligo o poliartritis, de grandes y pequeñas articulaciones, que muy raras veces ocasiona erosiones articulares. Sí es característica la desviación cubital reductible de las articulaciones metacarpofalángi-

cas, llamada artropatía de Jaccoud, con hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales (dedos en cuello de cisne). Las roturas tendinosas son frecuentes, especialmente en tendón rotuliano, aquíleo y extensores de las manos.

Manifestaciones hematológicas

Las tres series hemáticas pueden verse afectadas durante el curso de la enfermedad. La leucopenia, y más concretamente la linfopenia, suelen asociarse a actividad de la enfermedad, aunque hay que tener en cuenta que ciertos fármacos pueden producirla.

La anemia de proceso crónico es la más frecuente, si bien la más característica es la anemia hemolítica autoinmune, mediada por anticuerpos calientes de tipo IgG que dan lugar a un test de Coombs positivo. Puede presentarse con fiebre, astenia y dolor abdominal. En las pruebas de laboratorio encontraremos una bilirrubina indirecta y una LDH aumentadas, con descenso e incluso desaparición de haptoglobina.

La trombopenia autoinmune (mediada por anticuerpos antiplaquetas) puede aparecer de forma aislada, o asociada a otras manifestaciones de la enfermedad. Cuando se asocia a anemia hemolítica recibe el nombre de síndrome de Evans.

El alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente. Cursa con dolor precordial, con o sin roce pericárdico, y puede llegar a ocasionar taponamiento cardíaco. Responde bien al tratamiento con glucocorticoides.

La miocarditis es poco frecuente. Puede presentarse en forma de trastornos de la conducción, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

En pacientes con anticuerpos anticardiolipina pueden encontrarse anomalías valvulares conocidas como endocarditis de Libman-Sacks.

La enfermedad coronaria es muy prevalente en estos pacientes, probablemente con una patogenia multifactorial (aterosclerosis, corticoides, vasculitis, trombosis, nefritis). Es una causa importante de mortalidad.

Manifestaciones pulmonares

Las alteraciones a nivel pulmonar y pleural son frecuentes en los pacientes con LES. La neumonitis lúpica suele presentarse al inicio de la enfermedad, y cursa con disnea acompañada de tos, hemoptisis o fiebre. La patogenia no está clara, se piensa en un posible daño de la unidad alveolocapilar. En la radiografía de tórax pueden verse infiltrados uni o bilaterales, localizados en bases y acompañados frecuentemente de derrame pleural. La gasometría muestra hipoxemia. Es crucial diferenciarlo de una infección.

La hemorragia pulmonar es menos frecuente. Se presenta de forma similar, siendo más habitual la hemoptisis. Cursa con descenso del hematocrito, y en la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares parahiliares. Debe tratarse de forma inmediata porque el pronóstico es muy malo.

El pulmón encogido ("shrinking lung") es poco frecuente. Aunque se desconoce su patogenia, se ha sugerido la existencia de una disfunción diafragmática como su posible causa. Cursa con disnea, y se caracteriza por trastornos radiológicos, consistentes en elevación de ambos diafragmas con atelectasias laminares, y alteración ventilatoria restrictiva con disminución de la difusión en las pruebas funcionales respiratorias (PFR). El tratamiento clásico se basa en corticoides, si bien la fisioterapia puede ser de utilidad[4].

El síndrome de hipoxemia aguda reversible cursa como una insuficiencia respiratoria aguda, con radiología normal. Aparece en pacientes muy deteriorados.

La hipertensión pulmonar aparece en menos de un 1% de los pacientes, y su pronóstico es muy malo. Cursa con disnea progresiva y tos seca. Suele acompañarse de fenómeno de Raynaud y presencia de anticuerpos anti-RNP.

La fibrosis pulmonar aparece de forma insidiosa, a lo largo de meses. Las pruebas funcionales respiratorias muestran un patrón restrictivo, y en la radiografía de tórax se puede observar un infiltrado de predominio en ambas bases pulmonares.

La pleuritis es muy frecuente, se describe hasta en un 50% de los pacientes, uni o bilateral. El líquido pleural suele ser un exudado de predominio linfocitario, con cifra de glucosa normal e hipocomplementemia, y el título de ANA y anti-DNA suele ser positivo.

Manifestaciones gastrointestinales

Son poco frecuentes. La presencia de dolor abdominal debe hacer pensar en la posibilidad de peritonitis aséptica (una forma de serositis), trombosis e isquemia abdominal por vasculitis, o pancreatitis. Puede coexistir una hepatitis crónica activa, si bien la causa más frecuente de elevación de transaminasas es la propia actividad de la enfermedad, normalizándose con frecuencia tras el tratamiento esteroideo. Puede también observarse cirrosis biliar

primaria, colangitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de Budd-Chiari.

Manifestaciones renales

La afectación renal en el LES es muy frecuente. Un 50% de pacientes presentan anomalías en la analítica urinaria en el momento del diagnóstico, siendo la alteración más frecuente la proteinuria (80%); un 40% de pacientes presentarán hematuria o piuria a lo largo del curso de la enfermedad[5]. Generalmente, estas alteraciones aparecen en los primeros 6-36 meses de la enfermedad.

Por otra parte, la incidencia real de enfermedad renal en el LES sea probablemente mucho mayor (por encima del 90%). Cuando se practican biopsias renales a pacientes sin evidencia de alteración, a menudo se descubren glomerulonefritis mesangiales e incluso glomerulonefritis proliferativas difusas. El pronóstico en estos casos suele ser favorable mientras la enfermedad siga silente[6].

La afectación renal en el LES es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en esta enfermedad. La supervivencia ha mejorado considerablemente durante los últimos 20 años, gracias al tratamiento con fármacos inmunosupresores.

El daño renal en el lupus es mediado por inmunocomplejos, formados principalmente por ADN-antiADN, si bien pueden incluir agregados compuestos por nucleosomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubiquitina y ribosomas.

Los depósitos en el mesangio y en el espacio subendotelial son proximales a la membrana basal glomerular (MBG), y por tanto tienen acceso al espacio vascular. Como resultado, se activa el complemento con la formación de factores quimiotácticos C3a y C5a que atraen a neutrófilos y células mononucleares. La manifestación histológica de este proceso es la glomerulonefritis proliferativa focal, difusa o mesangial, que clínicamente da lugar a un sedimento urinario activo (hematíes, leucocitos y cilindros celulares y granulosos), proteinuria y con frecuencia un deterioro en la función renal.

Los depósitos subepiteliales, si bien pueden activar el complemento, no tienen influencia sobre las células inflamatorias, pues les separa la MBG. El daño, pues, se limita a las células glomerulares epiteliales, y la principal manifestación clínica es la proteinuria, a menudo en rango nefrótico. Histológicamente, suele observarse una nefropatía membranosa.

El lugar de formación de los complejos inmunes depende de las características tanto del antígeno como del anticuerpo. Los complejos inmunes intactos grandes, o antígenos aniónicos, (que no pueden cruzar la barrera de carga aniónica de la pared glomerular capilar) se depositan en el mesangio y el espacio subendotelial. Los depósitos subepiteliales se cree que se forman por un antígeno catiónico que atraviesa la MBG, y un autoanticuerpo dirigido contra los antígenos de las células epiteliales.

Todos los componentes anatómicos renales pueden afectarse en la nefropatía lúpica, si bien destaca la lesión glomerular.

Glomerulonefritis lúpica

La clasificación de las lesiones lúpicas se realiza con la escala de la OMS (tabla 1), a la que se deben sumar los índices de actividad y cronicidad (tabla 2). Las lesiones individuales reciben una puntuación de 0 a 3 (ausencia, leve, moderada y grave). La necrosis/carriorexis y las semilunas celulares se valorarán como 2. Los índices están compuestos por las puntuaciones de las lesiones individuales en cada categoría de actividad o cronicidad.

Riñón normal o con cambios mínimos (Tipo I)

En este tipo histológico destaca la ausencia de afección renal lúpica.

Tabla 1. ***Clasificación de la nefritis lúpica (OMS, modificada en 1982)***

Tipo I	**Glomérulo normal o con cambios mínimos**
Tipo II	**Glomerulonefritis mesangial:** a) Afectación mesangial exclusiva con hipercelularidad escasa b) Hipercelularidad moderada
Tipo III	**Glomerulonefritis proliferativa focal:** a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosantes c) Lesiones esclerosantes
Tipo IV	**Glomerulonefritis proliferativa difusa:** a) Sin lesiones segmentarias. b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosantes d) Con lesiones esclerosantes
Tipo V	**Glomerulonefritis membranosa:** a) Glomerulonefritis membranosa pura b) Asociada a lesiones del tipo II (a o b) c) Asociada a lesiones del tipo III (a-c) d) Asociada a lesiones del tipo IV (a-d)
Tipo VI	**Glomerulonefritis esclerosante avanzada**

Glomerulonefritis mesangial (Tipo II)
Representa el 10-20% de casos de nefropatía lúpica. En microscopía óptica se observa hipercelularidad mesangial en diferentes grados, y expansión mesangial, pero no lesiones en los capilares glomerulares. Se manifiesta clínicamente por hematuria microscópica y/o proteinuria; no suele haber hipertensión arterial (HTA) y son excepcionales el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. El pronóstico es excelente, por lo que no se requiere tratamiento específico salvo que la enfermedad avance.

Glomerulonefritis proliferativa focal (Tipo III)
Representa el 15-30% de los casos. A las alteraciones mesangiales del tipo II, se suman áreas segmentarias de proliferación endo y/o extracapilar, generalmente asociadas a depósitos subendoteliales, que afectan a menos del 50% de los glomérulos[7]. Clínicamente se manifiesta por hematuria y proteinuria en la mayoría de los pacientes, pudiendo observarse HTA, síndrome nefrótico y elevación de la creatinina plasmática. Es poco frecuente la progresión a insuficiencia renal cuando se afectan menos del 25% de los glomérulos, si bien un daño más extenso (40-50% de los glomérulos), especialmente si se asocia a áreas de necrosis y semilunas, puede comportarse de forma similar a la glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV).

Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV)
Es la forma más frecuente (30%) y grave[8]. Se caracteriza por la presencia de hipercelularidad difusa que afecta a más del 50% de los glomérulos. Se observan también depósitos subendoteliales que originan el engrosamiento de la pared capilar glomerular, dándole una apariencia rígida denominada "asa de alambre". El cuadro clínico se caracteriza por proteinuria de intensidad variable, siendo frecuente el síndrome nefrótico, con hematuria, HTA e insuficiencia renal. Suele acompañarse de descenso en las cifras de C3 y C4, y valores elevados del anticuerpo antiDNA nativo.

Glomerulonefritis membranosa (Tipo V)
Se asocia a depósitos inmunes subepiteliales (globales o segmentarios), que originan el engrosamiento de la membrana basal. Pueden también encontrarse en el mesangio. Afecta al 10-20% de pacientes. Típicamente se manifiesta como síndrome nefrótico, de forma similar a la nefropatía membranosa idiopática. La microhematuria y la HTA suelen estar presentes, pero la creatinina plasmática suele ser normal. Si bien puede presentarse sin otras manifestaciones de lupus, hay ciertos hallazgos histológicos que sugieren altamente el diagnóstico de lupus y no el de nefropatía membranosa idiopática[9]: la presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales, visibles con microscopio electrónico, la concurrencia de depósitos subendoteliales y mesangiales, y los depósitos inmunes a lo largo de las membranas basales tubulares, y en los pequeños vasos sanguíneos. En muchos casos, no se requiere terapia inmunosupresora.

Tabla 2. ***Clasificación ISN/RPS de la nefritis lúpica (J Am Soc Nephrol 2004)***

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% glomérulos) III (A) lesiones activas III (A/C) lesiones activas y crónicas III (C) lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (≥50% glomérulos) segmentaria (IV-S) o global (IV-G) IV (A) lesiones activas IV (A/C) lesiones activas y crónicas IV (C) lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (más del 90% de los glomérulos esclerosados sin actividad residual)

Glomeruloesclerosis (Tipo VI)
Se caracteriza por la esclerosis global de más del 90% de los glomérulos. Representa la curación de un daño inflamatorio previo, así como un estadio avanzado de la glomerulonefritis tipo III, IV o V. Habitualmente los pacientes muestran insuficiencia renal progresiva sin alteraciones en el sedimento. En esta fase, el uso de inmunosupresores no va a aportar ventaja alguna.

La transformación histológica de una clase a otra se presenta en un 10-45% de los casos, generalmente de una nefritis leve a una grave, lo cual suele conllevar aumento de la proteinuria y de la hematuria. La biopsia renal debe practicarse siempre que exista sospecha fundada de nefritis, ya que las manifestaciones clínicas son muy similares en todas ellas, mientras que el pronóstico y el tratamiento son muy diferentes. Se recomienda realizarla siempre que: la microhematuria y proteinuria sean significativas, si la función renal

Tabla 3: ***Índices histológicos de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica***

Índice de Actividad (Límites 0-24)
Lesiones glomerulares:
- Proliferación celular
- Necrosis fibrinoide / cariorrexis
- Trombos hialinos
- Semilunas celulares
- Infiltración por leucocitos

Lesiones tubulointersticiales
- Infiltración de células mononucleadas

Índice de Cronicidad (Límites 0-12)
Lesiones glomerulares
- Glomérulos esclerosados
- Semilunas fibrosas

Lesiones tubulointersticiales
- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial

empeora, ante la sospecha de microangiopatía trombótica renal, y ante la sospecha de transformación histológica[10].

En 2004, se publica una nueva clasificación que pretende sustituir a la actual porque parece más clara y descriptiva, y además procede de una colaboración entre las sociedades de nefrología e histopatología[11] (Tabla 2)

Otras formas de nefritis lúpica
Nefritis tubulointersticial
El hallazgo de un infiltrado intersticial y daño tubular, con o sin depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular, suele ser frecuente coincidiendo con la enfermedad glomerular. La severidad del daño tubulointersticial es un factor pronóstico importante, correlaciona positivamente con la presencia de HTA, elevación de la creatinina plasmática y progresión del curso clínico. Por el contrario, la presencia de depósitos en la membrana basal tubular aislados correlaciona con la actividad serológica de la enfermedad, pero no con el pronóstico.

En ocasiones, la enfermedad tubulointersticial es la única manifestación de la nefritis lúpica. Debe sospecharse cuando se eleve la creatinina plasmática con una analítica urinaria normal. Suele asociarse a otros datos de disfunción tubular, como acidosis metabólica secundaria a acidosis tubular renal distal (tipo 1), hiperpotasemia por defecto en la excreción distal de potasio, o hipopotasemia por pérdida de sales e hiperaldosteronismo secundario.

Enfermedad vascular
No es infrecuente, y su presencia empeora el pronóstico de la enfermedad renal[12]. Puede encontrarse depósito de inmunocomplejos, cilindros microvasculares de inmunoglobulinas, una microangiopatía trombótica que da lugar a un síndrome similar a la púrpura trombocitopénica trombótica, y vasculitis[13].

Los depósitos vasculares inmunes se localizan por debajo de un endotelio intacto. No producen inflamación, aunque puede verse necrosis fibrinoide con estrechamiento vascular, asociado a HTA moderada-severa.

Puede producirse trombosis vascular y glomerular, a menudo en el contexto de un síndrome antifosfolípido.

En raras ocasiones, se ha encontrado trombosis de la vena renal; se manifiesta por un síndrome nefrótico y el manejo es similar al de los pacientes sin lupus.

Manifestaciones neuropsiquiátricas
Las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes. Pueden clasificarse como primarias (mediadas inmunológicamente), o secundarias al daño de otros órganos o al tratamiento.

En 1999, la ACR (The American College of Rheumatology) reunió un comité de expertos que intentó clarificar las definiciones, eliminar términos confusos y aconsejar sobre exploraciones complementarias a realizar en caso de sospechar manifestaciones neuropsiquiátricas (tabla 4). Todo ello puede consultarse en la siguiente página web: http://www.rheumatology.org/ar/ar.html[14].

Fisiopatología
El sistema nervioso puede afectarse a múltiples niveles, y por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Aunque inicialmente se atribuyó el daño neurológico a mecanismos vasculíticos, actualmente se sabe que el hallazgo de una auténtica vasculitis como causante de las manifestaciones neurológicas en el lupus es raro[15]. Sin embargo, muchos pacientes pueden tener una vasculopatía que cause daño directo y que además afecte la barrera hemato-encefálica, permitiendo a los anticuerpos llegar hasta el sistema nervioso. Esta vasculopatía se caracteriza por una acumulación perivascular pequeña-moderada de células mononucleares, sin destrucción de los vasos sanguíneos. Puede haber pequeños infartos por obstrucción luminal. No se conoce la patogénesis de esta vasculopatía, aunque los anticuerpos antifosfolípido pueden jugar un papel, al menos en algunos casos.

Una acelerada aterosclerosis puede contribuir al riesgo de ictus en los pacientes con LES.

Se han demostrado diferentes autoanticuerpos que pueden estar relacionados con la enfermedad neurológica en el LES: anticuerpos antineuronales, anticuerpos linfocitotóxicos, anticuerpos antifosfolípido (se asocia a un mayor riesgo de ictus, crisis comiciales recurrentes, y anomalías en las imágenes de resonancia magnética), anticuerpos anti-proteína P ribosomal.

Finalmente, otros factores que pueden contribuir al daño neurológico son diferentes citocinas, neuropéptidos, estrés oxidativo, o interferencia con los neurotransmisores.

Manifestaciones clínicas

Trastornos psiquiátricos, déficit cognitivos y estados confusionales. Se definen como déficit significativo en alguno de los siguientes dominios: atención simple o compleja, razonamiento, habilidades ejecutivas, memoria, procesamiento visuo-espacial, lenguaje y velocidad psicomotora. La psicosis lúpica es menos frecuente. El estado confusional agudo (síndrome orgánico-cerebral) es un trastorno del nivel de conciencia que abarca desde un leve trastorno de la conciencia hasta el coma.

Síndromes neurológicos focales: son muy frecuentes la cefalea y la migraña. Las convulsiones suelen aparecer de forma temprana. Los accidentes vasculares cerebrales, la mielitis transversa, el síndrome de Devic, el síndrome de Guillain Barre, la corea y la migraña se asocian con los anticuerpos antifosfolípido.

Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico: los más frecuentes son la polineuritis sensitivo-motora, la multineuritis y la afectación de los pares craneales.

Tabla 4: ***Síndromes neuropsiquiátricos observados en el LES.***

Manifestaciones neurológicas
Centrales
1. Meningitis aséptica
2. Enfermedad cerebrovascular
a) Ictus isquémico
b) Ataque isquémico transitorio
c) Enfermedad multifocal crónica
d) Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea
e) Trombosis de senos
3. Síndrome desmielinizante
4. Cefalea
a) Migraña con aura
b) Migraña común
c) Cefalea tensional
d) Cefalea en acúmulos
e) Cefalea por hipertensión intracraneal
f) Cefalea intratable, inespecífica
5. Trastorno del movimiento (corea)
6. Mielopatía
7. Crisis comiciales y epilepsia
8. Estado confusional agudo
9. Trastorno cognitivo

Periféricas
10. Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda
11. Disfunción autonómica de origen periférico
12. Mononeuropatía/multineuropatía
13. Neuropatía craneal
14. Plexopatía
15. Polineuropatía
16. Miastenia gravis

Manifestaciones psiquiátricas
17. Trastorno de ansiedad
18. Trastorno del estado de ánimo
a) Episodio de depresión mayor
b) Trastorno del estado de ánimo con rasgos depresivos
c) Trastorno del estado de ánimo con rasgos maníacos
d) Trastorno del estado de ánimo con rasgos mixtos
19. Psicosis

DATOS DE LABORATORIO

Análisis de rutina

La relevancia de los datos de laboratorio reside en su disponibilidad, bajo costo y su capacidad para identificar actividad inflamatoria. La interpretación de los resultados en los pacientes con LES debe ser individualizada y la elección de las pruebas a solicitar debe realizarse en función de la sintomatología[16]

La presencia de anemia (Hb < 11 gr/ dl) es una de las alteraciones más frecuentes, encontrándose en más del 50% de estos pacientes, especialmente durante los periodos de actividad. Suele tratarse de una anemia por trastorno crónico debida a una deficiente incorporación de hierro en los eritroblastos. Se caracteriza por ser normocítica-normocrómica, con niveles de hierro sérico bajos y ferritina elevada. El número de reticulocitos es normal.

Generalmente es leve-moderada y responde al tratamiento de la enfermedad de base. La anemia por pérdida de hierro no es infrecuente en estos pacientes. La anemia hemolítica autoinmune sólo aparece en un 10% de los pacientes con LES, siendo mucho más frecuente la presencia de un test de Coombs directo positivo sin signos de hemólisis (20%). La anemia hemolítica se caracteriza por un test de Coombs directo positivo, sideremia y recuento de reticulocitos elevados, aumento en plasma de bilirrubina no conjugada y descenso de haptoglobina. La presencia de una infección o el tratamiento con glucocorticoides pueden aumentar la haptoglobina sérica. La anemia hemolítica microangiopática es muy rara en estos pacientes. Se diferencia de la anterior por presentar un test de Coombs negativo, trombopenia importante, aumento del dímero D, esquistocitos en sangre periférica y frecuente afectación renal y neurológica. Entre las anemias de origen medular destacan aquellas secundarias a los citostáticos.

La leucopenia (leucocitos < 4.500 / mm^3) asociada a linfopenia (linfocitos < 1.500 / mm^3) es característica de los pacientes con LES. Aunque menos frecuente, también puede aparecer neutropenia. El hallazgo de trombocitopenia (plaquetas < 100.000 / mm^3), generalmente sin clínica importante, también es frecuente en estos pacientes. Todos estos procesos están mediados por anticuerpos. La presencia de anticuerpos frente a componentes individuales de la cascada de la coagulación determina un alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (actividad anticoagulante lúpico).

La VSG está elevada durante los brotes de actividad (aunque no es un índice consistente de ésta) y en las complicaciones infecciosas. Su aumento está ligado a las alteraciones porcentuales de las gammaglobulinas y a la presencia de anemia. También se eleva en el lupus inducido pos fármacos. La PCR en el LES sólo se eleva en caso de artritis, serositis o presencia de una infección concomitante. Esto nos puede ayudar en el abordaje de un paciente con LES que presenta fiebre[17].

Los parámetros bioquímicos nos permiten localizar y evaluar la afectación orgánica. La determinación de urea y creatinina y un estudio básico de la orina nos permite evaluar si hay compromiso renal[18]. La afección hepática se estudia inicialmente mediante la determinación de las enzimas hepáticas y el estudio de coagulación.

Entre el 30-70% de los pacientes con LES presentan hipergammaglobulinemia, generalmente policlonal. La presencia de hipoalbuminemia también es habitual (50%). Su causa más frecuente es el síndrome nefrótico, en el que aparece asociada con aumento de las fracciones alfa y beta de las globulinas.

La presencia de dislipemia es muy frecuente en los pacientes con LES. Puede aparecer en el contexto de un síndrome nefrótico, en relación al tratamiento farmacológico (corticoides, ciclosporina) o ligada a mecanismos inflamatorio-autoinmunitarios.

Los niveles de fibrinógeno plasmático se correlacionan con la actividad y el tiempo de evolución del LES.

El complemento

La hipocomplementemia es frecuente en los pacientes con LES dado que el complemento se fija a los inmunocomplejos y se consume. Los niveles de CH50 y C3 guardan buena relación con la actividad clínica. La utilidad de la fracción C4 es menor. Sus niveles pueden modificarse por otras causas, como el déficit congénito de C4, más frecuente en estos pacientes.

Autoanticuerpos

La presencia de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares (ANA) y citoplásmicos está estrechamente ligada al LES. La sensibilidad y especificidad varía con cada uno de los anticuerpos específicos y cada uno de éstos se asocia con una serie de enfermedades y manifestaciones clínicas (tabla 5)[19]. Sin embargo, pese a estas asociaciones descritas,

Tabla 5. ***Anticuerpos antinucleares específicos***

Anti DNAds	LES (específico) Nefritis lúpica
Anti-Sm	LES (específico)
Anti-RNP	EMTC En LES se asocia con: Miositis, dismotilidad esofágica, Raynaud, esclerodactilia, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-Ro	Síndrome de Sjögren LES, rash fotosensible, lupus eritematoso cutáneo subagudo, LES con ANA negativo, lupus neonatal
Anti-La	Síndrome de Sjögren LES, lupus neonatal

actualmente no es posible predecir la evolución clínica de un paciente sólo en base al perfil de autoanticuerpos.

Los ANA sólo pueden tener un valor pronóstico en un paciente con LES cuando su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Entre los sujetos sanos hay un porcentaje que presentan títulos altos de autoanticuerpos y nunca desarrollan la enfermedad. Tampoco podemos saber cuales de estos sujetos permanecerán asintomáticos y cuales desarrollarán manifestaciones clínicas. Por otro lado, la ausencia de ANA en principio descarta el diagnóstico de LES, salvo en los raros casos de LES con ANA negativos que suelen diagnosticarse fácilmente por la presencia de manifestaciones cutáneas características y anticuerpos anti-Ro.

Hasta un tercio de los pacientes con LES presenta FR positivo. No se relaciona con manifestaciones articulares. También es positivo en cerca del 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren. Se asocia con la presencia de hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. Hasta un cuarto presentan ANCA positivo, generalmente con patrón perinuclear (pANCA). Su presencia tampoco se asocia a ninguna manifestación clínica.

Los pacientes con LES pueden presentar una reacción falsamente positiva para las pruebas serológicas de la sífilis. Esto está ligado a la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque no existe ningún dato anatomopatológico específico, es característica la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos y monocitos con depósitos de material fibrinoide en la mayoría de las lesiones. Es característico de la enfermedad la presencia de cuerpos hematoxilínicos, producidos por una necrosis basófila especial. Las lesiones más características se pueden encontrar en piel, riñón, vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Dependiendo del tipo de lesión histológica renal, la OMS clasifica la nefritis lúpica en seis categorías (tabla 1).

En la piel, las zonas afectadas muestran degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis, con edema en la unión dérmica y depósitos granulares en la unión dermo-epidérmica evidenciables con inmunofluorescencia. Las lesiones discoides muestran tapones foliculares, hiperqueratosis, degeneración de la capa basal e infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Los criterios de clasificación elaborados por el American College of Rheumatology en 1982 y revisados en 1997 (tabla 6)[20, 21] fueron propuestos no como forma de diagnóstico, sino de clasificación de los enfermos de cara a la realización de ensayos clínicos. Puede por ello ser correcto diagnosticar a un paciente de LES aunque no reúna el mínimo de criterios exigido para su clasificación.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Exploración sistemática

En todos los pacientes con sospecha de LES se debe realizar una exhaustiva anamnesis por aparatos y un examen físico cuidadoso. Debe realizarse una evaluación de laboratorio inicial que incluya: a) Hemograma (Hb, leucocitos, linfocitos y plaquetas); b) Bioquímica (función renal y hepática); c) VSG y PCR; d) ANA; e) Estudio básico de orina (proteinuria, sedimento); f) Si refiere episodios previos de trombosis, abortos de repetición, Raynaud y/o livedo reticularis, también realizaremos un estudio de hipercoagubilidad (actividad anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina).

Durante el seguimiento de estos pacientes consideramos adecuado realizar una exploración dirigida por los criterios de LES y observar la presencia de fiebre y taquicardia. Periódicamente solicitaremos hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda, ANA (si su título se relaciona con actividad de la enfermedad), niveles de complemento y estudio básico de orina. La indicación de otras pruebas está en función de la clínica y las alteraciones detectadas en éstas.

Evaluación dirigida

Los pacientes con LES, especialmente si se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de infecciones. Por esto, ante la presencia de síntomas constitucionales y fiebre debemos descartar esta posibilidad antes de atribuirlos a la actividad de la enfermedad. Para ello solicitaremos inicialmente niveles de complemento, hemograma (leucocitos, linfocitos), recuento de reticulocitos en sangre periférica, bioquímica, PCR, hemocultivos, urocultivos y radiografía de tórax.

Las artralgias y artritis son las manifestaciones más frecuentes en el LES. Sin embargo, ante la presencia de dolor en la rodilla o cadera de características mecánicas en un paciente que ha recibido corticoides o que presenta un síndrome antifosfolípido

Tabla 6. ***Criterios del American College of Rheumatology para clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico***

Criterio	Definición
Rash malar	Eritema fijo plano o elevado en eminencias malares, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
Rash discoide	Zonas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar, por historia u observada por el médico.
Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico.
Artritis	Artritis no erosiva de al menos dos articulaciones periféricas con inflamación, derrame articular o dolor a la palpación.
Serositis	Pleuritis: historia clínica convincente, o roce auscultado por un médico, o demostración de derrame pleural. Pericarditis: documentada por ECG, o roce o demostración de derrame pericárdico
Nefropatía	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o más de 3+ si no se ha cuantificado. Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
Afección neurológica	Convulsiones, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir. Psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de tratamientos que las puedan producir.
Afección hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis. Leucopenia, con menos de 4.000/mm^3 leucocitos totales en dos o más ocasiones. Linfopenia, con menos de 1.500/mm^3 linfocitos en dos o más ocasiones. Trombopenia no secundaria a drogas, con plaquetas inferiores a 100.000/mm^3.
Trastorno inmunológico	Células LE positivas. Anti DNA: título anormal de anticuerpos anti DNA nativo. Anti Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm. Serología de Lúes falsamente positiva durante al menos 6 meses, confirmada por test de inmovilización del Treponema Pallidum o tests de absorción de anticuerpos negativos.
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente, en ausencia de tratamiento con drogas capaces de producir lupus inducido por fármacos.

Para su identificación como lupus eritematoso sistémico en estudios clínicos el paciente debe reunir al menos 4 de los criterios, simultánea o seriadamente, durante un intervalo de observación.

asociado, debemos considerar la posibilidad de que se trate de una osteonecrosis aséptica. Son útiles para su diagnóstico la RM con gadolinio y la gammagrafía ósea en fases precoces, y la radiología simple en fases avanzadas.

Durante los brotes graves pueden aparecer lesiones de Janeway y nódulos de Osler causados generalmente por depósito de inmunocomplejos. Sin embargo, debemos descartar le presencia de embolismos sépticos asociados a val-

vulopatías, por lo que solicitaremos hemocultivos y un ecocardiograma.

La afectación renal es frecuente. Ante la presencia de HTA, proteinuria o cilindros en el sedimento, o elevación de los niveles de urea y creatinina, solicitaremos:

a) Hemocultivos y urocultivos para descartar la presencia de una infección.

b) Ecografía-doppler renal.

c) Biopsia renal (valorar glomerulonefritis lúpica, afectación renal por fármacos, afectación renal asociada al síndrome antifosfolípido).

En el caso de que se aísle un germen en los cultivos, trataremos la infección y reevaluaremos la función renal. Realizaremos la biopsia renal si persisten las alteraciones previas.

Ante un paciente con disnea y dolor torácico solicitaremos una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ecocardiograma para valorar la presencia de:

a) Pericarditis. Casi el 50% presentan simultáneamente derrame pleural.

b) Derrame pleural. Es más frecuente que sea asintomático. Antes de atribuirlo al LES, debemos descartar otras causas como infecciones (cultivo de líquido pleural, cultivos de esputo, hemocultivos), embolismo pulmonar (angio-TC, gammagrafía de ventilación/perfusión), insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal.

c) Infarto agudo de miocardio. La mortalidad por cardiopatía isquémica en los pacientes con LES es casi 10 veces superior a la población sana. La causa más frecuente de enfermedad coronaria es la aterosclerosis.

d) Hipertensión pulmonar arterial. Es importante conocer que la ecografía sólo puede valorar indirectamente la presencia de hipertensión pulmonar si hay insuficiencia tricuspídea. Para descartar la presencia de embolismos de repetición es útil la gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar.

e) Valvulopatía. Suele ser silente. En los pacientes con LES y valvulopatía debemos realizar profilaxis antibiótica de endocarditis bacteriana.

Si el paciente refiere fiebre y clínica respiratoria y en el estudio inicial detectamos hipoxemia e infiltrados pulmonares, lo primero que hemos de considerar es la etiología infecciosa. La afectación del parénquima pulmonar[22] por el LES es poco frecuente y muy grave. La neumonitis lúpica se diagnostica por exclusión. Debemos sospechar la posibilidad de una hemorragia alveolar ante la presencia de hemoptisis, anemia y macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo.

En los pacientes con neumonitis intersticial crónica debemos conocer si estamos en una fase inicial (alveolitis), tratable, o en una fase de fibrosis irreversible. Para esto es útil la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar. Si un paciente presenta una disnea desproporcionada para los resultados de las pruebas de función respiratoria, debemos sospechar afectación diafragmática (síndrome del pulmón encogido). Se caracteriza por reducción progresiva del volumen pulmonar (valorado mediante PFR) y elevación de ambos hemidiafragmas (radiografía de tórax).

Si se sospecha la presencia de fenómenos tromboembólicos solicitaremos un estudio de hipercoagulabilidad con dímero D y plaquetas, según la localización, eco-doppler de miembros inferiores, angio-TC pulmonar y/o gammagrafía de ventilación/perfusión, RM o TC craneal. Las manifestaciones asociadas al síndrome antifosfolípido aparecen desarrolladas en otro capítulo de esta guía.

Ante un paciente con manifestaciones clínicas que indican afectación del SNC, lo primero que se debe descartar es la etiología infecciosa mediante estudio del LCR. Algunos de los fármacos que se emplean en el tratamiento del LES (ibuprofeno, sulfamidas) también pueden desencadenar manifestaciones neurológicas. Los pacientes con LES con frecuencia refieren problemas de memoria y dificultades de concentración sin que aparezca ninguna alteración en las pruebas complementarias. Algunos presentan alteraciones del comportamiento que se relacionan con la presencia de microinfartos en los ganglios basales. Gran parte de los problemas del SNC están relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolípido (fenómenos tromboembólicos). Clínicamente pueden cursar como ictus, corea, mielitis transversa, delirio, alteración de los pares craneales o afectación neurológica difusa (epilepsia, demencia, psicosis, agitación, desorientación, meningitis aséptica). Si aparecen alteraciones visuales debemos valorar tanto la presencia de retinopatía como la afectación del nervio óptico. La afectación del sistema nervioso periférico es menos frecuente. El paciente puede presentar clínica de neuropatía sensitiva, motora o mixta, generalmente relacionada con vasculitis a nivel de los vasa nervorum. La biopsia del nervio sural es útil para el diagnóstico.

Si el paciente refiere sequedad ocular u oral debemos valorar la posible asociación de un síndrome de Sjögren. Para ello solicitaremos un test de Schirmer para valorar la producción de lágrimas y un test de flujo salival basal no estimulado, así como la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-La y factor reumatoide.

Índices de actividad y daño

Durante los últimos años, varios índices de actividad han sido validados y se han comenzado a utilizar. Los más empleados son:

- BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale)[23]
- SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)[24]
- SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)[25]
- ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure)[26].

Han sido elaborados para describir la presencia o ausencia de actividad lúpica valorada tanto a través de una medida de afectación general como de una medida de afectación de cada uno de los órganos más relevantes. En la práctica clínica, estos índices de actividad permiten cuantificar las variaciones de actividad de la enfermedad en un mismo paciente y evaluar la respuesta al tratamiento[27].

El índice más utilizado en nuestro servicio es el SLEDAI: la escala consta de 24 items que reflejan la afectación de 9 órganos, observados durante los 10 días previos. La puntuación oscila de 0 a 105. En este índice reciben más puntos los ítems relacionados con afectación del SNC.

El único índice de daño aceptado de forma unánime es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group (SLICC / ACR[28]). [29, 30, 31]. Este índice mide el daño orgánico irreversible acumulado, resultado tanto de la propia enfermedad, de sus complicaciones o de los fármacos empleados para su tratamiento. Considera daño aquellas alteraciones que persisten al menos 6 meses. Contempla 12 órganos/ sistemas: Ocular, SNC, renal, pulmonar, cardiovascular, sistema vascular periférico, gastrointestinal, musculoesquelético, piel, fallo gonadal precoz, diabetes mellitus y neoplasias.

DIAGNÓSTICO

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico del LES. Este se basará en una cuidadosa revisión de la historia clínica, de la exploración física, y de los exámenes de laboratorio de rutina y pruebas inmunológicas especializadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La estrategia diagnóstica del LES implica el reconocimiento de una enfermedad multisistémica, la presencia de determinados hallazgos serológicos, y la ausencia de cualquier otra enfermedad reconocida para explicar los hallazgos. No todos los datos clínicos y de laboratorio son de una especificidad igual; la pericarditis aguda y la psicosis, así como la proteinuria y la leucopenia, pueden tener muchas otras causas además del LES. Contrariamente, un exantema lúpico discoide y títulos altos de anticuerpos anti-DNA nativo o anti-Sm apoyan fuertemente el diagnóstico. El arte del diagnóstico reside en reconocer una constelación de hallazgos y dar a cada uno el peso clínico adecuado. Debido a que las presentaciones del LES son múltiples y variadas, el diagnóstico diferencial también es muy amplio.

La tabla 7 muestra las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES.

SITUACIONES ESPECIALES

LES, embarazo y reproducción

La fertilidad en las mujeres con LES, salvo en los casos con enfermedad severa, pacientes que reciben citotóxicos o con afectación renal importante, no está disminuida. En estas pacientes el embarazo constituye una situación de riesgo tanto materno como fetal, aunque los últimos estudios revelan que, con un seguimiento cuidadoso, la mayoría tienen un embarazo sin complicaciones (tabla 8)[32].

Hay datos contradictorios publicados sobre si el embarazo puede desencadenar un brote de actividad. Sin embargo, parece haber acuerdo en algunos aspectos:

- Si la enfermedad ha permanecido inactiva durante al menos 6 meses antes del momento de la concepción, el riesgo de reactivación de la enfermedad es menor.
- Los brotes son más frecuentes en la segunda mitad del embarazo y en el postparto.
- Durante el embarazo puede desarrollarse HTA y deteriorarse la función renal. La exacerbación de la enfermedad renal se produce hasta en el 40% de los casos, generalmente en la segunda mitad del embarazo. Aproximadamente el 50% de las pacientes con proteinuria pueden sufrir la pérdida fetal.
- Las pacientes con enfermedad activa renal, cardíaca, pulmonar o con afectación del SNC tienen un mayor riesgo de complicaciones. Dos tercios de las pacientes con LES y enfermedad renal desarrollan preeclampsia, frente al 14% de las pacientes con LES sin afectación renal. En algunas situaciones resulta difícil diferenciar una situación de preeclampsia de una nefritis lúpica (tabla 9).
- El pronóstico fetal está más ligado a la presencia

de enfermedad renal y anticuerpos antifosfolípidos que a la actividad de la enfermedad. Aproximadamente el 20% de las pacientes presentan pérdida fetal[33, 34].

Complicaciones fetales en el LES

Las complicaciones más frecuentes son la prematuridad, y el crecimiento retardado intrauterino asociado a insuficiencia placentaria[35]. Presentan más riesgo de padecerlas las embarazadas con enfermedad activa, deterioro de la función renal, o con anticuerpos antifosfolípido. La elevación de la alfafetoproteína materna, en ausencia de defectos del tubo neural, se asocia a mayor riesgo de muerte fetal o perinatal. Ante una embarazada con anticuerpos anti-Ro, el riesgo para el neonato de padecer un bloqueo cardíaco congénito es del 3%, y del 25% para el resto de las manifestaciones del lupus neonatal (rash fotosensible, trombopenia, alteración en la función hepática). Éstas desaparecen en 4-6 meses, con el aclaramiento de los anticuerpos responsables. El tratamiento con dexametasona está indicado ante la detección de alteraciones cardíacas durante la monitorización fetal (sospecha de bloqueo cardíaco congénito).

Tratamientos durante el embarazo en pacientes con LES

Las embarazadas con LES tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia. Dosis de 60-100 mg/ día de aspirina reducen este riesgo. Su administración está indicada en embarazadas con HTA previa, insuficiencia renal o historia previa de preeclamp-

Tabla 7. ***Enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del LES***

AUTOINMUNES, REUMATICAS, INFLAMATORIAS	INFECCIOSAS	OTRAS
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo	Endocarditis bacteriana	Fibromialgia
Conectivopatías indiferenciadas	Enfermedad de Whipple	Síndrome de fatiga crónica
Síndrome antifosfolípido	Infecciones virales	Leucemia
Artritis Reumatoide	Artritis Reumatoide	Sdmes. Linfoproliferetivos
Síndrome de Felty	Lepra	Sdmes. Paraneoplásicos
Artritis idiopática juvenil	Sífilis secundaria	Porfirias
Síndrome de Sjögren	Brucelosis	Crioglobulinemias
Esclerodermia	Enfermedad de Lyme	Amiloidosis
Polimiositis/Dermatomiositis	Meningococemia crónica	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Polimialgia Reumática		Embolos de colesterol
Vasculitis		
Sarcoidosis		
Púrpura Trombocitopénica idiopática		
Púrpura Trombótica Trombocitopénica		
Hepatitis autoinmunes		
Enfermedad Inflamatoria Intestinal		
Cirrosis Biliar Primaria		
Tiroiditis Autoinmune		
Fiebre Mediterranea familiar		
Fiebre Reumática		
Espondiloartropatías		

sia. Dosis bajas de aspirina también son útiles en el tratamiento de la trombopenia asociada a anticuerpos antifosfolípido.

El uso de otros AINE como el ibuprofeno, también está permitido durante el embarazo, aunque es menos frecuente por la escasa experiencia. Para el tratamiento de las diferentes manifestaciones de actividad durante el embarazo también están aceptados los corticoides (se deben evitar los fluorados-betametasona y dexametasona-si no queremos tratar al feto, pues atraviesan la barrera placentaria), antipalúdicos, azatioprina, ciclosporina (puede causar toxicidad materna, pero se considera segura para el feto), heparinas e inmunoglobulinas intravenosas (empleadas para la prevención de pérdidas fetales asociadas al síndrome antifosfolípido). Las guías terapéuticas durante la lactancia son similares. En las mujeres que reciben corticoides, dar el pecho justo antes de la toma de la medicación reduce la exposición del recién nacido.

Prevención del fallo ovárico precoz

El uso de citotóxicos (especialmente ciclofosfamida), conlleva un alto riesgo de fallo ovárico precoz. Este riesgo se minimiza mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH-a)[36].

LES Pediátrico

Las manifestaciones del LES en la infancia son similares a las de la edad adulta, aunque algunas difieren tanto en prevalencia como en sus características. Las artralgias/ artritis aparecen en un 70-90% de los casos. Los pacientes refieren un dolor desproporcionado frente a los hallazgos físicos. Generalmente se trata de un problema periarticular (laxitud ligamentosa asociada a fibrosis periarticular). La presencia de tenosinovitis es muy frecuente, así como las mialgias. La osteonecrosis avascular como complicación del tratamiento esteroideo es más frecuente en niños que en adultos.

Las manifestaciones mucocutáneas son similares, pero debemos destacar la menor prevalencia del fenómeno de Raynaud en niños. La afectación del SNC se produce entre un 20-75% de los casos.

La cefalea es una de las manifestaciones más fre-

Tabla 8. ***Recomendaciones de monitorización en mujeres embarazadas con LES***

1ª visita	Hemograma Análisis de orina con Cl creatinina y proteinuria de 24 h Actividad anticoagulante lúpico y Ac anticardiolipina Ac anti-DNAds, anti-Ro, anti-La Niveles de complemento (C3, C4 y CH50)
Mensual	Recuento de plaquetas*
Trimestral	Cl creatinina y protenuria de 24h* Niveles de complemento* Ac anti-DNAds*
Semanal Durante el 3º trimestre	Madres con Ac antifosfolípidos: test cardíaco fetal
16 a 34 semanas	Madres con Ac anti-Ro y Ac anti-La: Ecocardiograma y EKG fetales

*Realizar con más frecuencia si aparecen alterados

Tabla 9. ***Comparación entre preeclampsia y nefropatía lúpica***

Determinaciones	Preeclampsia	Nefropatía lúpica
Complemento	Normal o leve ↓	Siempre ↓
Cilindros hemáticos en el sedimento	raro	frecuente
Inicio de proteinuria	brusco	Gradual o brusco
Proteinuria 24 h	2-25 g	2-25 g
Enzimas hepáticas	Pueden estar ↑	normal
Trombopenia	*	*
Hiperuricemia	*	*
HTA	*	*

*Trombocitopenia, HTA e hiperuricemia aparecen en ambas

cuentes (75%), por lo que es importante diferenciar entre cefalea tensional, cefalea vascular, cefalea secundaria a trombosis venosa y pseudotumor cerebri. Se recomienda realizar estudios de neuroimagen ante toda cefalea severa persistente.

La prevalencia y manejo de la nefropatía lúpica es similar a los adultos. Algunos autores, ante una GN lúpica grados III y IV, recomiendan administrar 6 bolos mensuales de ciclofosfamida seguidos de una pauta de mantenimiento con azatioprina o micofenolato.

Anemia, trombopenia y leucopenia son también manifestaciones frecuentes en el LES pediátrico. La trombopenia es más frecuente en niños (15-45%). Es la manifestación inicial hasta en un 15%. Generalmente responde a los corticoides (la ciclofosfamida se reserva para casos refractarios). Es también frecuente la esplenomegalia (20-40%) con asplenia funcional y linfadenopatías.

Respecto a las manifestaciones cardíacas, la pericarditis es la que se observa con mayor frecuencia, y generalmente se asocia con pleuritis.

La afectación pulmonar es muy frecuente en el LES pediátrico (20-75%). Las manifestaciones gastrointestinales son menos habituales (20-40%). Entre un 40-50% presentan hepatomegalia con alteración de la función hepática (hepatitis lupoide). Esto aparece con más frecuencia entre mujeres adolescentes con LES. Cuando la ictericia es la manifestación principal de la alteración hepática, debemos buscar otras causas como hemólisis, obstrucción o hepatitis viral.

El principal órgano endocrino afectado en el LES es el tiroides. Se detectan anticuerpos antitiroideos en el 45% de los pacientes pediátricos, con clínica de hipotiroidismo en un 15%. El hipertiroidismo es menos frecuente, pero presenta mayor incidencia en estos pacientes que en niños sanos[37]. La diabetes esteroidea aparece en un 10% de los casos, pero rara vez precisa tratamiento con insulina. Son frecuentes en los niños con LES el retraso en el crecimiento, retraso en la pubertad y las alteraciones menstruales.

Los pacientes con LES son más susceptibles frente a las infecciones. Los niños con LES son especialmente susceptibles frente al Streptococcus pneumoniae. En cuanto a la vacunación, no hay estudios específicos, por lo que se extrapolan los resultados de los adultos. Se recomienda evitar las vacunas con virus vivos en aquellos pacientes inmunosuprimidos tanto por los tratamientos que reciben como por la actividad de la enfermedad.

LES con ANA negativos

La incidencia del LES con ANA negativos está disminuyendo al aumentar la sensibilidad de las técnicas empleadas para la determinación de los ANA. Es más prevalente entre la raza blanca y en personas que tienen deficiencia de los primeros componentes del complemento, especialmente en el déficit de C2. Los pacientes con LES y ANA negativos generalmente presentan lesiones cutáneas (lupus cutáneo agudo o subagudo) con fotosensibilidad. Otras manifestaciones habituales son el fenómeno de Raynaud, alopecia, úlceras mucosas y artritis, siendo extraordinaria la afectación de órganos vitales. Es frecuente la presencia de anticuerpos anti-Ro.

LES inducido por fármacos

El hallazgo de ANA positivos en ausencia de manifestaciones clínicas no constituye una indicación para retirar el fármaco asociado. Sólo un pequeño porcentaje de éstos desarrolla manifestaciones. Aproximadamente el 5% de los casos de LES se asocia con un fármaco.

La lista de fármacos relacionados es amplia: Hidralacina, procainamida, metildopa, isoniacida, clorpromacina y quinidina han demostrado su asociación. Para establecer el diagnóstico de lupus inducido por fármacos no debe referir historia previa de LES, debe presentar ANA positivos y al menos una manifestación clínica de LES durante el tratamiento, y estas alteraciones deben desaparecer tras la retirada del fármaco. El lupus inducido por fármacos es más frecuente en la raza blanca.

La clínica es menos florida que la del LES. Los síntomas constitucionales, osteoarticulares y la serositis son las manifestaciones más frecuentes, siendo excepcional la afectación de órganos vitales como el riñón o el SNC. Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes. Es característica la presencia de anticuerpos antihistonas. Los anticuerpos anti-DNA y anti-Sm suelen estar ausentes y los niveles de complemento generalmente permanecen normales.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad; esto es posible en el 25% de los pacientes[38], permaneciendo muchos de ellos libres de enfermedad durante muchos años.

Medidas generales y prevención

En los pacientes con LES es fundamental el reconocimiento de los brotes de actividad lúpica y su diferenciación de infecciones, problemas metabólicos,

efectos secundarios de los tratamientos y de otras patologías que puedan tener los pacientes.

Muchas veces la infección y la actividad coexisten en el mismo paciente y, ante la sospecha clínica, si la situación del paciente lo requiere se debe iniciar tratamiento empírico para ambas, valorando posteriormente, en función de los datos complementarios y la evolución, la modificación del tratamiento.

Otras medidas de prevención de los episodios de actividad incluyen el control de aquellos factores que pueden desencadenar brotes de la enfermedad, como la exposición solar, la infección y el embarazo.

Es importante la evaluación de los factores de estilo de vida así como la orientación sobre factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria, incluidos tabaco, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión arterial. El uso de estatinas parece ser útil, no sólo por su papel en el control de la hipercolesterolemia que a menudo padecen estos pacientes, sino por su efecto aún no bien conocido en el control de la enfermedad[39].

La hipertensión debe tratarse de forma agresiva con medidas farmacológicas y no farmacológicas. Pueden utilizarse todos los fármacos antihipertensivos excepto los beta-bloqueantes en pacientes con fenómeno de Raynaud. Existe un interés especial en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) dado su papel de protección renal demostrado en otras enfermedades como la diabetes mellitus.

Los corticoides e inmunosupresores siguen siendo la base del tratamiento del LES. Se utilizan tres formas de dosificación de corticoides orales diarios, según el grado de afectación, que en equivalentes de prednisona sería: para formas leves: 5 a 10 mg/día; moderadas 15 a 30 mg/día y severas 40 a 60 mg/día. Los pacientes en tratamiento corticoideo y/o inmunosupresor, deben recibir la vacuna antineumocócica y antigripal anualmente. Se les debe informar sobre el riesgo de infecciones y en caso de que las haya, que contacten con el médico lo antes posible.

Actualmente, se están estudiando nuevos agentes terapéuticos, que incluyen agentes biológicos diseñados para alterar aspectos específicos de la respuesta inmune (anti-IL10, anti-CD20-Rituximab, anti-CD40 ligando, anti-C5b), péptidos y vacunas, nuevos inmunomoduladores (bindarit, metimazol), terapias hormonales y estrategias terapéuticas de inmunoablación y trasplante de celulas hematopoyéticas.

Manejo de problemas concretos

Síntomas generales

La astenia, la anorexia, la pérdida de peso y la fiebre generalmente se asocian a otras manifestaciones de la enfermedad. Si no es así, su tratamiento incluye AINE, esteroides a dosis bajas (5-15 mg/día) y antipalúdicos (cloroquina 250 mg/día, hidroxicloroquina 200-400 mg/día). La fiebre por actividad lúpica puede ser bastante resistente al tratamiento y a veces requiere el fraccionamiento en varias tomas de la dosis diaria de esteroides.

Manifestaciones cutáneo-mucosas

Se debe evitar la exposición a la luz ultravioleta. Los pacientes deben usar protectores solares potentes, sombreros y ropa de manga larga.

Las lesiones agudas, como el eritema malar, el exantema en lugares de exposición y las úlceras orales deben tratarse con antipalúdicos, corticoides a dosis bajas y corticoides tópicos. Estos deben usarse con precaución ya que pueden causar atrofia cutánea. En general para la cara deben usarse los menos potentes (fluocortina, hidrocortisona); para el tronco los de potencia media (clobetasona, fluocinolona, flupametasona) y alta (beclometasona, betametasona, budesonida, desoximetasona, diflucortolona, fluclorolona, fluocinonido, fluocortolona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato), y para las palmas los de potencia alta o muy alta (clobetasol, difluorasona, halcinonido, halometasona).

En ocasiones, las lesiones cutáneas, especialmente las subagudas y discoides, pueden ser resistentes a estos tratamientos, en cuyo caso, se puede aumentar la dosis de corticoides o cambiar el antipalúdico. Si el paciente no responde se pude usar azatioprina (1'5-2'5 mg/kg/día), dapsona (dosis inicial 50 mg/día aumentando a 100-150 mg/día) o talidomida (100-400 mg/día).

Las lesiones únicas, especialmente de lupus discoide, se pueden infiltrar con acetónido de triamcinolona. Las úlceras orales se pueden tratar localmente con formulaciones que contengan corticoides, en ocasiones asociadas a anestésico local.

Artralgias-artritis

El tratamiento incluye AINE, antipalúdicos y/o esteroides a dosis bajas. Si la artritis es severa y predomina en el cuadro clínico, se puede tratar con metotrexato (dosis semanales de 7,5 mg a 25 mg oral o subcutáneo), leflunomida (10-20 mg/día), azatioprina u otros fármacos utilizados en otros cuadros poliarticulares crónicos.

Manifestaciones pleuro-pulmonares
La pleuritis y el derrame pleural son manifestaciones de actividad de la enfermedad. En los casos leves los AINE pueden ser suficientes, aunque lo más frecuente es que precisen aumento de dosis de esteroides. La asociación de antipalúdicos y/o colchicina pueden evitar las recaídas.

En el diagnóstico diferencial de la neumonitis lúpica aguda se incluyen la hemorragia pulmonar, la infección, el tromboembolismo pulmonar y la toxicidad farmacológica, aunque muchas veces es una urgencia vital que precisa tratamiento empírico de todas estas posibilidades hasta que se llega a un diagnóstico exacto. La neumonitis lúpica y la hemorragia pulmonar precisan dosis altas de esteroides (1-2 mg/kg/día) y/o bolos de metilprednisolona junto con bolos de ciclofosfamida intravenosa, inmunoglobulinas o plasmaféresis.

Manifestaciones cardiovasculares
Para la pericarditis son válidas las consideraciones mencionadas para la pleuritis. Raramente produce taponamiento cardíaco que precise drenaje.

Nefropatía lúpica
En todos los casos de afectación renal se deben instaurar medidas generales, fundamentalmente el control de la tensión arterial con IECA que disminuyen la progresión del daño membrano-intersticial.

El tratamiento básico de la nefropatía lúpica lo constituyen los glucocorticoides junto con fármacos inmunosupresores. En pacientes con glomerulonefritis mesangial, suele ser suficiente 0,5 mg/Kg de peso/día, mientras que en los casos graves de glomerulonefritis focal o de glomerulonefritis proliferativa difusa se requieren dosis altas (1 mg/Kg de peso/día) y/o bolos de metilprednisolona (0,5-1 g/día iv 3 días consecutivos) para obtener un efecto más rápido[2].

Los primeros trabajos del NIH pusieron de manifiesto en 1986 que la combinación de ciclofosfamida con corticoides funciona mejor que éstos solos[40]. Actualmente no existe unanimidad respecto a cual es la mejor pauta, pero las más extendidas son aquellas que utilizan la ciclofosfamida en bolos intravenosos con la intención de inducir la remisión de la enfermedad, seguida de una pauta de mantenimiento que varía entre bolos trimestrales de ciclofosfamida [41, 42], azatioprina[43] o micofenolato mofetil[44]. Algunos grupos defienden el uso de ciclofosfamida en bolos pero a dosis menores[45] (6 bolos de 500 mg de ciclofosfamida cada 15 días, frente a 1 g/m^2 mensual de las pautas NIH), con una eficacia similar en la inducción de remisión y con menores efectos secundarios, especialmente en lo referente a la toxicidad gonadal. Existen ensayos en marcha que muy probablemente arrojen luz respecto a cual ha de ser la mejor pauta de mantenimiento[46].

Manifestaciones neuropsiquiátricas
Las manifestaciones neuropsiquiátricas de actividad lúpica leve, como la cefalea, la depresión o cuadros leves, se pueden tratar con tratamiento sintomático y a veces aumento de la dosis de esteroides. Las manifestaciones neurológicas más severas que pueden comprometer la vida del paciente se deben tratar agresivamente con dosis altas de esteroides (500-1000 mg de metilprednisolona por bolo) y/o con ciclofosfamida en bolos (500-1000 mg/m^2 de superficie corporal), además de tratamiento sintomático con anticomiciales, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos y/o tratamiento psicológico. Si el paciente no responde, se pueden asociar inmunoglobulinas (dosis más extendidas 0'4 g/kg/día durante 3-5 días) y/o plasmaféresis. Para mantener la remisión se puede emplear ciclofosfamida o azatioprina.

Las manifestaciones focales como accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios asociados o no a anticuerpos antifosfolípidos deben tratarse con antiagregación o anticoagulación.

Manifestaciones hematológicas
La leucopenia, una vez excluida toxicidad farmacológica, suele indicar actividad general del LES y responde a su tratamiento. La linfopenia aislada no precisa tratamiento.

La anemia hemolítica es una manifestación grave del LES y se trata con dosis altas de corticoides, y a veces inmunosupresores, fundamentalmente ciclofosfamida.

Cuando la trombopenia es por actividad, si las cifras son mayores de 20.000-30.000 plaquetas/mm^3 no suele requerir tratamiento o suele responder a aumento variable de la dosis de esteroides. Si las cifras son inferiores o aparecen signos de sangrado, se deben administrar esteroides a dosis altas o en bolos intravenosos junto a gammaglobulinas y/o transfusión de plaquetas. Si al bajar los corticoides la cifra de plaquetas baja, se puede asociar azatioprina, ciclofosfamida oral o intravenosa, inmunoglobulinas endovenosas (3-5 días/mes durante varios meses), danazol (200-800 mg/día) o vincristina (1'4 mg/m^2/sem). La esplenectomía resuelve la trombopenia en pacientes con LES resistente a esteroides en un 50% de los casos. Seis semanas antes se recomienda vacunar frente a neumococo, meningococo y haemophylus.

Profilaxis de las infecciones
Las infecciones siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con LES. El diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales. Algunas estrategias para disminuir las infecciones incluyen: medidas de higiene (lavado de manos, higiene bucodental, etc); inmunizaciones (vacunación antigripal y antineumocócica anual) y profilaxis antibiótica en pacientes que reciben altas dosis de esteroides e inmunosupresores (valorar en casos individualizados profilaxis con isoniacida frente a tuberculosis, trimetoprim-sulfametoxazol tres veces por semana o pentamidina mensual inhalada como profilaxis de neumonía por Pneumocistis carinii en pacientes con linfopenia severa).

Efectos secundarios farmacológicos y programas de vigilancia recomendados

Antiinflamatorios no esteroideos
Los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica pasada, secundaria o agravada por los AINE son candidatos a tratamiento con misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones. Aunque los AINE específicos para la COX-2 no han sido probados para el LES, su empleo debería considerarse en pacientes con complicaciones gastrointestinales por los AINE. Sin embargo hay una preocupación de que los inhibidores de la COX-2 podrían aumentar la hipercoagulabilidad a través de la reducción de prostaciclina.

Fármacos antipalúdicos
(Cloroquina e hidroxicloroquina)
Los efectos adversos descritos de los fármacos antipalúdicos incluyen toxicidad ocular (depósitos corneales o retinopatía), erupciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia) y quejas ocasionales del sistema nervioso, incluida la miopía. El riesgo de retinopatía de la hidroxicloroquina es bajo, por lo que la revisión oftalmológica cada 6 meses es suficiente.

Corticoides
Los efectos adversos mayores atribuidos a la terapia corticoidea incluyen la necrosis avascular del hueso, osteoporosis (con o sin fractura), miopatía esteroidea, diabetes mellitus y aumento de la frecuencia de infecciones.

El tratamiento con corticoides también aumenta el nivel de varios factores de riesgo cardiovascular, incluidos colesterol, hipertensión arterial y obesidad; esta es una explicación de la asociación del uso de corticoides con la enfermedad ateroesclerótica prematura.

Los efectos adversos menores incluyen hábito cushingoide, toxicidad dermatológica (equimosis espontáneas, alteración de la cicatrización de heridas, acné, estrías, sudoración) y síntomas neurológicos (insomnio, cambios de humor, psicosis esteroidea).

Todos los pacientes que toman corticoides deben recibir suplementos de calcio hasta alcanzar una ingesta diaria de 1200 mg/día, y vitamina D. Para pacientes postmenopáusicas puede considerarse la terapia hormonal sustitutiva (progesterona si el útero está intacto), siempre y cuando no exista un síndrome antifosfolípido asociado, en cuyo caso se ha de valorar con mucha precaución. Los bifosfonatos, tanto el alendronato como risedronato también se pueden utilizar como prevención de la osteoporosis corticoidea.

El paciente con hipercolesterolemia debe llevar una dieta apropiada y si no se consigue un control dietético apropiado, se puede iniciar tratamiento farmacológico. Algunos autores han encontrado que los pacientes con LES tienen una mayor frecuencia de aumento de los niveles de CPK, normalmente asintomática, tanto con lovastatina como con genfibrocilo, por lo que se recomienda vigilancia inicial de los niveles de esta enzima.

Respecto a la terapia con pulsos de metilprednisolona puede conducir a la sobrecarga de fluidos, hipertensión e hiperglucemia. En raros casos se ha asociado con arritmias cardíacas, crisis o psicosis esteroidea. Es importante prestar atención a los fluidos y al equilibrio hidroelectrolítico antes y después del tratamiento.

Inmunosupresores
Los efectos adversos mayores de los citotóxicos (ciclofosfamida) incluyen fallo ovárico prematuro, cistitis hemorrágica y fibrosis vesical, neoplasias, supresión de la médula ósea e infección. Los pacientes con LES tratados con ciclofosfamida deben ser vigilados mensualmente, con examen físico, recuento celular sanguíneo, bioquímica y análisis de orina.

Se recomienda vacunación antigripal y antineumocócica anual.

Para minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica se puede utizar mesna (vease tratamiento de nefritis lúpica).

Respecto a la protección ovárica se hablará en un apartado específico.

Tanto el cáncer ginecológico como el cutáneo pueden aparecer en pacientes tratadas con citotóxi-

cos. El carcinoma cervical está aumentando en pacientes con LES afroamericanas, incluso en las tratadas con azatioprina. Es importante el uso de protectores solares y los exámenes ginecológicos anuales (incluyendo mamografías en >45 años).

Las leucemias y linfomas, parecen ser más raros en pacientes con LES tratadas con ciclofosfamida oral que con ciclofosfamida intravenosa.

PRONÓSTICO

El las últimas dos décadas, la mortalidad de los pacientes con LES ha disminuido notablemente. Ello es debido al mejor conocimiento de la enfermedad, y a la utilización adecuada de fármacos inmunosupresores. Se reconocen una serie de factores que influyen negativamente en la supervivencia:

- La raza negra y la oriental, junto con un nivel socioeconómico bajo, son los factores demográficos que influyen de forma más negativa sobre la supervivencia.
- Aquellos que presentan enfermedad renal y neurológica, así como la coexistencia de un síndrome antifosfolípido.
- La existencia de hipertensión arterial en el momento del diagnóstico[47].
- Los pacientes con mayor edad al comienzo de la enfermedad parecen tener peor pronóstico.

Las causas de mortalidad difieren de unos grupos a otros. En los pacientes que fallecen al inicio de la enfermedad las causas de mortalidad suelen ser la actividad de la enfermedad y la infección, mientras que los que fallecen cuando la enfermedad tiene una evolución superior a 5 años suelen hacerlo por disfunción orgánica terminal por daño secundario a la enfermedad o como consecuencia de enfermedad vascular degenerativa, manifestada como enfermedad cardiovascular o cerebral[48].

La morbilidad no relacionada con la propia enfermedad incluye enfermedad vascular arteriosclerótica (angina, infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular), demencia, enfermedad ósea (osteoporosis y osteonecrosis), y fibromialgia o fatiga crónica[49].

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease. Expression in a cohort of 1000 Patients. Medicine 1993;72:113-124
2. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts. Part 1. Ann Intern Med 1995; 122: 940-950.
3. Sontheimer RD. Systemic lupus erythematosus of the skin. In: Lahita RG, ed. Systemic lupus erythematosus. San Diego: Academic Press, 1999; 631-656.
4. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2002; 31: 289-98.
5. S.M.Edworthy. Clinical Manifestations of SLE. In: Kelley´s Textbook of Rheumatology, Seventh ed., E.D.Harris Jr et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005
6. Huong, DL, Papo, T, Beaufils, H, Wechsler, B. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single centre. Medicine (Baltimore) 1999; 78:148.
7. Weening, JJ, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65:521.
8. Schwartz, MM, Lan, SL, Bonsib, SM, et al. Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1989; 13:273.
9. Jennette, JC, Iskandar, SS, Dalldorf, FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. Kidney Int 1983; 24:377
10. A. Olivé Marques. Lupus eritematoso sistémico: epidemiología, etiopatogenia y manifestaciones clínicas.. En : Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª ed. Ed. Médica Panamericana, Madrid 2004. 189-196.
11. Weening JJ, D´Agati VD, Schwartz MM et al. The cassification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-250.
12. Descombes, E, Drox, D, Drouet, L, et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. Medicine (Baltimore) 1997; 76:355.
13. Appel, GB, Pirani, CL, D'Agati, V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 1994; 4:1499.
14. J. Sastre, M. Tintoré, X Montalbán. Manifestaciones neuropsiquiátricas. En : Lupus eritematoso sistémico. J. Font, M. Khamashta, M. Vilardell. 2ª ed. 2002, 169-192.
15. Johnson, RT, Richardson, EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 1968; 47:337.
16. Joanna Sheldon. Laboratory testing in autoinmune rheumatic diseases. Balliere´s Clinical Rheumatology 2004; 18; 3: 249-269
17. E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J. Carbonell Abelló, J. J. Gómez-reino Carnota. Lupus eritematoso

sistémico: Manifestaciones clínicas. Tratado de Reumatología.
18. C. A. O´Callaghan. Renal manifestations of Systemic autoinmune disease: diagnosis and therapy. Balliere´s Clinical Rheumatology 2004; 18; 3: 411-427
19. Robert H. Shmerling, MD. Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. There before You Know It. N Engl J Med 2003; 349; 16: 1499-1500.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemis lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 Nov; 25 (11): 1271-7
21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Eryhematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.
22. Rayner C F J and Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoinmune disease. Balliere´s Clinical Rheumatology 2004; 18; 3: 381-410.
23. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA et al. Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q Journal Med 1988; 69: 927-37.
24. Liang M, Socher MA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. Arthritis Rheum 1988; 31: 817-25
25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. The development and validation of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). Arthritis Rheum 1992; 35: 630-640.
26. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensous Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. Clin Exp Rheumatol 1992; 10: 541-7.
27. Urowitz MB, Glandman DD. Measures of disease activity and damage in SLE. Balliere´s Clnical Rheumatology 1998; 12;3: 405-413.
28. Glandman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. The development and initial validation of the SLICC/ACR damage index for SLE. Arthritis Rheum 1989; 39: 363-9.
29. Brunner HI, Feldman BM, Urowitz MB, Gladman DD. Item weightings for the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Disease Damage Index using Rasch analysis do not lead to an important improvement. J Rheumatol. 2003;30(2):292-7.
30. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(2):93-6.
31. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, Hanly JG, Isenberg DA, Petri M, Nived O, Snaith M, Sturfelt G. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):373-6.
32. Khamashta M A, et al. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. Rheumatic disease Clinics of North America 1997; 23: 15-30.
33. Petri M. Systemic lupus erithematosus flares during pregnancy. Rheumatic disease Clinics of North America 1994; 20: 87-118.
34. Caroline Gordon. Pregnancy and autoinmune diseases. Balliere´s Clinical Rheumatology 2004; 18; 3: 359-379.
35. Petri M. Pregnancy in SLE. Balliere´s Clinical Rheumatology 1998; 12: 449-476.
36. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus 2000; 9:401-5.
37. Isenberg D A and Horsfall A C. Systemic lupus erythematosus. Oxford textbook of Rheumatology. Second edition. Volume 2. 1180-1202.
38. Alarcón-Segovia D. Update: Treatment of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum (Arthritis Care and Research) 2002; 47(2): 219-22.
39. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orte E, Baranda L, Cruz-Rizo J, Gonzalez-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. Lupus 2003; 12 (8): 607-11.
40. Austin HA, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Eng J Med 1986; 314 (10):614-619
41. Boumpas DT, Austin EM, Klippel JH et al. Controlled trial of pulse metyl-prednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340: 741-745.
42. Gourley MF, Austin III HA, Scott D et al. Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized, Controlled Trial. Ann Int Med 1996; 125(7): 549-57.
43. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004; 350: 971-980
44. E. M. Ginzler, M. A Dooley, C Aranow, et al.Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. N Eng J Med 2005; 353: 2219-2228.
45. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of

Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. Artritis Rheum 2002; 46 (8): 2121-2131.
46. Houssiau FA. Thirty years of cyclophosphamide. Lupus 2007; 16(3): 212-216
47. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1991; 21: 73-80.
48. Urowitz MB, Bookman AAM, Khoeler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern for SLE. Am J Med 1976; 60: 221-225.
49. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2000; 39: 238-244.

Síndrome Antifosfolípido

J.A. Castellano Cuesta[1], A. Pérez Torres[1], A. Blanes Gallego[2], C. Carbonell Biot[2], R. Sánchez Roy[3], E. Monzó Castellano[4], F López Chuliá[4], E. Gimeno Carpio[5], E. Esteban Esteban[6].
Sección de Reumatología[1], Servicio de Medicina Interna[2], Sección de Neurología[3], Servicio de Hematología[4], Servicio de Dermatología[5], Servicio de Cardiología[6]. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

CONCEPTO

El síndrome antifosfolípido (SAF) o síndrome de Hughes es una enfermedad autoinmune sistémica en la cual el proceso patológico subyacente es la trombosis. El síndrome ha sido definido desde el punto de vista clínico por la presencia de trombosis arteriales, venosas o de pequeño vaso y/o por una historia de problemas obstétricos (abortos repetidos, muertes fetales recurrentes o nacimientos prematuros debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria). Dichas alteraciones se asocian a la positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF), de los cuales, los más conocidos son el anticoagulante

Tabla 1: ***Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en diferentes grupos poblacionales***

Grupo Poblacional Estudiado	Prevalencia De AAF (%)
• Lupus eritematoso sistémico (LES)	30 % - 40 %
• LES con osteonecrosis sintomática	73 %
• Morfea generalizada	70 %
• Síndrome de Sjögren	11 % - 34 %
• Receptores de trasplante cardíaco	83 %
• Síndrome de Sneddon	42 %
• Ángor inestable	45 %
• Infarto de miocardio < 60 años	12 % - 21 %
• Valvulopatías cardíacas inespecíficas	21 %
• Hipertensión pulmonar tromboembólica	20 %
• Hipertensión pulmonar primaria	10 %
• Ictus encefálicos no seleccionados	6,8 %
• Ictus encefálicos en jóvenes	18 % - 46 %
• Insuficiencia renal terminal	19 %
• Pacientes HIV positivos	59 %
• Hepatitis C	37 %
• Periodontitis crónica	16 % - 19 %
• Polimialgia reumática/Arteritis temporal	36 %
• Adenocarcinoma de ovario	35 %
• Linfomas no-Hodgkin	26 %
• Personas asiáticas con neoplasias y trombosis	60,6 %
• Tratamiento neuroléptico	26 %
• Sordera neurosensorial	27 %
• Púrpura trombocitopénica idiopática	29 %
• Tromboembolismo venoso	3 % - 17 %
• Personas sanas mayores de 65 años	7 % - 12 %

Tabla 2: ***Enfermedades asociadas con la presencia de AAF y SAF***

Autoinmunes	LES, síndrome lupus-like, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, polimialgia reumática, arteritis de la temporal, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa, poliangeitis microscópica, policondritis recidivante, vasculitis leucocitoclástica, otras vasculitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, miastenia gravis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Degos y hepatitis crónica activa.
Infecciosas	Sífilis, lepra, tuberculosis, mycoplasmas, enfermedad de Lyme, fiebre Q, leptospirosis, leishmaniasis, fiebre botonosa mediterránea, fiebre tifoidea, legionella, endocarditis, sepsis bacteriana, Klebsiella, malaria, toxoplasma, pneumocystis carinii, infección por HIV, hepatitis A, B y C, virus varicela-zóster, adenovirus, parvovirus B 19, rubéola, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del sarampión y de la parotiditis.
Hematológicas	Síndromes linfoproliferativos crónicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no-Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple, gammapatías monoclonales, macroglobulinemia de Waldenström, síndromes mieloproliferativos crónicos, micosis fungoides, púrpura trombocitopénica trombótica, mielofibrosis, policitemia vera, enfermedad de von Willebrand, anemia perniciosa, anemia de células falciformes.
Neoplasias sólidas	Adenocarcinomas de pulmón, ovario, mama, cérvix, gástricos, esofágicos, colónicos, renales, de próstata, melanomas, mesoteliomas, mixomas, timomas, colangiocarcinomas y otros.
Fármacos y tóxicos	Clorpromacina, clozapina, otras fenotiacinas, fenitoína, hidralazina, procainamida, quinidina, quinina, isoniacida, propiltiouracilo, interferón alfa, estreptomicina, talidomida y cocaína.
Otras	Síndrome de Sneddon, esclerosis múltiple, migraña, hepatopatía alcohólica, cirrosis criptogenética, enfermedad de Crohn, pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, síndrome de Down.

lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (AAC) y los anticuerpos anti-ß2glicoproteína I (ß2GPI). Las manifestaciones clínicas, muy variadas, pueden afectar cualquier órgano o tejido y cualquier tipo o tamaño de vaso sanguíneo[1-4]. El SAF es, probablemente, la trombofilia adquirida más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

No se conoce con exactitud la incidencia y prevalencia de los AAF y del SAF en la población general. Varía dependiendo del grupo poblacional que se investigue (tabla 1). En diferentes estudios se han detectado AAF entre el 2% y el 5% de las personas sanas y la prevalencia de dichos autoanticuerpos tiende a aumentar con la edad. Algunos autores han cifrado la incidencia del SAF en 5 casos nuevos / 100,000 habitantes / año y la prevalencia en 40-50 casos / 100,000 habitantes.

El SAF es más frecuente en mujeres que en hombres (relación 4:1) y se presenta en todas las edades, sobre todo en personas jóvenes (edad media al inicio, entre 20 y 40 años). Se ha descrito incluso en niños de menos de un año edad, así como en ancianos.

ETIOLOGÍA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La etiología es desconocida. Existen formas primarias o idiopáticas (SAF primario), formas asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES), a síndrome lupus-like o a otras enfermedades autoinmunes sistémicas o reumatológicas. Asimismo, puede asociarse a infecciones, a neoplasias, al uso de determinados fármacos y a otras enfermedades (tabla 2).

En una serie prospectiva de 1000 pacientes con SAF descrita por el Euro-Phospholipid Projet Group se observaron 53,1 % de SAF primarios, un 36,2 %

asociados a LES, un 5% asociados a síndrome lupus-like, un 2,2 % asociados a síndrome de Sjögren, un 1,8% asociados con artritis reumatoide, un 0,7 % asociados a esclerosis sistémica, un 0,7 % asociados a vasculitis sistémica y un 0,5 % a dermatomiositis[5]. En algunas series hasta el 12% de los casos de AAF se pudieron atribuir al uso de fármacos.

Las manifestaciones clínicas del SAF son frecuentes en las formas primarias de enfermedad, en las asociadas a LES y a otras conectivopatías. En las formas secundarias al uso de fármacos, neoplasias o infecciones, sólo suelen presentarse AAF de forma asintomática. La posibilidad de aparición de un verdadero SAF en estos casos es mucho menor, aunque también puede ocurrir, lo cual debe ser tenido en cuenta cuando existan sospechas clínicas de su presencia.

PATOGÉNESIS

La interacción precisa de factores ambientales y genéticos que producen el SAF es desconocida. Sin embargo, los anticuerpos con especificidades heterogéneas dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente o contra proteínas que se unen a fosfolípidos (cofactores), parecen desempeñar papeles patogénicos significativos. Los autoanticuerpos presentes en la mayoría de los pacientes con SAF y detectados en los ensayos de laboratorio habituales van dirigidos contra la ß2GPI y la protrombina. Otros autoanticuerpos pueden también asociarse con SAF, pero su significación patogénica y clínica es menos conocida (tabla 3).

Tabla 3: ***Antígenos contra los cuales van dirigidos los AAF***

Fosfolípidos de carga negativa:
- Cardiolipina
- Fosfatidilserina
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidilinositol
- Fosfatidilglicerol
- Acido fosfatídico

Fosfolípidos de carga neutra:
- Fosfatidiletanolamina

Cofactores y otros antígenos:
- ß 2GPI
- Protrombina
- Anexina V
- Proteína C
- Proteína S
- Factor tisular
- Factor XI
- Trombomodulina
- LDL oxidada
- Kininógenos
- Sulfatidas

Se han propuesto una serie de mecanismos que incluyen la acción de los AAF sobre las siguientes dianas patogénicas: a) las células endoteliales, inhibiendo la producción de prostaciclina e induciendo la expresión de moléculas de adhesión, citoquinas inflamatorias, endotelina-1, factor tisular, sustancias procoagulantes y apoptosis celular; b) las plaquetas, induciendo su activación y agregación; c) inhibición de la fibrinolisis; d) otros inhibidores de la coagulación (sistema trombina- trombomodulina - proteína C - proteína S - antitrombina III); e) sobre la ß2GPI, cofactor que unido a la cardiolipina constituye el verdadero epítope sobre el que actúan los AAC; f) Otros cofactores y dianas (protrombina, kininógenos, factor XI, factor XII y LDL oxidadas); g) El papel proaterogénico de los complejos LDL oxidadas/ß2GPI/autoanticuerpos al ser fagocitados por los macrófagos y h) la placenta, donde los autoanticuerpos compiten con la anexina V (proteína anticoagulante) por su unión a los fosfolípidos, generando el desarrollo de trombosis intraplacentarias.

Todas estas alteraciones aisladas o conjuntamente dan lugar a un estado de hipercoagulabilidad.

Hipotéticamente, antígenos bacterianos o víricos podrían promover el desarrollo de AAF a través de un mecanismo de mimetismo molecular, sobre todo en los casos de síndrome antifosfolipídico catastrófico (CAPS).

Los factores genéticos pueden jugar un importante papel en la aparición de este síndrome, ya que existen familias en las que varios de sus miembros presentan AAF. También se ha observado relación de la enfermedad con algunos antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR4, -DR5 -DR7, DRW53, -DQB1*0302, el haplotipo DQB1*0604/5/6/7/9-DQA1*0102-DRB1*1302 y el DQB1*0303-DQA1*0201-DRB1*0701). Además, ciertos polimorfismos de la molécula ß2GPI se asocian con SAF. Por otra parte, se han descrito ciertas diferencias clínicas e inmunológicas entre diferentes grupos étnicos.

Junto a los títulos altos de AAF pueden actuar otros factores de riesgo trombogénico como son la hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia,

tabaquismo, sedentarismo, reposo prolongado, toma de anticonceptivos o estrógenos, embarazo, puerperio, cirugía, la existencia de valvulopatías cardíacas, neoplasias, ciertas enfermedades como el LES o el síndrome de Behçet o coagulopatías como la mutación del factor V Leiden, deficiencia de antitrombina III, deficiencia adquirida de proteína S, resistencia a la proteína C activada (RPCa), actividad o niveles elevados de factor tisular, niveles elevados de fragmentos de activación de protrombina (F1 + F2) y la hiperhomocisteinemia.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SAF DEFINIDO

Los criterios preliminares para la clasificación del SAF definido (Criterios de Sapporo) fueron establecidos en 1999 y su finalidad no era el diagnóstico de un paciente concreto (para lo cual no alcanzaban una sensibilidad adecuada), sino la clasificación y homogeneización de pacientes con vistas a la realización de ensayos clínicos[3]. En un estudio de validación de dichos criterios preliminares se apreció una sensibilidad de 0,71, especificidad de 0,98, valor predictivo positivo de 0,95 y valor predictivo negativo de 0,88.

Estos criterios han sido actualizados por un grupo de expertos en el año 2006[4]. Las diferencias fundamentales con respecto a los anteriores son la aplicación de definiciones específicas para los términos preeclampsia, eclampsia e insuficiencia placentaria, la necesidad de estratificar a los pacientes en determinados grupos de riesgo de trombosis, según la presencia o no de otros factores de riesgo trombogénico asociados, ya sean adquiridos o hereditarios, la necesaria separación al menos de 12 semanas en lugar de 6, de dos test diagnósticos positivos y la inclusión de los anticuerpos anti-ß2GPI como criterio de laboratorio. El diagnóstico de clasificación debe ser evitado si entre la manifestación clínica y el test de laboratorio existe una separación menor de 12 semanas o mayor de 5 años. Su capacidad discriminativa deberá ser ampliamente estudiada en el futuro. Para su cumplimiento se ha de dar al menos un criterio clínico y uno de laboratorio:

a) Criterios clínicos

- Uno o más episodios clínicos de trombosis venosa y/o arterial y/o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, demostrada por técnicas de imagen o histológicas (trombosis sin vasculitis). Las trombosis venosas superficiales quedan excluidas como criterio diagnóstico.
- Historia obstétrica caracterizada por: a) una o más muertes fetales (>10 semanas de gestación), sin explicación alternativa, con morfología fetal normal por ecografía o examen directo y/o b) uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas) de un neonato morfológicamente normal, debidos a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria y/o c) Tres o más abortos inexplicados consecutivos (<10 semanas de gestación), una vez excluidas otras causas de abortos (hormonales, cromosómicas o anatómicas, maternas y paternas)

b) Criterios de laboratorio (tabla 5)

- Anticoagulante lúpico (AL) positivo en plasma, determinado en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos determinaciones. Debe realizarse de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ver los puntos 2, 3 y 4 de la tabla 5).
- Anticuerpos anticardiolipina (AAC) positivos en suero o plasma, a título medio o alto (> 40 GPL o MPL o > del percentil 99), de los isotipos Ig G y/o Ig M, determinados en dos o más ocasiones con 12 semanas o más de diferencia entre estas dos determinaciones. Deben ser medidos por un método de ELISA estandarizado para anticuerpos anticardiolipina dependientes de ß2GI.
- Anticuerpos anti-ß2GPI de los isotipos Ig G y/o Ig M en suero o plasma, presentes en dos o más ocasiones, separadas al menos 12 semanas, determinados por un test de ELISA, de acuerdo a los procedimientos recomendados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE SAF PRIMARIO

Según Piette, para realizar el diagnóstico de SAF primario en un determinado paciente (y diferenciarlo de las formas asociadas a LES) han de estar ausentes cualquiera de las manifestaciones siguientes [6]:

- Rash malar en vespertilio.
- Lesiones cutáneas discoides.
- Ulceraciones orales, faríngeas o nasales (excepto ulceración o perforación del tabique nasal).
- Artritis franca.
- Pleuritis en ausencia de embolismo pulmonar o insuficiencia cardíaca.
- Pericarditis en ausencia de infarto de miocardio o uremia.
- Proteinuria persistente mayor de 0,5 gr/día, debido a glomerulonefritis relacionada con inmunocomplejos, comprobada por biopsia.
- Linfopenia menor de 1000 / mm^3.

Tabla 4: ***Manifestaciones clínicas del SAF***

Trombosis	Venosas, arteriales o de pequeño vaso, recurrentes
Obstétricas y fetales	Abortos tempranos o muertes fetales recurrentes, nacimientos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia, abruptio placentae, trombosis maternas, infarto cerebral y síndrome cardio-pulmonar postparto
Hematológicas	Trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, neutropenia, necrosis de la médula ósea, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombocitopénica trombótica y coagulación intravascular diseminada
Neurológicas	Isquemia cerebral transitoria, infartos cerebrales, embolismos arteriales, trombosis de los senos venosos, demencia multiinfarto, amaurosis fugax, síndrome de Sneddon, epilepsia, migraña, mielitis transversa, corea, hemibalismo, ataxia cerebelosa, miastenia gravis, alteraciones esclerosis múltiple-like, alteración de pares craneales, encefalopatía aguda, síndrome de Guillain-Barré, pseudotumor cerebri, nistagmo, mononeuritis múltiple, neuropatías periféricas y alteraciones neuropsiquiátricas
Oftalmológicas	Trombosis venosas y arteriales, neuropatía óptica isquémica, dilatación y tortuosidad venosa, microaneurismas, exudados algodonosos, hemorragias vítreas, neovascularización, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular y ptisis bulbi
Cardíacas	Alteraciones valvulares (engrosamiento y deformidad, vegetaciones o masas), coronariopatía en personas jóvenes, microangiopatía trombótica miocárdica, disfunción ventricular, rotura de músculos papilares de causa isquémica, trombos intracardíacos, pericarditis, taponamiento pericárdico, oclusiones de la angioplastia, trombosis de injertos vasculares de derivación y protésicos
Pulmonares	Tromboembolismo pulmonar, microtrombosis pulmonar, trombosis arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, alveolitis fibrosante, hemorragia alveolar difusa, aneurismas arteriales y distrés respiratorio del adulto
Renales	Trombosis o estenosis de la arterias y venas renales, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis, hipertensión arterial, alteraciones del sedimento, proteinuria, insuficiencia renal y trombosis de un riñón trasplantado
Cutáneas	Lívedo reticularis, úlceras en miembros inferiores, pápulas y nódulos dolorosos, púrpura pseudovasculítica, gangrena digital, ulceraciones cutáneas necróticas extensas, tromboflebitis superficiales, fenómeno de Raynaud, hemorragias subungueales, anetoderma, vasculopatía livedoide con atrofia blanca
Otras manifestaciones	Arteriosclerosis acelerada, enfermedad de Addison, hipopituitarismo, síndrome de Budd-Chiari, hiperplasia nodular regenerativa hepática, infartos viscerales, necrosis intestinal, perforación del tabique nasal, necrosis ósea avascular, síndrome HELL, sordera neurosensorial, trombosis de órganos trasplantados

- Anticuerpos anti-DNA nativo.
- Anticuerpos anti-ENA.
- ANA > 1: 320.
- Tratamiento con fármacos conocidos que induzcan AAF.

Es preciso realizar un seguimiento mayor de 5 años desde la manifestación clínica inicial, ya que algunos casos evolucionan a LES cinco a diez años después de la primera manifestación clínica. La presencia de anticuerpos antinucleosomas o un test de Coombs positivo podría ayudar a predecir los pacientes que desarrollarán LES en el futuro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas del SAF se relacionan en la tabla 4. La mayoría de ellas se

deben a la existencia de fenómenos trombóticos venosos y arteriales que afectan a los diferentes órganos o tejidos. Así, según la localización de las mismas, pueden aparecer alteraciones obstétricas y fetales, neurológicas, oftalmológicas, cardíacas, pulmonares, renales, digestivas, cutáneas y/o hematológicas[1-23].

SAF Catastrófico

Constituye la manifestación más grave del SAF con una mortalidad inicial del 50 % a pesar de un tratamiento correcto. Se desencadena bruscamente, a veces precedido por infecciones, cirugía, traumatismos, fármacos (por ejemplo, anticonceptivos orales) o tras retirar el tratamiento anticoagulante. Se presenta en menos del 1% de los pacientes y consiste en el desarrollo de una microangiopatía trombótica generalizada que afecta varios órganos simultáneamente o en un corto período de tiempo. De este modo, puede afectar al riñón (78%), pulmón (56%), corazón (50%), piel (50%), sistema nervioso central (30%), intestino, hígado, suprarrenales y vasos periféricos de las extremidades. En menos ocasiones, se presenta como una oclusión generalizada de grandes vasos. La trombocitopenia, la anemia hemolítica y la coagulación intravascular diseminada son manifestaciones frecuentes[24].

Es un cuadro clínico de evolución muy grave que generalmente requiere tratamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las complicaciones cardíacas, pulmonares y el fallo multiorgánico son las principales causas de muerte. En más del 65 % de los pacientes que sobreviven no se vuelven a repetir nuevos eventos trombóticos en seguimientos medios de 67 meses. En el 26 % se repiten episodios trombóticos, el 15% sufrirán alteraciones funcionales importantes y el 16 % mueren en los próximos años, la mitad de ellos a consecuencia del SAF[25].

Asociación con neoplasias

Se ha descrito la presencia de AAF y de SAF en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos, sobre todo en los de mayor edad. Así, en una serie de pacientes con linfoma no Hodgkin se observaron AAF en un 26 % de los casos, pero sólo una minoría de ellos sufrían un verdadero SAF. También se han descrito casos aislados de SAF asociados a linfomas de Hodgkin, linfomas de células T periféricos, micosis fungoides, leucemias, adenocarcinomas de pulmón, mama, ováricos, gástricos, renales, melanomas, mesoteliomas, mixomas y colangiocarcinomas.

En algún caso excepcional, el hecho de realizar la biopsia del tejido tumoral ha sido el motivo desencadenante, aparente, de un SAF catastrófico.

Asociación con infecciones

Se han descrito AAF y, en menor proporción, verdaderos cuadros de SAF asociados a una gran variedad de infecciones víricas o bacterianas. Esto, unido a la observación del desencadenamiento aparente de casos de SAF catastrófico debido a procesos infecciosos, debe alertar al clínico para mantener un elevado índice de sospecha que le permita iniciar tratamiento precoz e intensivo de todos los cuadros infecciosos que sufran estos pacientes.

Asociación con fármacos

Los AAF en las formas autoinmunes de la enfermedad (SAF primario, secundario a LES o a otras conectivopatías) van dirigidos contra un rango más amplio de fosfolípidos que en los casos secundarios a fármacos. Quizá por este motivo los fármacos inducen AAF, pero rara vez son responsables del desarrollo del SAF.

La inducción de AAF por fenotiacinas es muy frecuente, pero la mayoría de las veces cursa de forma asintomática, sin embargo los casos inducidos por procainamida se acompañan de trombosis hasta en el 50% de las ocasiones. Cuando aparece trombosis, además de suspender el fármaco inductor, habrá que tratar con anticoagulación durante varios meses, hasta que desaparezcan los autoanticuerpos.

LABORATORIO

En la serie de 1000 pacientes con SAF del Euro-Phospholipid Projet Group los hallazgos inmunológicos más relevantes fueron los siguientes: AAC (87,9%), AL (53,6%), anticuerpos antinucleares (59,7%), anti-DNA nativo (29,2%), anti-Ro (14%), anti-La (5,7%), anti-RNP (5,9%), anti-Sm (5,5%), factor reumatoide (7,8%) y crioglobulinas (3,6%). Hay que tener en cuenta que en el 35 % de los casos el SAF era secundario a LES[5].

Los AAF que se determinan en la clínica habitual son el AL, los AAC Ig G e Ig M y los anticuerpos anti-ß2GPI. Los AAC de tipo Ig A, anti-protrombina, anti-fosfatidiletanolamina, anti-fosfatidilserina, anti-fosfatidilinositol, anti-fosfatidilglicerol y anti-fosfatidilcolina sólo se determinarán en casos puntuales de elevada sospecha clínica, con AL, AAC Ig G e Ig M y anticuerpos anti-ß2GPI negativos. Aunque estos AAF no

se utilizan en la valoración analítica inicial de los pacientes, pueden mejorar los resultados positivos con respecto a las determinaciones empleadas habitualmente. El papel de algunos de ellos y su relación con el SAF aun no está bien demostrado.

Por otra parte, se han descrito anticuerpos anti-proteína S, anti-TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) (33%), anti-activador del plasminógeno tisular y anti-endomisio (14%), de momento, sin valor diagnóstico ni pronóstico demostrado. Los anticuerpos anti-receptores endoteliales de la proteína C suponen un factor de riesgo independiente de muertes fetales.

La trombocitopenia, la anemia hemolítica, las alteraciones de la coagulación, renales, hepáticas, endocrinas, infecciosas o neoplásicas, relacionadas con la enfermedad, se traducirán analíticamente en las pruebas correspondientes. Los anticuerpos anti-VHC se han observado en el 2,2 % de los casos de SAF en una serie de pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El sustrato histopatológico de la enfermedad consiste en una vasculopatía trombótica, de vasos de cualquier calibre, sin inflamación de la pared vascular, que asienta en cualquier órgano o tejido. Así, ha sido descrita en las leptomeninges, encéfalo, retina, piel, miocardio, válvulas cardíacas, pulmón, riñón, arterias periféricas, vísceras abdominales y otros tejidos.

A nivel renal se han descrito lesiones oclusivas de pequeños vasos debidas a hiperplasia fibrosa y/o fibrocelular de la íntima de las arterias interlobulares, trombos organizados, con o sin recanalización, en arterias y arteriolas, atrofia cortical isquémica subcapsular de localización focal, zonas de atrofia tubular (tiroidización tubular) y microangiopatía trombótica. Esta se caracteriza por la presencia de trombos de fibrina, sin depósitos de inmunoglobulinas, en las arterias preglomerulares, capilares glomerulares y pequeñas arterias interlobulares. Asimismo, se ha descrito a nivel glomerular un incremento aparente del número de asas capilares, con duplicación de la membrana basal y fruncimiento característico de su capa externa. Estas alteraciones no son patognomónicas ya que también han sido observadas en el LES asociado o no a SAF, en el síndrome hemolítico urémico y en la glomerulopatía del riñón trasplantado. También se han descrito algunos casos de glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis pauci-inmune con formación de semilunas, nefropatía Ig A, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis con depósitos aislados de C3 y glomerulonefritis fibrilar (fibrillas de 18-22 nm), lo cual hace aconsejable el estudio de las biopsias renales mediante microscopía electrónica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias que es aconsejable realizar sistemáticamente en todos los pacientes se relacionan en la tabla 5 y las que se deben realizar sólo de forma selectiva, dirigidas según las manifestaciones clínicas de cada paciente se detallan en la tabla 6.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Debido a la variabilidad en la presentación clínica no existe una forma estandarizada de evaluar la enfermedad y por tanto deberá hacerse aplicando el arte y la experiencia médica en cada caso concreto. Se establecerán los controles clínicos, analíticos y de exploraciones complementarias idóneos en cada paciente y en cada situación.

Los controles obstétricos en caso de embarazo y los controles de la terapia anticoagulante, deberán ser estrictos y llevados a cabo por especialistas médicos experimentados en el manejo de estas situaciones.

El reumatólogo o el internista podrán ser los coordinadores en el manejo terapéutico del paciente, pero en muchas ocasiones tendrán que contar con la colaboración estrecha de otros especialistas.

Se están llevando a cabo estudios para establecer un índice estandarizado de daño orgánico provocado por el SAF.

TRATAMIENTO

La mayoría de los regímenes terapéuticos empleados en la actualidad son empíricos y basados en ensayos clínicos retrospectivos o en estudios prospectivos con escasos pacientes o realizados con metodologías discutibles. Por este motivo, no existen unas pautas uniformemente aceptadas y los tratamientos deberán de ser individualizados en cada paciente.

Tabla 5: ***Exploraciones complementarias sistemáticas, a realizar en todos los pacientes con SAF***

- Estudio analítico general de sangre y orina, incluyendo hematimetría completa, morfología de sangre periférica, reticulocitos, VSG, perfil bioquímico completo, proteinograma sérico electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, test de Coombs directo y VDRL.
- Estudio de coagulación básico (tiempo de protrombina y cefalina, índice de Quick, INR, TTPa y fibrinógeno), así como determinación del AL (siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia), **antes de iniciar el tratamiento** anticoagulante. En primer lugar, se realizan una o varias pruebas coagulométricas de cribado que pongan de manifiesto la prolongación de los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos (TTPa con un reactante sensible, TTPa diluido, tiempo de inhibición de tromboplastina, tiempo de coagulación del caolin -KCT-, tiempo de protrombina diluido (dTP), tiempo de veneno de vívora de Russell diluido -dRVVT- o tiempo de Textarin). Las dos más utilizadas son el TTPa y el dRVVT. A continuación, una vez objetivado un alargamiento en alguna de las pruebas de cribado, es necesario demostrar que su causa es la presencia de un anticoagulante circulante o inhibidor. Para corroborarlo se realiza el estudio de la mezcla de plasma del paciente con plasma normal pobre en plaquetas. La no corrección de la prueba de cribado alargada, tras la mezcla con plasma normal, es diagnóstica de la presencia de un anticoagulante circulante. Por el contrario, si dicha prueba se corrige al añadir plasma normal se tratará de un déficit de factores de la coagulación que habrá que constatar. Finalmente, se realizarán pruebas de confirmación para demostrar que el inhibidor depende de la presencia de fosfolípidos. La prueba a utilizar será la misma que se utilizó como prueba de cribado pero añadiendo reactivos que aporten un exceso de fosfolípidos, bloqueando el efecto del anticoagulante circulante. La normalización de la misma confirmaría la presencia de un AL. La anticoagulación oral y con heparina pueden interferir con la determinación del AL, pero no con la de AAC.
- Anticuerpos anticardiolipina (AAC) de los tipos Ig G e Ig M. Los AAC de tipo Ig A y otros AAF son menos importantes en la investigación inicial de un determinado paciente. Se consideran títulos bajos los > 16 GPL (IgG) o > 18 MPL (IgM). Se consideran títulos moderados o altos los > 40 GPL (IgG) o > 40 MPL (IgM).
- Repetir los puntos dos y tres a las 12 semanas, para comprobar que persisten alterados y que no ha sido una positividad transitoria. En caso de alta sospecha clínica y negatividad de dichas pruebas, se aconseja repetirlas pasados tres meses, ya que los eventos trombóticos agudos pueden negativizarlas.
- Estudios inmunológicos (factor reumatoide, ANA, anti-ENA, ANCA, anticuerpos antitiroideos, anti-LKM, antimicrosomiales hepáticos, C3, C4, CH 50 y crioglobulinas).
- Radiografía de tórax y pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía transtorácica.
- Estudio oftalmológico incluyendo agudeza visual, fondo de ojo y, si está indicado, angiofluoresceingrafía.

Medidas generales

Se deben tratar todos los factores de riesgo vascular y trombogénicos, como la hipertensión arterial, hiperlipidemias, diabetes, obesidad, tabaquismo e inmovilización, así como evitar los anticonceptivos orales, la terapia estrogénica sustitutiva y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Quizá, también se deba tener precaución con el uso de inhibidores selectivos de COX-2. Crofford, et al describieron cuatro casos de trombosis en pacientes con conectivopatías que tomaban inhibidores de COX-2; los cuatro pacientes tenían AAF o una historia de SAF[26]. En caso de inmovilidad prolongada o en el período perioperatorio se debe hacer profilaxis correcta con heparina de bajo peso molecular (HBPM)[27, 28]. Se desconoce en la actualidad si los sujetos que van a realizar largos viajes en avión deberían realizar algún tipo de tratamiento profiláctico.

Profilaxis en individuos asintomáticos o con manifestaciones de dudosa significación

Ante una detección casual de AAF en sujetos que no han sufrido fenómenos trombóticos, el tratamiento anticoagulante no está indicado a la vista de los estudios actuales.

En estos individuos asintomáticos, una práctica habitual es la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg / día / vía oral), si el AL es persistentemente positivo, si los AAC son positivos a títulos medios o altos, si los anticuerpos anti-ß2GPI son positivos o si el sujeto sufre un LES como enfermedad de base (todos ellos son factores de riesgo trombótico demostrados). Se debe instruir al paciente sobre el significado de la positividad de estas pruebas, las posibles manifestaciones clínicas y la prevención de otros factores de riesgo añadidos.

Tabla 6: ***Exploraciones complementarias a realizar de forma selectiva***

- Anticuerpos anti-ß2glicoproteína I, si la sospecha de SAF es alta y el AL y los AAC son negativos. También se debe determinar en pacientes con AAF positivos sin historia de trombosis o con historia de trombosis antigua (>6 meses) sin tratamiento anticoagulante actual, ya que su presencia indica mayor riesgo trombótico.
- Anticuerpos antiprotrombina, antifosfatidiletanolamina, AAC tipo Ig A, antifosfatidilserina, antifosfatidilinositol, antifosfatidilglicerol, antiácido fosfatídico, antifosfatidilcolina y antianexina V, si se dispone de esta posibilidad, la sospecha clínica de SAF es muy alta y todos los anteriores AAF son negativos.
- Niveles o actividad de homocisteína, proteína C, proteína S, antitrombina III, plasminógeno y cofactor II de la heparina; así como análisis genético para la mutación del factor V Leiden, resistencia a la proteína C activada, mutación de la protrombina (gen 20210A) y mutaciones de la metilentetrahidrofolato-reductasa (C677T), cuando existan trombosis de repetición y los AAF sean negativos.
- Estudio biológico de anemia hemolítica si existe descenso de hemoglobina. Investigación de anticuerpos antiplaquetares si hay trombocitopenia. Punción de médula ósea hematopoyética ante citopenias relevantes y compromiso del estado general, para descartar necrosis de la médula ósea.
- Afectación cerebral: Ultrasonidos de la carótida en caso de ictus. TAC, RM, angiorresonancia, angiografía selectiva, electroencefalograma, test cognitivos, SPECT o PET, según cada caso. Se han puesto de manifiesto defectos de perfusión en el SPECT con RNM normal.
- Afectación de vasos sanguíneos: Angiorresonancia y/o arteriografía según los casos.
- Afectación cardíaca: El cardiólogo seleccionará las exploraciones complementarias idóneas en cada paciente (ecocardiografía transtorácica o transesofágica para la patología valvular y para evidenciar los trombos intracardíacos, el test de esfuerzo, cateterismo, angiografía, cineangiografía ventricular y escintigrafía miocárdica para el estudio de las alteraciones isquémicas, la TAC y/o RM cardíaca para el estudio de los trombos intracardíacos).
- Afectación renal: ecografía, urocultivo, angiorresonancia y biopsia, según los casos.
- Afectación pulmonar: Según los requerimientos se realizará espirometría, volúmenes pulmonares, DLCO, pulsioximetría basal y tras ejercicio, gasometría arterial, TACAR pulmonar, angiorresonancia o TAC helicoidal de la vascularización pulmonar, gammagrafía de ventilación/perfusión, biopsia por minitoracotomía o vídeotoracoscopia, cateterismo y evaluación hemodinámica para el estudio de hipertensión pulmonar.
- Afectación cutánea: Biopsia cutánea.
- Afectación abdominal: TAC abdominal, angiorresonancia o arteriografía, según la sospecha clínica. Pueden poner de manifiesto oclusiones venosas, arteriales o infartos viscerales.
- Cortisol basal, ritmo de cortisol y ACTH: En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal (dolor abdominal, hipotensión, fiebre, náuseas, vómitos, debilidad, letargia y alteraciones del estado mental).
- Seguimiento ginecológico estricto, ecografía fetal y del líquido amniótico, doppler de la arteria umbilical (semanas 23 a 26) y uterinas: En caso de embarazo.
- Estudio ORL: En caso de hipoacusia.
- Estudios dirigidos ante la sospecha clínica de conectivopatía, vasculitis, neoplasia o infección.

En caso de LES, el tratamiento con hidroxicloroquina podría disminuir la incidencia de fenómenos trombóticos.

En los individuos con historia de trombosis dentro del año previo se debe valorar la anticoagulación con dicumarínicos, ya que las recurrencias son muy frecuentes. En aquellos en los que la trombosis se produjo más de un año antes, se administrará AAS o anticoagulación oral en función de la edad y características del paciente, del número y localización previa de las trombosis, de la existencia o no de factor desencadenante tratable y del tiempo transcurrido desde el episodio trombótico.

Estas pautas son empíricas y no han sido evaluadas en estudios prospectivos amplios y con diseños adecuados.

Un estudio retrospectivo sugiere que el AAS administrado durante el embarazo, puerperio y, posteriormente, a largo plazo durante años, en mujeres que han sufrido abortos o muertes fetales previas, podría disminuir la incidencia de fenómenos trombóticos posteriores, frente a las pacientes que no continúan tomándolo[29].

Por el contrario, en un estudio de casos y controles (Physicians' Health Study), la aspirina en dosis de 325 mg/día, no ofrecía protección frente a la trombosis venosa profunda ni el embolismo pul-

monar, en una población de médicos, varones, con anticuerpos anticardiolipina[30].

Recientemente, el estudio APLASA (prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado frente a placebo), organizado por el Hospital for Special Surgery, NY, USA, no ha podido demostrar la eficacia de dosis bajas de aspirina (81 mg) con respecto a placebo en la prevención primaria de las trombosis en sujetos asintomáticos con AAF[31], pero el número de pacientes estudiados es escaso, sólo 90, por lo que serán necesarios más estudios para verificar o no estos resultados. Tampoco existen datos definitivos sobre prevención primaria con dosis bajas de anticoagulantes orales.

Tratamiento de las trombosis

El tratamiento anticoagulante no difiere, en general, del empleado en otras causas de trombosis, si exceptuamos las controversias existentes con respecto a la intensidad o rango óptimo de anticoagulación y a la duración de la misma. En la actualidad es debatido si el cociente normalizado internacional (INR) debe mantenerse entre 2,0 y 3,0 para las trombosis venosas y superior a 3 para las trombosis arteriales[27, 28, 32, 33, 34, 35, 36]. Varios estudios retrospectivos sugieren el beneficio de mantener un INR > 3. Sin embargo, dos recientes estudios prospectivos no demuestran superioridad de los rangos altos de anticoagulación (INR entre 3,1 y 4,0) con respecto a rangos intermedios (INR entre 2,0 y 3,0)[34, 35].

Las complicaciones hemorrágicas en los pacientes sometidos a anticoagulación oral son relativamente frecuentes, existiendo una importante relación entre la intensidad del tratamiento anticoagulante y el riesgo de sangrado. De hecho, la intensidad del tratamiento anticoagulante es el principal factor de riesgo de estos pacientes para sufrir hemorragias intracraneales y la incidencia de éstas se incrementa dramáticamente con rangos altos de anticoagulación (INR > 4,0).

Por otra parte, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser, generalmente indefinida, ya que las recidivas son muy frecuentes (hasta el 70%) al suspender dicho tratamiento, sobre todo en los 6 primeros meses, e incluso se han descrito casos de SAF catastrófico en estas circunstancias. Algunos autores, ante un primer episodio de trombosis con un claro desencadenante que pueda evitarse en el futuro (por ejemplo, la toma de anticonceptivos orales), intentan suspender la anticoagulación pasado un tiempo prudencial desde el evento trombótico. Esta decisión también es empírica y no existe en la actualidad una respuesta definitiva para este problema debido a la falta de estudios prospectivos adecuados.

En definitiva, la intensidad y la duración del tratamiento anticoagulante debe ser establecida de forma individual, teniendo en cuenta la severidad del evento trombótico, la presencia de factores de riesgo reversibles adicionales y el riesgo hemorrágico, en un paciente determinado.

Trombosis arterial

Se usa heparina sódica (HNF) endovenosa en perfusión contínua (1,000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) hasta conseguir un ratio de TTPa entre 1,5 y 2,5. A partir del tercer día se inicia la administración de acenocumarol, con controles diarios del INR. La HNF se suspenderá cuando se alcance un INR ≥ 2,0 en dos determinaciones consecutivas separadas al menos 24 horas. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida, manteniendo un INR superior a 3,0.

La normalización de los AAF no es indicación para discontinuar la anticoagulación, puesto que los pacientes mantienen el riesgo de nuevas trombosis.

La trombolisis inicial puede emplearse en casos de ictus cerebrales, infartos de miocardio, tromboembolismo pulmonar y oclusiones arteriales periféricas. La angioplastia transluminal percutánea y los stent coronarios se emplean en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. También se emplean angioplastias en casos de trombosis arteriales periféricas.

Trombosis venosa profunda (TVP)
y embolismo pulmonar (TEP)

Se iniciará tratamiento con HNF o HBPM a dosis anticoagulantes terapéuticas (excepto en casos de TEP masivo o TVP proximales extensas, que precisarán HNF). Dicho tratamiento se mantendrá un mínimo de 5 días, aunque debe prolongarse entre 7 y 10 días en caso de TEP masivo o TVP proximal extensa. El paso a anticoagulantes orales sigue el mismo esquema que en el apartado anterior, manteniendo un INR entre 2.0 y 3.0.

En caso de TEP masivo que curse con hipertensión pulmonar aguda, disfunción ventricular derecha, hipotensión sistémica o inestabilidad hemodinámica se ha de valorar el uso de fibrinolíticos y la tromboendarterectomía.

Trombosis recurrente a pesar
de una anticoagulación adecuada

En primer lugar se puede intentar aumentar el rango de anticoagulación, manteniendo un INR de 3,5 (rango 3,0 - 4,0). Si, a pesar de ello, tiene lugar

alguna recurrencia trombótica se ha de valorar añadir al tratamiento crónico con dicumarínicos, AAS a dosis de 100 mg diarios. En cualquier caso se ha de asumir que el riesgo de hemorragia grave es mayor. Al igual que el apartado anterior, no existen datos prospectivos que avalen esta conducta terapéutica.

En un número reducido de pacientes en los que son necesarias altas dosis de acenocumarol o en los que presentan "resistencia" a este fármaco puede ser útil sustituirlo por warfarina[27].

Casos puntuales han sido tratados con éxito con HBPM, administrada dos veces al día de manera prolongada, hidroxicloroquina (sobre todo en pacientes con LES), inmunoglobulinas endovenosas, corticoides, inmunosupresores o recambio plasmático. Algunos casos aislados muy graves y resistentes al tratamiento han sido tratados durante 10 años con más de 220 procedimientos de recambio plasmático inmunoadsorbente con columnas de dextrano sulfato-celulosa. Algunos casos publicados recientemente sugieren la posible utilidad del rituximab en estos pacientes.

Tratamiento de las trombosis asociadas con trombocitopenia

La trombocitopenia del SAF no protege contra las trombosis. En caso de trombosis y trombocitopenia moderada (< 50.000 plaquetas/mm^3) se administrarán dicumarínicos manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0. Además, se deben asociar corticoides (prednisona 1 mg/Kg/día) y realizar un seguimiento estrecho del paciente. En todo paciente anticoagulado debemos mantener las plaquetas por encima de 50.000 /mm^3. La antiagregación y los anticoagulantes podrían estar contraindicados o ser de difícil manejo si la trombocitopenia es de menos de 30.000 plaquetas/mm^3.

Tratamiento del SAF catastrófico

Generalmente requiere el ingreso del paciente en una UCI. Se debe iniciar tratamiento con HNF endovenosa (un bolus inicial de 5,000 unidades seguida de perfusión contínua a 1,500 unidades/hora) con controles seriados de TTPa, hasta alcanzar un ratio entre 1,5 y 2,5. Si el curso clínico es satisfactorio se mantiene la heparina entre 7 y 10 días y posteriormente se inicia el tratamiento con dicumarínicos, manteniendo un INR de 3 (rango entre 2,5 y 3,5).

Desde el inicio del tratamiento se añade metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/Kg/día por vía endovenosa. En casos graves se puede iniciar en forma de pulsos de metilprednisolona (1 gramo diario durante tres días), seguido de la dosis anterior.

En caso de empeoramiento, en presencia de situación de riesgo vital (afectación pulmonar, cardíaca, cerebral, renal o en forma de abdomen agudo) o de anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos) se realizará plasmaféresis, utilizando plasma fresco congelado para el recambio plasmático. Se ha de mantener entre 3 y 5 días como mínimo. Si bien no está establecida una pauta de seguimiento con este tratamiento, existen casos en que se ha mantenido durante años.

Como alternativa a la plasmaféresis se han utilizado las inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos[24, 27, 37].

En caso de mala respuesta a los tratamientos anteriores se pueden emplear pulsos endovenosos de ciclofosfamida (sobre todo si existe un brote lúpico asociado), fibrinolíticos, ancrod (enzima con actividad fibrinogenolítica), defibrotido (modulador de las células endoteliales)[38] y análogos de las prostaglandinas.

En todos los casos es fundamental el tratamiento de los factores desencadenantes del cuadro: tratamiento precoz e intenso con antibióticos ante cualquier infección, amputación de cualquier órgano o miembro necrótico y anticoagulación y manejo correctos en períodos perioperatorios y ante realización de pruebas diagnósticas cruentas.

Tratamiento de algunas manifestaciones concretas

Manifestaciones cardíacas

En caso de engrosamiento valvular asintomático, sin existencia de vegetaciones, se puede iniciar tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/día.

Si existe en la ecocardiografía evidencia de vegetaciones o el paciente presenta manifestaciones clínicas, sería recomendable iniciar tratamiento con anticoagulantes orales y mantenerlos de manera indefinida con un INR entre 2,5 y 3,0[27]. En cualquier caso, los pacientes sintomáticos con valvulopatía deben ser tratados siempre con anticoagulación. Los antiagregantes plaquetarios sólo serían adecuados para el tratamiento de pacientes asintomáticos.

No existe acuerdo sobre la eficacia de los corticoides en casos de presunta valvulitis (engrosamiento valvular en la ecocardiografía) o en casos de insuficiencia cardíaca resistentes al tratamiento sintomático, aunque algunos pacientes han mejorado con dicho tratamiento.

La indicación de cirugía (recambio valvular) se hará de acuerdo con criterios cardiológicos según los resultados ecocardiográficos y de hemodinámica.

En caso de enfermedad arterial oclusiva o infarto de miocardio se recomienda tratamiento agresivo de todos los factores de riesgo de arteriosclerosis y, anticoagulación oral, si la trombosis ocurre en ausencia de arteriosclerosis.

En caso de la existencia de un trombo intracardíaco se debe realizar anticoagulación de alta intensidad (INR > 3) y consulta con un cirujano cardíaco. Algunos trombos han desaparecido con anticoagulación, pero otros han precisado excisión quirúrgica.

En cuanto a la disfunción ventricular, aparte del tratamiento sintomático, tampoco existe acuerdo unánime sobre su tratamiento. Un caso aislado de cardiomiopatía difusa aguda, con manifestaciones de insuficiencia cardíaca grave, edema pulmonar y shock cardiogénico, con coronariografía normal, fue tratado de modo exitoso con ventilación mecánica, diuréticos, drogas vasoactivas en perfusión intravenosa (adrenalina, noradrenalina y dobutamina), óxido nítrico, perindopril, warfarina, pulsos de corticoides (500 mg/día de metilprednisolona, durante 5 días), seguidos de 100 mg/día durante 10 días más y posterior disminución de dosis, asociados con micofenolato mofetilo (1 gr/12 horas). La recuperación desde el punto de vista clínico y ecocardiográfico fue completa y los autores atribuyeron el cuadro a una cardiomiopatía aguda de origen autoinmune[39].

Un caso aislado de aortitis que se manifestó por dolor abdominal, dolor de espalda, fiebre y engrosamiento de la pared aórtica en la TAC, también fue tratado con éxito con prednisona 1 mg /Kg/día, desapareciendo la clínica y normalizándose el grosor de la pared aórtica[40].

Manifestaciones neurológicas

En pacientes con isquemia cerebral el riesgo de recurrencia es alto y ello podría justificar la anticoagulación oral de por vida, con un INR próximo a 3. Niveles inferiores de anticoagulación o el uso aislado de aspirina podrían ser menos efectivos. Esto no está probado en estudios prospectivos, aleatorizados y con suficiente número de enfermos. El papel exacto de los antiagregantes plaquetarios y de los anticoagulantes orales en los accidentes vasculares cerebrales trombóticos en pacientes con SAF no ha sido completamente aclarado.

Existe evidencia fuerte de que el tratamiento de elección en accidentes isquémicos cerebrales de origen cardioembólico, debidos a fibrilación auricular, valvulopatías reumáticas, endocarditis verrugosa o por la existencia de trombos intracardíacos es la anticoagulación con warfarina o acenocumarol. No existe una clara ventaja de los anticoagulantes sobre la aspirina en el tratamiento de los accidentes isquémicos cerebrales debidos a placas de ateroma en las arterias intracraneales, a foramen oval persistente o en pacientes con niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos determinados en una sola ocasión, en el momento del ictus. En pacientes con estenosis carotídea importante (70%-99%) ipsilateral al infarto cerebral el tratamiento de elección es la endarterectomía.

La aspirina combinada con una formulación de dipiridamol de larga duración podría ser más eficaz que la aspirina sola en la prevención del ictus cerebral recurrente en la población general, sin incrementar el riesgo de hemorragia. Aspirina y clopidogrel tienen eficacia similar en prevenir las recurrencias de ictus isquémicos. La combinación de aspirina y clopidogrel no es más eficaz que clopidogrel solo, pero sí que incrementa el riesgo de sangrado. Tratamientos combinados de aspirina y anticoagulantes orales tampoco muestran beneficios adicionales en la prevención del ictus cerebral isquémico, sin embargo incrementan el riesgo hemorrágico. No hay datos suficientes para conocer el posible papel sinérgico del tratamiento a largo plazo con antihipertensivos y estatinas, asociadas a los anticoagulantes o antiagregantes, pero podemos intuir que debe ser positivo. Las dietas ricas en frutas, verduras y pescado, así como la actividad física regular, también han demostrado su eficacia en la prevención de ictus isquémicos y hemorrágicos en la población general[41].

Sin embargo, no se conoce el tratamiento óptimo para pacientes con ictus isquémico y SAF. La aspirina y la warfarina parecen ser equivalentes en la prevención secundaria del ictus isquémico en pacientes con AAF detectados al tiempo del ictus. Esto queda reflejado en el estudio WARSS (Warfarin vs Aspirin Recurrent Stroke Study), un ensayo clínico prospectivo, randomizado, doble ciego y multicéntrico, realizado en Estados Unidos desde Junio de 1.993 hasta Junio de 2.000, en el cual 2.206 pacientes con ictus isquémico fueron aleatorizados a recibir warfarina (INR 1,4 a 2,8) o aspirina (325 mg/día) dentro del primer mes del ictus y fueron tratados durante dos años. Los pacientes en los que se sospechaba una alteración cardíaca embolígena (por ejemplo, fibrilación auricular) fueron excluidos del estudio.

Un estudio prospectivo de cohortes (Estudio APASS: Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) dentro del ensayo WARSS, evaluó a 1.770 pacientes que aceptaron entrar en el segundo estudio y que tenían muestras de sangre basales, que

Tabla 7: ***Propuesta de tratamiento empírico de las manifestaciones cerebrales del SAF***

Podría ensayarse aspirina inicialmente	• Epilepsia • Migraña resistente a tratamiento sintomático
Anticoagulación oral inicialmente	• Infarto cerebral • Accidente isquémico transitorio • Amaurosis fugaz • Demencia multiinfarto progresiva • Embolismo arterial • Trombosis senos venosos • Mielitis transversa • Corea • Esclerosis múltiple-like • Casos resistentes o progresivos a pesar de la utilización de aspirina

fueron analizadas en los primeros 90 días de randomización. De ellos, 720 (41%) tenían AAF elevados (aCL, AL o ambos) en la línea de base. Sin embargo, los AAF no fueron determinados por segunda vez para ver si la positividad era persistente y de una significación patogénica. Por ello, no se conoce cuantos pacientes cumplían verdaderamente criterios de SAF, para lo cual se requiere que los AAF estén presentes en títulos medios o altos, al menos en dos ocasiones separadas entre sí por 12 o más semanas. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares evaluados según la medida de desenlace primaria (un índice combinado de muertes de cualquier causa, ictus isquémicos recurrentes, ataques isquémicos transitorios, infartos de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, embolismo arterial visceral o embolismo arterial periférico) en ninguno de los grupos estudiados. El riesgo en el grupo de pacientes con AAF positivos en tratamiento con warfarina fue del 26.2%, en los tratados con warfarina, con AAF negativos, del 26.2 %, en los pacientes con AAF positivos tratados con aspirina, 22.2 % y en los que tenía AAF negativos, tratados con aspirina, 21.8 %[42].

Este estudio adolece de algunos defectos metodológicos (exclusión de los casos más graves de ictus recurrentes y de los de origen cardioembólico, realización de una sola determinación de AAF, lo cual no define la existencia de SAF y la comparación de aspirina con anticoagulación de moderada intensidad, pero no de alta intensidad), por lo cual es difícil extraer unas conclusiones definitivas del mismo.

Con todos estos datos y sabiendo que no existen evidencias sólidas del tratamiento en casos de manifestaciones cerebrales del SAF, las opciones empíricas de que dispondríamos en la actualidad, según las situaciones concretas y las necesidades, podrían ser la utilización de aspirina, clopidogrel o, preferentemente, la anticoagulación oral (tabla 7) [41]. El tratamiento trombolítico y la endarterectomía carotídea quedarían sujetos a las indicaciones actuales para la población general.

La anticoagulación también ha sido considerada por algunos autores para el tratamiento de pacientes con SAF y signos de esclerosis múltiple-like atípica[43].

El tratamiento de la corea no está estandarizado, pero se ha postulado el uso de corticoides, metotrexato[44], neurolépticos tipo haloperidol, carbamacepina[45], AAS y anticoagulación, de manera aislada o en combinaciones. Si el factor desencadenante fuesen los anticonceptivos, éstos deberían ser suspendidos.

La mielitis transversa debe ser tratada con anticoagulación, asociada con corticoides y pulsos intravenosos de ciclofosfamida. Casos aislados de neuropatía óptica aguda asociada con mielitis transversa han sido tratados con anticoagulación y corticoides[46].

Manifestaciones renales

El tratamiento con antihipertensivos, anticoagulación y angioplastia transluminal, en casos de estenosis de la arteria renal, tiene éxito si el problema se trata en un estadío temprano. En casos aislados de SAF primario con afectación renal, además del tratamiento empírico con aspirina, anticoagulación y antihipertensivos, también se han usado con éxito inmunosupresores[47]. El tratamiento de la trombosis de las venas renales es la anticoagulación. Si se realiza un trasplante renal es necesario anticoagular al paciente adecuadamente desde un tiempo antes de realizar el procedimento quirúrgico y, probablemente, a perpetuidad, ya que de lo contrario la trombosis del riñón trasplantado es muy frecuente[48].

Manifestaciones pulmonares

Los casos de tromboembolismo se deben tratar con anticoagulación indefinidamente o con fibrinolisis local o sistémica cuando esté indicada, seguida de anticoagulación. También se emplean filtros tipo paraguas en la cava inferior en casos de tromboembolismos de repetición y tromboendarterectomías en situaciones graves puntuales.

La hipertensión pulmonar se tratará con anticoagulación intensa, oxígeno, vasodilatadores orales, bosentan, epoprostenol u otros vasodilatadores intravenosos y, en situaciones avanzadas, con septostomía auricular, trasplante pulmonar o trasplante corazón-pulmón. Estos casos puntuales, obviamente, deben ser transferidos a centros con experiencia en este tipo de tratamientos.

Las hemorragias alveolares difusas deben ser tratadas con corticoides orales o en pulsos intravenosos según su gravedad. En ocasiones también requerirán el empleo de pulsos de ciclofosfamida, plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas como en el LES. Una vez cede la hemorragia se debe reintroducir la terapia anticoagulante.

Manifestaciones oftalmológicas

Los casos más graves de afectación ocular son tratados con anticoagulación oral (INR entre 2,5 y 3), AAS en dosis antiagregantes (100 mg/día), pentoxifilina y, cuando es requerido, con fotocoagulación. En ciertas formas graves de retinopatía hemorrágica la anticoagulación podría estar contraindicada.

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones menores se han tratado con antiagregantes (aspirina, trifusal, ticlopidina o clopidogrel) y pentoxifilina, aunque estos tratamientos no están bien contrastados. Las manifestaciones más graves pueden tratarse con anticoagulación oral, pulsos de esteroides, corticoides orales, pulsos de ciclofosfamida y plasmaféresis.

En casos de grandes ulceraciones y necrosis cutáneas resistentes a estos tratamientos se han empleado de forma ocasional fibrinolíticos, como el activador del plasminógeno tisular recombinante (rTPA) (Alteplasa), utilizado para el tratamiento de infarto agudo de miocardio. En un caso concreto[49] se empleó heparina intravenosa en perfusión contínua, ajustando la dosis hasta conseguir un TTPa de 2 a 3 veces lo normal. La Alteplasa se administró en dosis de 10 mg/día (2,5 mg/hora, durante 4 horas), a lo largo de 14 días. Después se continuó con warfarina (INR entre 3,4 y 4,5) asociada con aspirina (81 mg/día). Los fármacos fibrinolíticos pueden ser de manejo complicado y peligroso, por ello se hace necesario el ingreso del paciente en una UCI.

Estos fármacos pueden provocar hemorragias graves a cualquier nivel, arritmias cardíacas, embolismos de colesterol, anafilaxia e hipotensión. Están contraindicados en casos de alto riesgo de hemorragia, en pacientes anticoagulados con Sintrom, en cuadros hemorrágicos o accidentes vasculares cerebrales recientes, en neoplasias activas, aneurismas cerebrales, hipertensión arterial grave, pancreatitis aguda, pericarditis, endocarditis, hipertensión portal, varices esofágicas, hepatopatías, retinopatía hemorrágica, biopsias, reanimación cardíaca, parto o ulcus gastroduodenal activo recientes.

También se ha empleado el Sildenafil (Viagra®), un inhibidor de la fosfodiesterasa, en casos de úlceras cutáneas resistentes a otros tratamientos[50] y, el trasplante de piel autólogo, en casos de necrosis cutáneas extensas[51].

Pautas terapéuticas utilizadas en obstetricia

El tratamiento de las embarazadas con SAF va dirigido en la doble dirección de evitar la muerte embriofetal y los fenómenos trombóticos maternos. Sin embargo, no todas las pacientes con SAF tienen el mismo riesgo de sufrir ambos tipos de complicaciones, por lo que la elección del tratamiento debe basarse sobre todo en las manifestaciones clínicas previas.

Los dos principales fármacos utilizados en estas pacientes son el AAS, a dosis de 75-100 mg/día, y la heparina, pero las pautas definitivas de tratamiento aún no se han establecido. Cada grupo de investigadores aplica sus propias estrategias terapéuticas de acuerdo con su experiencia personal y los escasos estudios existentes.

La prednisona no juega ningún papel en el tratamiento del SAF como tal, ya que su uso se asocia a mayores tasas de prematuridad, hipertensión y diabetes. Por tanto, debe reservarse para las manifestaciones de actividad lúpica en las pacientes con SAF secundario[52].

Las heparinas no cruzan la barrera placentaria, no existe evidencia de que sean teratogénicas o de que produzcan hemorragias fetales; tampoco se segregan en la leche materna y por tanto pueden ser usadas durante la lactancia. El uso prolongado de heparina no fraccionada puede ocasionar reacciones alérgicas, trombocitopenia y osteoporosis, con una incidencia de fracturas del 2%. Las HBPM, sobre todo dalteparina y enoxaparina, las más usadas durante el embarazo, tienen un mejor perfil de tolerancia y seguridad, con menor incidencia de trombocitopenia y de osteoporosis, a lo que hay que sumar la comodidad de dosificación.

Los cumarínicos cruzan la barrera placentaria y son teratogénicos. La embriopatía por dichos fármacos ocurre en el 5% de casos expuestos entre la sexta y novena semanas de gestación. Consiste en hipoplasia mediofacial, calcificación condral epifisaria punteada, escoliosis, acortamiento proximal de las extremidades y de las falanges. Además, pueden producir hemorragias maternas y fetales graves, disfunción neurológica en el niño y disminución del nivel intelectual en la edad escolar. Por todo ello, deben ser evitados durante el embarazo, sobre todo durante el primer y tercer trimestre. No se segregan en la leche materna y, por tanto, son seguros durante la lactancia.

Todo embarazo en una mujer que sufra SAF debe ser considerado de alto riesgo y, por tanto, debe ser controlado como tal en un servicio de obstetricia con experiencia en dicha patología. El manejo de estas situaciones clínicas debe ser multidisciplinario, participando en su control el reumatólogo o internista, el ginecólogo y el hematólogo.

Primigesta asintomática
con AAF/gestante con AAF y embarazos
previos normales sin historia de trombosis

Se puede administrar AAS (100 mg/día/vo) desde el momento en que la mujer decide quedarse embarazada (preferentemente desde al menos un mes antes)[53] o lo más precozmente posible en el embarazo y a lo largo de todo el período de gestación o al menos hasta la semana 34. El tratamiento profiláctico debe mantenerse tras el parto hasta pasadas las primeras 4-6 semanas del puerperio. Algunos autores recomiendan mantenerla de por vida, ya que existen indicios de que podría evitar eventos trombóticos futuros[29]. No existe evidencia científica clara que avale estas actuaciones, pero es la actitud recomendada por la mayoría de los autores dada su baja toxicidad. La abstención terapéutica es otra opción posible.

Gestante con AAF y trombosis previas

Se debe interrumpir la administración de dicumarínicos en cuanto se conozca el embarazo (o preferentemente antes del embarazo) y, siempre, antes de la sexta semana de éste, ya que su efecto teratogénico es máximo entre la sexta y undécima semana de gestación. Se puede sustituir por AAS (100 mg/día) junto a HBPM en dosis anticoagulantes terapéuticas (dalteparina 50-100 UI /kg/ 12 horas o enoxaparina 0,5-1 mg / Kg / 12 horas). El AAS se mantendrá al menos hasta la semana 34 y la HBPM hasta 4 ó 6 semanas después del parto. Algunos autores aconsejan optimizar las dosis de heparina durante el embarazo a través del TTPa o de la actividad anti-fator Xa, aunque esto no es necesario de forma rutinaria.

El período libre de heparina en el parto debe reducirse al mínimo. En cualquier caso, se aconseja un intervalo de 10-12 horas desde la última dosis de HBPM, si se trata de dosis profilácticas, para la realización de anestesia epidural para el parto, y reiniciar el tratamiento al cabo de 6-8 horas de haber retirado el catéter. En el caso de que la paciente reciba dosis totales de HBPM, se aconseja suspender el tratamiento 24 horas antes del parto.

Si se estima que el riesgo retrombótico es muy elevado se aconseja pasar a heparina no fraccionada i.v. 24-48 horas previamente al parto y realizar controles de TTPa para valorar la eliminación de la heparina y, si fuera necesario, administrar sulfato de protamina (SP).

En caso de que el parto se presentara de forma imprevista o se precisara cesárea de urgencia en pacientes que reciban dosis totales de HBPM, se aconseja administrar el SP en perfusión durante 15 minutos, si la HBPM se administró en las últimas 12 horas, teniendo en cuenta que 1 mg de SP neutraliza 100 U anti-Xa.

Posteriormente, se valorará la conveniencia de proseguir con HBPM o con acenocumarol ya que ambos permiten la lactancia materna.

Las inmunoglobulinas endovenosas no parecen añadir eficacia a la asociación anterior, por lo tanto sólo se emplean en casos resistentes a la terapéutica estándar.

Las pacientes con historia de ictus que presenten manifestaciones neurológicas isquémicas pese al tratamiento con HBPM a dosis máximas (dalteparina 5.000 UI dos veces al día) pueden precisar de la reintroducción de los dicumarínicos en el segundo trimestre. En estos casos se plantea un INR diana de 2,5 y debe monitorizarse el nivel de anticoagulación cada semana, debido al riesgo de hemorragia cerebral en el feto[52].

Todas las pacientes tratadas a largo plazo con heparina deben recibir diariamente 1.000 mg de calcio y 400 U de vitamina D3 para prevenir la pérdida de masa ósea[52].

Gestante con AAF y patología
obstétrica asociada pero sin historia de trombosis

Se puede administrar AAS (100 mg/día/vo) desde el momento en que la mujer decide quedarse embarazada (muy importante que lo haga desde al menos un mes antes), a lo largo de todo el

embarazo hasta la semana 34-35, para evitar problemas hemorrágicos en el parto. Con esta pauta, investigadores del Hospital Clínico de Barcelona obtienen resultados exitosos en el 88% de los embarazos. Sólo en caso de fracaso previo del AAS asocian HBPM.

Las pautas más habituales asocian desde el inicio AAS y HBPM a dosis profilácticas (dalteparina 5000 UI/día/subcutáneas, en caso de abortos tempranos y 5000 UI/12 horas, en caso de muertes fetales tardías. La enoxaparina se emplea en dosis de 30- 40 mg / día en el primer supuesto y de 40-60 mg / día en el segundo). Algunos autores recomiendan las dosis bajas hasta la semana 16-20 de embarazo y las duplican a partir de ese momento[52]. En casos de historia aislada de abortos tempranos algunos expertos añaden la HBPM sólo durante las 13 primeras semanas del embarazo[52].

Empson et al realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados sobre mujeres con AAF y abortos o muertes fetales recurrentes publicados hasta 1999[54]. Fueron evaluados diez ensayos que incluían 627 mujeres: Tres trabajos realizados con tratamiento aislado de AAS en dosis bajas no mostraron eficacia significativa (en ellos el AAS no se administró en las semanas previas al embarazo); la asociación de heparina con AAS resultó más eficaz que la aspirina sola; la asociación de prednisona con AAS no resultó eficaz y además aumentaba de forma significativa los casos de prematuridad (Grado de evidencia Ia).

Fracaso terapéutico con los regímenes anteriores
Si en el embarazo previo la paciente recibió solamente AAS, se ha de añadir HBPM.

Si persiste el fracaso terapéutico, se pueden añadir inmunoglubulinas endovenosas a dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos. Este tratamiento se puede repetir mensualmente a lo largo del embarazo[27].

El tratamiento con inmunoglobulinas ha sido evaluado en un ensayo piloto multicéntrico, controlado frente a placebo, que incluía 16 mujeres con AAF positivos, con o sin historia de abortos o muertes fetales recurrentes, y/o eventos trombóticos. Todas ellas recibían heparina y AAS y eran randomizadas a recibir, además, placebo o cursos mensuales de inmunoglobulinas endovenosas hasta la semana 36 de gestación. No se observó ninguna eficacia adicional significativa del régimen con inmunoglobulinas[55]. Sí que hubo una tendencia positiva a favor de las inmunoglobulinas (no significativa) en cuanto a número de casos con retraso del crecimiento fetal y en cuanto al requerimiento de ingresos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Así pues, en la actualidad este tipo de tratamiento debe ser considerado empíricamente sólo para las mujeres que no pueden recibir heparina y AAS, o en aquellas en las cuales éste haya fracasado.

Algunos casos aislados, resistentes al tratamiento y de muy alto riesgo, han sido tratados con plasmaféresis, anticoagulación e inmunoglobulinas intravenosas[56].

Tratamiento de la trombocitopenia[57]
Debido a que comparte ciertas características clínicas con la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y a que no existen estudios amplios de pacientes con SAF y trombocitopenia, se aceptan pautas terapéuticas similares a las empleadas en la PTI. En cualquier caso, no existe una estandarización universalmente aceptada en cuanto a tratamiento y, por tanto, las pautas que a continuación se exponen sólo son orientativas y siempre quedarán supeditadas a las decisiones de un hematólogo experimentado en esta patología.

Menos de 20.000 Plaquetas / mm^3
(con sangrado severo y grave riesgo vital)
a) Hospitalización.
b) Transfusión de plaquetas.
c) Pulsos de metilprednisolona: 1 g / día, 3 días consecutivos (iniciados el primer día).
d) Inmunoglobulinas: 0,4 gr / kg / día, cinco días consecutivos (iniciada el primer día).
e) Prednisona oral o iv: 2 mg / Kg / día (iniciada al cuarto día).
f) Rituximab 375 mg /m^2 /semanales, durante cuatro semanas.
g) Esplenectomía: Si no responde en breve plazo a los tratamientos previos[58]. La esplenectomía puede llegar a requerirse con urgencia en casos de hemorragias muy severas. En casos menos severos se pueden esperar varias semanas antes de tomar la decisión quirúrgica.

Menos de 20.000 Plaquetas / mm^3
(sin sangrado severo)
a) Similar al anterior (puntos A, C, D, E y F).
b) Considerar tratamiento con azatioprina, danazol, ciclofosfamida oral o IV o ciclosporina A si no responde en 2 - 4 semanas a los tratamientos anteriores.
c) Esplenectomía: Generalmente se reserva para casos refractarios[58].

Entre 20.000 y 50.000 Plaquetas / mm^3
Asintomáticos
a) Se puede elegir la observación sin tratamiento farmacológico.
b) Se puede elegir administrar prednisona a dosis de 1-2 mg / Kg / día.
c) Inmunoglobulinas IV (casos entre 20.000 y 30.000 plaquetas que no respondan a la prednisona).
d) Considerar rituximab o inmunosupresores en casos concretos que no respondan a lo anterior o cuando la trombocitopenia recidive al disminuir los corticoides. En algunos casos podrían administrarse estos fármacos antes de las inmunoglobulinas.

Entre 20.000 y 50.000 Plaquetas / mm^3
con Púrpura menor
a) Como en los puntos B , C y D del apartado anterior.

Entre 20.000 y 50.000 Plaquetas / mm^3
con sangrado vaginal o de mucosas,
no considerado como grave:
a) Hospitalización.
b) Prednisona oral o metilprednisolona IV.
c) Inmunoglobulinas IV, rituximab, inmunosupresores o danazol.

Pacientes con más de 50.000
Plaquetas / mm^3, Asintomáticos
a) Observación.

Considerar inmunosupresores
o danazol en los siguientes casos
a) Si con dosis adecuadas de prednisona las plaquetas se mantienen por debajo de 30.000 / mm^3.
b) Si la enfermedad de base (por ejemplo LES) requiere el uso de inmunosupresores.
c) Fracaso de la esplenectomía.

Preparación del paciente para Esplenectomia
a) Transfusión de plaquetas, si éstas son inferiores a 10.000 / mm^3.
b) Metilprednisolona: 1-2 mg / Kg / día, IV (si plaquetas < 50.000 / mm^3).
c) Inmunoglobulinas IV (si plaquetas < 50.000 / mm^3).

Pautas de utilización de fármacos
a) Prednisona: 1-2 mg / Kg / día, inicialmente.
b) Pulsos de metilprednisolona: 1 gr. IV / día, tres días consecutivos.
c) Inmunoglobulinas: 0,4 gr / Kg / día, durante 5 días consecutivos.
d) Danazol (Danatrol® cápsulas de 200 mg): Iniciar con 200 mg / 8 horas, que podrá incrementarse hasta un total de 1.200 mg / día si no hubiese respuesta en varias semanas. Monitorizar función hepática.
e) Azatioprina (Imurel® cap 50 mg): 2-2,5 mg / Kg / día.
f) Ciclofosfamida en pulsos IV (Genoxal®): 0,5-0,75 gr. / m^2 / mensuales.
g) Ciclosporina A (Sandimmun Neoral® cápsulas de 25, 50 y 100 mg): 3-5 mg / Kg / día.
h) Rituximab: 375 mg / m^2 / semanales, durante 4 semanas[59]. Se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento cada 3 meses, en casos aislados de LES y SAF resistente a otros tratamientos[60, 61].

Otros Tratamientos
a) AAS: 100 mg/día/vo.
b) Cloroquina: 250 mg/día/vo.
c) Hidroxicloroquina: 400 mg/día/vo.
d) Dexametasona: 40 mg/día/iv durante 4 días consecutivos cada 4 semanas.
e) Vincristina: 1 mg/iv cada semana durante 4 semanas.
f) Micofenolato mofetilo: 1,5-2 gr. / día.
g) Recambio plasmático.
h) Radioterapia esplénica.
i) Embolización parcial esplénica.

CUIDADOS PERIOPERATORIOS EN LOS PACIENTES CON SAF

El perioperatorio de pacientes con SAF es un momento crucial en el que pueden desencadenarse frecuentes complicaciones, sobre todo de tipo trombótico[62, 63]. Así, se ha descrito la aparición de embolismo pulmonar, oclusiones arteriales o venosas de diferente localización, necrosis cutánea extensa, hemorragia suprarrenal con insuficiencia suprarrenal primaria, trombosis del injerto vascular, trombosis de un riñón, hígado o corazón trasplantado y SAF catastrófico. La trombocitopenia y las hemorragias secundarias al tratamiento anticoagulante también constituyen complicaciones importantes. Ello hace necesario un control estricto de la anticoagulación en el período pre, intra y postquirúrgico. Algunos autores recomiendan la monitorización del tratamiento con heparina intraoperatorio, durante la cirugía cardíaca, mediante la medida de los niveles anti-factor Xa y el tiempo de coagulación activado. En algunos casos de trasplante de órganos sólidos se ha recurrido con éxito a disminuir los niveles de AAF mediante plasmaféresis e inmunosupresores, además de las medidas de anticoagulación oportunas.

PRONÓSTICO

El SAF primario o asociado es un cuadro de mal pronóstico con alta morbilidad y mortalidad. El pronóstico vendrá determinado por la localización de las trombosis y por las manifestaciones clínicas que presente el paciente. El síndrome catastrófico es la forma de evolución más grave, con una mortalidad aproximada del 50%. Sin tratamiento anticoagulante adecuado las trombosis recurren en el 70% de los casos.

Se han descrito como signos de mal pronóstico la hipertensión pulmonar, la afectación neurológica, miocárdica, renal, o de más de dos órganos simultáneamente, la gangrena de extremidades, el SAF catastrófico, la coagulación intravascular diseminada (CID), la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la presentación de más de un episodio clínico y la presencia de anticuerpos anti-ß2GPI. El síndrome de distrés respiratorio del adulto ocurre en más del 20% de los casos de SAF catastrófico y también conlleva un mal pronóstico[64]. La aparición de CID en el contexto del SAF también es considerada de mal pronóstico y debe inducir al clínico a pensar en la posibilidad de un SAF catastrófico[65].

Los pacientes con un primer episodio de AHA y anticuerpos anti-ß2GPI es frecuente que tengan un segundo episodio en el plazo aproximado de un año. Por el contrario, las mujeres con abortos recurrentes y anticuerpos anti-ß2GPI negativos, pueden tardar más de una década en sufrir un segundo episodio clínico.

La presencia de livedo reticularis se ha asociado con trombosis arteriales, alteraciones cardíacas y del sistema nervioso central[66].

Las alteraciones valvulares cardíacas tienden a permanecer estabilizadas en dos tercios de los pacientes, mientras que progresan en el tercio restante, sobre todo en sujetos con títulos altos de AAC de tipo IgG[67]

La evolución del SAF primario a LES o lupus-like es inusual, incluso en seguimientos a largo plazo. La presencia de un test de Coombs positivo podría ser un dato orientador sobre la posibilidad de dicha evolución[68].

En un estudio de seguimiento a 10 años de 39 pacientes con SAF primario, realizado en el hospital de Cirugía Especial de New York, observaron que al final del mismo, 15 pacientes (38,4%) sufrían un daño orgánico grave en forma de hemiparesia por ictus isquémicos cerebrales (n=8), demencia (n=3), tetraplejia (n=1), cardiomiopatía dilatada/infarto de miocardio (n=1), infarto pulmonar masivo (n=1) e insuficiencia renal terminal (n=1). La capacidad funcional del 20% de los pacientes se veía muy afectada por disfunción cognitiva (n=3), disnea grado IV (n=2), afasia (n=2) y síndrome de enclaustramiento (n=1). Los autores del trabajo concluyen que el SAF tiene un mal pronóstico a largo plazo, sufriendo más de un tercio de los pacientes daño orgánico severo y un quinto de los mismos incapacidad funcional importante[69].

El SAF tiene un impacto negativo sobre la evolución y supervivencia de los pacientes con LES y sobre los resultados de trasplantes de órganos sólidos (riñón, pulmón y corazón). El LES, a su vez, es un factor de mal pronóstico en pacientes con SAF catastrófico[70].

BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta MA. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. Springer-Verlag London, Berlin, Heidelberg. 2nd printing 2002.
2. Khamashta MA. Editor invitado. Síndrome antifosfolípido (de Hughes). Rheumatic Disease Clinics of North America. (Edición española). Panamericana. 2001, número 3.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4: :295-306
5. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and inmunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019-1027.
6. Piette JC, Weschler B, Frances C, et al. Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1993; 20: 1802-1804.
7. Branch DW, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management, and controversies. Obstet Gynecol 2003; 101: 1333-1344.
8. Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 1997; 56: 194-196.
9. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheumatology (Oxford). 2003; 42: 200-213.
10. Hughes GR. Migraine, memory loss, and "multiple sclerosis". Neurological features of the antiphospholipid syndrome. Postgrad Med J. 2003; 79: 81-83.

11. Cuadrado MJ, Khamashta MA, Ballesteros A, et al. Can neurologic manifestations of Hughes (antiphospholipid) syndrome be distinguished from multiple sclerosis ? Analysis of 27 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 57-68.
12. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and inmunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. Medicine (Baltimore). 1997; 76: 203-212.
13. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, Harris EN. "Black swan in the kidney": renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. Kidney Int 2002; 62: 733-744.
14. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2002; 61: 195-198.
15. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid síndrome. Am Heart J 1999; 137: 973-978.
16. Esteban E, Blanes A, Moreno MT, et al. Mixoma auricular derecho en paciente con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Rev Esp Cardiol 2002; 55: 999-1002.
17. Miserocchi E, Baltatzis S, Foster CS. Ocular features associated with anticardiolipin antibodies: a descriptive study. Am J Ophthalmol 2001; 131: 451-456.
18. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 149-168.
19. Espinosa G, Santos E, Cervera R, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 106-118.
20. Espinosa G, Font J, García-Pagán JC, et al. Budd-Chiari secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 345-354.
21. Morla RM, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies: report of two cases and review of the literature. Lupus 1999; 8: 160-163.
22. Naarendorp M, Spiera H. Suden sensorioneural hearing loss in patients with systemic lupus erytematosus, lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1999; 26: 2065.
23. Armentia A, Barber D, Lombardero M, et al. Anaphylaxis associated with antiphospholipid syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 87: 54-59.
24. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 355-377.
25. Erkan D, Asherson RA, Esponosa G, et al. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. Ann Rheum Dis 2003; 62: 530-533.
26. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. Arthritis Rheum 2000; 43: 1891-6.
27. Font J, Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Jiménez S, Ingelmo M. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Menarini. MRA ediciones. 2004.
28. Lochshim MD. Antiphospholipid antibody syndrome. En: Kelley´s textbook of rheumatology. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS editors. Sixth Edition. Saunders. Philadelphia. 2001.
29. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum 2001; 44: 1466-1467.
30. Ginburg KS, Liang MH, Newcomer L, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous trombosis. Ann Intern Med 1992; 117: 997-1002.
31. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum 2007; 56: 2382-91.
32. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of trombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 993-997.
33. Cuadrado MJ. Treatment and monitoring of patients with antiphospholipid antibodies and thrombotic history (Hughes syndrome). Curr Rheumatol Rep. 2002; 4: 392-398.
34. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349: 1133-1138.
35. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005; 3: 848-53.
36. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hunt BJ, et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. Arch Intern Med 2002; 162: 1164-1169.

37. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus 2003; 12: 530-534.
38. Burcoglu-O´Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endotelial cell modulator. J Rheumatol 2002; 29: 2006-2011.
39. Nagappan R, Lodge RS. Acute autoimmune cardiomyopathy in primary antiphospholipid antibody syndrome. Anaesth Intensive Care 2002; 30: 226-229.
40. Fain O, Mathieu E, Seror O, et al. Aortitis: A new manifestation of primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology 1995; 34: 686-687.
41. Castellano-Cuesta JA, Pérez-Torres A, Sánchez-Roi R y López-Chuliá F. Evidencias en el síndrome antifosfolípido en pacientes alérgicos a la aspirina. Rev Sociedad Valenciana Reumatología 2006; 2; 1: 27-30.
42. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA 2004; 291 (5): 576-84.
43. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Warfarin for multiple sclerosis ? QJM 2000; 93: 497-499.
44. Paus S, Potzsch B, Risse JH, et al. Chorea and antiphospholipid antibodies : treatment with methotrexate. Neurology 2001; 56: 137-138.
45. Harel L, Zecharia A, Straussberg R, et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. Pediatr Neurol 2000; 23: 147-151.
46. Aziz A, Conway MD, Robertson HJ, et al. Acute optic neuropathy and transverse myelopathy in patients with antiphospholipid antibody syndrome: favorable outcome after treatment with anticoagulants and glucocorticoids. Lupus 2000; 9: 307-310.
47. Korkmaz C, Kabukcuoglu S, Isiksoy S, Yalcin AU. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome and its response to immunosuppressive therapy. Lupus 2003; 12: 760-765.
48. Vaidya S, Sellers R, Kimball P, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. Transplantation 2000; 69: 1348-52.
49. Srinivasan SK, Pittelkow MR, Cooper LT Jr. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of cutaneous infarctions in antiphospholipid antibody syndrome: a case report. Angiology 2001; 52: 635-639.
50. Gertner E. Treatment with sildenafil for the healing of refractory skin ulcerations in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2003; 12: 133-135.
51. Fiehn C, Breitbart A, Germann G. Autologous skin transplantation for widespread cutaneous necrosis in secondary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60: 908-910.
52. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y embarazo. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2.000; 1: 332-341.
53. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factor associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. Am J Reprod Immunol 2001; 46:274-279.
54. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutical trials. Obstet Gynecol 2002; 99: 135-144.
55. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182: 122-127.
56. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and review of the literature. Autoimmun Rev 2007; 6: 196-202.
57. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. www.hematology.org/education/idiopathic.cfm
58. Font J, Jimenez S, Cervera R, et al. Splenectomy for refractory Evans¨syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. Ann Rheum Dis 2000; 59: 920-3.
59. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1340-6.
60. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, Ehresmann S, Liebman HA. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 2006; 33(2): 355-7.
61. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Aguirre C. Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome. Haematologica. 2004 Sep; 89(9):ECR34
62. Hogan WJ, McBane RD, Santrach PJ, et al. Antiphospholipid syndrome and perioperative hemostatic management of cardiac valvular surgery. Mayo Clin Proc 2000; 75: 971-976.
63. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for special surgery

experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol 2002; 29: 843-849.
64. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, Cervera R, Claver G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Ingelmo M; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 81-6.
65. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 943-6.
66. Toubi E, Krause I, Fraser A, Lev S, Stojanovich L, Rovensky J, Blank M, Shoenfeld Y. Livedo reticularis is a marker for predicting multi-system thrombosis in antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23: 499-504.
67. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F, Rossi E, Doria A. Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome. Am J Cardiol. 2005; 96: 574-9.
68. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? Medicine (Baltimore) 2005; 84: 225-30.
69. Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years. J Rheumatol 2000; 27: 2817-2821.
70. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. J Rheumatol. 2007; 34: 346-52.

Síndrome de Sjögren Primario

C. Fernández Carballido[1], J. Rosas Gómez de Salazar[2], G. Santos Soler[2], V. Jovaní Casano[1], R. Martín Doménech[2], I. Ibero Díaz[1], J. Román Ivorra[3], M. Ramos Casals[4].
[1]Sección Reumatología. Hospital General de Elda. Alicante, [2]Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante, [3]Sección Reumatología. Hospital Dr. Peset. Valencia, [4]Servicio Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona.

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida. Se caracteriza por la sequedad de mucosas, principalmente bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia), aunque con frecuencia puede producir síntomas por sequedad nasal, cutánea o vaginal[1]. También se denomina epitelitis autoinmune, por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas diana de la respuesta inflamatoria provocada por la infiltración linfoplasmocitaria, presencia de autoanticuerpos y mediadores de la inflamación.

Aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad suele quedar localizada en las glándulas exocrinas (lo que denominaremos genéricamente manifestaciones glandulares), por su carácter sistémico, puede afectar diversos órganos o sistemas[1, 2], ya sea articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso u otros, así como glándulas no-exocrinas (por ejemplo, tiroides); éstas últimas, consideradas en conjunto se denominan genéricamente manifestaciones extraglandulares o no-exocrinas.

Se considera SS primario (SSP) si éste aparece de forma aislada y secundario si se presenta asociado a otra enfermedad autoinmune, como el LES o la artritis reumatoide. En este capítulo, y salvo especificación en contra, describiremos fundamentalmente las manifestaciones del SS Primario.

EPIDEMIOLOGÍA

El SS es de distribución universal, aparece más frecuentemente entre los 40 y 60 años, con un claro predominio femenino (9:1). La frecuencia de la enfermedad en la población general no se conoce con exactitud. La prevalencia varía entre 0.5-4% de la población adulta, según los criterios diagnósticos utilizados[3, 4]. La incidencia anual se estima en 4 casos por cada 100.000, aunque aumenta con la edad, hasta 20 casos por 100.000 en población mayor de 65 años.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce su causa, aunque se acepta que es multifactorial. Es probable que la interacción de diversos factores (genéticos, hormonales, inmunológicos), que condicionan una determinada susceptibilidad individual, junto con factores externos, posiblemente infecciones virales, influyan en su aparición y mantenimiento.

Infecciones virales

La infección viral podría producir una alteración inicial de la regulación de la respuesta inmune que, en un individuo predispuesto, podría dar lugar al desarrollo y cronificación de las alteraciones inmunes propias del SS.

Los virus implicados en la etiopatogenia del SS son: Herpesvirus (VEB, CMV, VHH-6, VHH-8), Retrovirus (HTLV-I, VIH), Flavivirus (VHC, VHG), parvovirus B19 y Adenovirus. Tienen en común un marcado tropismo por las glándulas exocrinas, la capacidad para infectar diversas líneas celulares, tanto epiteliales como linfoides y presentan mecanismos que eluden constantemente el sistema inmunitario, provocando así un estado de cronicidad de la infección viral[5].

Se han acumulado evidencias serológicas, moleculares y experimentales que apuntan a los virus como los principales factores etiopatogénicos en enfermedades autoinmunes. En el caso del SS, hallazgos histopatológicos e inmunológicos apoyarían esta hipótesis:

Por un lado, la latencia de numerosos virus sialotropos en las glándulas salivales. Por otro, se han detectado anticuerpos contra antígenos virales (VEB, CMV, HTLV-I, VIH, VHC y Parvovirus B19) en pacientes con SS así como genoma de algunos virus en el tejido salival (VEB, HTLV-I, VHC). Algunos virus (HTLV-I, VIH, VHC) pueden producir un síndrome seco e incluso infiltrado linfocitario de las glándulas salivares y lesiones similares a las que produce el SS[6-8]. Se han encontrado lesiones similares al SS en glándulas salivares y lagrimales de ratones transgénicos y se han des-

arrollado modelos murinos experimentales de SS inducidos por infección por CMV murinos.

Asimismo, la existencia de una inapropiada expresión de HLA-D/DR en las células epiteliales de las glándulas en ausencia de células T infiltrantes o de IFN-gamma, hace suponer la participación de un agente exógeno, como los virus, que module la expresión genética en esas células. La activación policlonal de los linfocitos B y su capacidad para la secreción de citoquinas y proliferación in vitro, es consistente con la activación inducida por virus de estas células[9].

Por otro lado, uno de los principales autoantígenos en el SS (La/SSB) muestra importante similitud molecular con diversos retrovirus y se sabe que la infección viral induce la expresión y migración de dicho antígeno del núcleo a la superficie celular[10]. Además, se ha demostrado la expresión del oncogén m-myc en las glándulas salivares.

Factores predisponentes

Factores hormonales

El SSP es más frecuente en mujeres, especialmente durante la edad fértil. Existen datos que indican que niveles elevados de estrógenos podrían participar en el inicio de enfermedades autoinmunes tanto en hombres como en mujeres. En el LES, existen hallazgos que apoyan esta hipótesis: un aumento en la hidroxilación de los estrógenos; un aumento de la oxidación de los andrógenos en las mujeres y casos de hiperprolactinemia asociados con estos estados hiperestrogénicos, en los que el tratamiento de la hiperprolactinemia mejora las manifestaciones clínicas[11]. Se ha demostrado también la capacidad de los metabolitos estrogénicos para aumentar la diferenciación de las células B y activar las células T.

En mujeres con SSP los hallazgos indican una deficiencia central de los ejes neuroendocrinos adrenal y gonadal. Todo ello, junto con niveles elevados de prolactina, podría facilitar la inmunidad celular en los pacientes con SS.

Factores inmunológicos

La infiltración de las glándulas exocrinas característica de la enfermedad está constituida fundamentalmente por linfocitos T CD4. Sin embargo, es la expansión policlonal de los linfocitos B la responsable de las características serológicas del SSP: hipergammaglobulinemia y detección de anticuerpos. La expansión oligoclonal es probablemente la causa del aumento de riesgo de aparición de linfomas.

La existencia de linfocitos B que expresan el marcador T CD5 tanto en sangre periférica como en glándulas salivares en estos pacientes[12], células con capacidad de secretar una gran cantidad de auto-anticuerpos y con capacidad de expansión oligoclonal en algunas leucemias linfáticas crónicas, hace pensar que éstas células podrían estar implicadas en la predisposición al desarrollo de linfomas que presentan estos enfermos.

La hipergammaglobulinemia se detecta con frecuencia en el SSP. Dichas inmunoglobulinas incluyen un número elevado de autoanticuerpos: FR; ANA, que generalmente presentan un patrón moteado en la inmunofluorescencia; anticuerpos frente a antígenos extraíbles (ENA), como los anti-Ro y anti-La, y anticuerpos órgano-específicos, como los anti-tiroideos y anti-mitocondriales.

La mayoría de los linfocitos T CD4 que infiltran las glándulas salivares liberan citoquinas[13]. Se ha descrito expresión de m-RNA de determinadas citoquinas en las células mononucleares de las glándulas salivares, ya sea proinflamatorias como el TNF-α o la IL-1β u otras implicadas en la regulación linfocitaria como la IL-2 e IL-6, así como expresión disminuida de citoquinas inhibidoras como IFN o TGFβ[14,15]. Además, los pacientes con SSP presentan tendencia a la inversión del cociente CD4/CD8 en sangre periférica[16], una producción disminuida de IL-1 e IL-2 y una expresión aumentada de los marcadores de activación, el receptor de la transferrina, el receptor de la IL-2 y antígenos de clase II, lo que sugiere una activación previa de éstas células, posiblemente desencadenada por infecciones virales.

Factores genéticos

El hecho de que los pacientes con SS, primario o secundario, muestren tendencia a presentar agregación familiar y que sus familiares presenten mayor incidencia de otras conectivopatías y autoanticuerpos, sugiere que factores genéticos pueden tener importancia en la etiopatogenia de la enfermedad[17-19].

Se ha descrito asociación de la enfermedad con diferentes antígenos del HLA, la mayoría con DR3, aunque también con DR2, DRw53 y DR5. También los anticuerpos anti-Ro y anti-La se han asociado con DR3[20] e incluso se ha descrito expresión de antígenos HLA-DR en las células epiteliales salivares de los pacientes con SSP y que los linfocitos presentes en las glándulas salivares producen IFN-γ capaz de estimular la síntesis de HLA-DR, así como la inhibición de dicha síntesis por anticuerpos monoclonales anti-IFN-γ.

Los estudios familiares, indican, sin embargo, la presencia de genes adicionales, autosómico dominantes, no relacionados con el HLA o los genes de las inmunoglobulinas, en la predisposición al SS[21].

HISTOLOGÍA

El SSP se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario, de predominio CD4 en forma de acumulo focal de células mononucleares en diversos órganos glandulares y extraglandulares[22]. En las glándulas salivares es conocido como Sialoadenitis focal.

Se pueden encontrar infiltrados aislados entre los lóbulos, aunque los acinos y ductos alejados de los focos linfocitarios no muestran infiltración relevante alguna. El estroma de la glándula está conservado, lo que lo diferencia del linfoma. Puede observarse acumulo de células mioepiteliales en los ductos salivares que producen la obliteración de los mismos, sin embargo, pueden aparecer en el linfoma y la sarcoidosis. Una gran proporción de las células linfoplasmocitarias infiltrantes contienen IgG e IgA, lo que sugiere un papel activo en la producción de autoanticuerpos. Con la evolución de la enfermedad continúan apareciendo infiltrados sin apenas fibrosis.

Aunque el hallazgo de al menos un focus (definido como un acúmulo de más de 50 linfocitos por 4 mm^2 de tejido glandular salivar) es muy sugestivo de SS[23], no es absolutamente específico puesto que puede observarse también en ancianos sanos o pacientes con otras enfermedades[24,25], si bien no se produce un aumento de infiltración linfocitaria durante el envejecimiento. Dado que en ancianos se puede apreciar la presencia de atrofia del parénquima y fibrosis, en ocasiones con linfocitos aislados dispersos, quizás estos hallazgos debieran constituir una exclusión como criterio diagnóstico. Merece la pena recordar que la Sialoadenitis crónica es un hallazgo frecuente en biopsias de glándulas salivares pero no se asocia con el SS ni con estadios finales del mismo[22]. Sin embargo, si se considera la presencia de colecciones focales o Sialoadenitis Focal Linfocítica la mayoría de los autores consideran que la biopsia es el método más específico para confirmar el diagnóstico de SS.

La biopsia más recomendada y utilizada para el diagnóstico es la de glándulas salivares menores, por su accesibilidad y las relativamente infrecuentes complicaciones de la misma, y se ha convertido en un procedimiento común para identificar la presencia de la Sialoadenitis focal característica.

Habitualmente se realiza la extracción de las glándulas mediante una incisión en la mucosa labial inferior, recomendándose la toma de un mínimo de 4 glándulas[26]. La clave diagnóstica, como se ha comentado, es la presencia de acúmulos focales de linfocitos, a menudo centrales dentro del lóbulo.

Se recomienda la estimación del grado de infiltración, con puntuación del número de focus[23,26], y el cálculo de una puntuación media de las glándulas evaluadas[27] basada en el número de focus, en ausencia de atrofia o fibrosis.

La biopsia forma parte de todos los Criterios de clasificación, constituyendo en algunos un punto imprescindible para la clasificación de un paciente como SSP. En los criterios Europeos[28] y en los de Consenso Americano-Europeo[29] se requiere la objetivación de al menos 1 focus. La presencia de al menos 1 focus ofrece buena relación entre sensibilidad y especificidad (82,4% y 86,2% respectivamente)[30]. Otros métodos como la inmunohistología cuantitativa, o la evaluación de diferentes secciones separadas al menos 200 μM, mejora la especificidad hasta el 94.4%, sin cambios en la sensibilidad.

Entre los factores que podrían predecir un resultado positivo de la biopsia, se ha detectado que el aumento de la concentraciones plasmáticas de IgG > 1482 mg/dl tiene alta especificidad (97%), pero baja sensibilidad (40%)[31].

Algunos estudios han encontrado relación entre el grado de infiltración linfocitaria con la presencia de queratoconjuntivitis y la positividad de los autoanticuerpos[32,33]. Los pacientes con mayor grado de infiltración presentan un inicio de la enfermedad más precoz y mayor número de manifestaciones extraglandulares[34]. En cualquier caso, y en opinión de muchos autores, los hallazgos histopatológicos típicos continúan siendo lo más cercano al patrón oro de todos las pruebas disponibles en la actualidad para el estudio del SS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A) Manifestaciones glandulares exocrinas

En la mayoría de los pacientes, los síntomas de hiposecreción glandular, xerostomía y xeroftalmia, son los más frecuentes, y por tanto la clave para llegar al diagnóstico del SS. Sin embargo, con frecuencia el paciente no refiere síntomas hasta que se le pregunta por ellos.

Afectación de las glándulas salivares

XEROSTOMÍA

Las glándulas salivales producen un volumen normal variable de 500 a 1000 ml diarios. El 90% se segrega en las glándula salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y el 10% restante en las menores (labiales, palatinas, glosopalatinas y linguales). El flujo salival (FS) basal o no estimulado depende principalmente de las glándulas submaxilares, sin embargo, el FS estimulado proviene en gran medida de las glándulas parótidas[35,36].

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la boca. Aunque en sí misma no es una enfermedad puede alterar la calidad de vida, especialmente en población anciana. Sin embargo, puede ser el síntoma que oriente al clínico de la presencia del SS. En ocasiones no se manifiesta hasta que se ha perdido el 50% del volumen de saliva normal. Aparece cuando hay afectación multiglandular, pues la pérdida de una glándula por un tumor no la causa. La prevalencia de xerostomía en población general alcanza el 30%[37,38], predomina en mujeres y aumenta con la edad[39-43], sin embargo, en el SSP es con frecuencia el síntoma de presentación.

Las causas de xerostomía son múltiples. Las más importantes se señalan en la Tabla 1. Además del SS, destacan por su frecuencia la involución senil, el uso de fármacos con acción xerogénica, radioterapia cervical y la infección por virus sialotropos.

a) Síndrome de Sjögren

La xerostomía afecta al 90% de los pacientes con SSP[44]. En el SS secundario, la frecuencia e intensidad suele ser menor. Del 50 al 100% de los pacientes con SSP presentan FS disminuidos, algunos de 0 ml[45].

b) Virus sialotropos

Diversos virus sialotropos, como VHC[46-47] y VIH, pueden provocar xerostomía y signos y síntomas superponibles a los del SSP, aunque con menor frecuencia de Anti-Ro y anti-La. En la actualidad la presencia de VHC es criterio de exclusión de SSP.

c) Envejecimiento

En ancianos, la xerostomía con frecuencia se desarrolla por atrofia glandular, A diferencia del SS, la atrofia senil afecta de forma característica a las glándulas submaxilares y, se suele obtener respuesta a la estimulación del FS con sialogogos, como la pilocarpina.

Tabla 1: ***Causas de xerostomía***

- Fármacos
- Radioterapia cervical
- Síndrome de Sjögren
- Envejecimiento
- Miscelánea:
  - Deshidratación
  - Respiración bucal
  - Obstrucción nasal
  - Enfermedades psiquiátricas
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Diabetes mellitus
  - Hiperlipoproteinemia V
  - Gastritis atrófica
  - SIDA
  - Infección por VHC

Tabla 2: ***Fármacos que producen xerostomía***

• Antihistamínicos	• Anorexígenos
• Antidepresivos	• Diuréticos
• Antiparkinsonianos	• Clonidina
• Antisicóticos	• Descongestivos
• Ansiolíticos	• Didanosina (DDI)

En su aparición pueden intervenir mecanismos propios del envejecimiento, como la disminución del estímulo de los receptores periféricos. Sin embargo, la causa más frecuente en esta edad, es el uso de fármacos con acción xerogénica, presente en más del 50% de los ancianos[48,49].

d) Fármacos

Son numerosos los fármacos capaces de disminuir la secreción salival[50] (Tabla 2). Los más frecuentes son: antihistamínicos, sedantes y antidepresivos, especialmente los tricíclicos, por su acción anticolinérgica. Las asociaciones entre ellos, frecuentes, pueden incrementar el efecto xerogénico.

Manifestaciones clínicas de la xerostomía

La xerostomía se hace presente con la sensación consciente de falta de saliva o de humedad bucal.

Síntomas

La xerostomía suele iniciarse de forma insidiosa. Según la intensidad podemos encontrar: halitosis y alteración del sabor de los alimentos; disestesias, ardor o quemazón bucal y labial; dificultad para hablar y para comer alimentos sólidos, que puede llevar a pérdida de peso; intolerancia para alimentos

ácidos. Por precisar beber incluso por la noche, puede alterar el sueño y provocar nicturia. En casos graves el paciente lleva consigo una botella de agua, para alivio sintomático. Los pacientes con prótesis dentales presentan dificultades para su adaptación, con frecuentes sobreinfecciones y molestias.

Signos

En pacientes con SS, la xerostomía con frecuencia es grave y el FS obtenido incluso tras estímulo potente con Pilocarpina puede ser de 0 mL[51]. Se debe inspeccionar la presencia de saliva en el suelo de la boca, alrededor del frenillo lingual, ya que su ausencia o disminución indica xerostomía grave. Las mucosas aparecen menos húmedas, enrojecidas y con pérdida de su brillo y la lengua puede estar depapilada y con fisuras.

Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de Caries por predominio de flora cariogénica (streptococcus mutans), que puede agravarse con la presencia frecuente de enfermedad periodontal. En estos pacientes la caries se presenta con rapidez, con un patrón característico; afectación de la zona cervical de la pieza dentaria en zonas poco frecuentes como los incisivos[50].

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por Candida albicans[52-55]. En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con un cuadro clínico característico denominado Candidiasis eritematosa crónica: aparece en el 30% de los pacientes e indica hiposecreción grave y es la responsable de ardor y quemazón bucal, intolerancia a alimentos ácidos y picantes. La mucosa bucal se encuentra enrojecida, puede provocar atrofia papilar del dorso de la lengua y puede aparecer queilitis. Dado que la flora bucal de sujetos normales contiene Candida albicans en pequeña cantidad (25%) sin síntomas, para el diagnóstico de este proceso se precisa la presencia de síntomas y el crecimiento de colonias de Candida albicans en frotis oral en medio de Sabouraud.

El diagnóstico se confirma con la mejoría con antifúngicos. El factor más importante para la colonización oral por Candida albicans en los pacientes con SS y xerostomía es el resultado del FS basal y/o estimulado[55].

Hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivares

Ocurre en el 30-50% de los pacientes con SS. Es habitualmente firme, difusa y no se observa inflamación. Los cambios son más evidentes en las parótidas (fig. 1), pero también pueden afectarse las submandibulares (fig. 2). Puede ser episódico, con inflamación y posterior reducción a lo largo de pocas semanas, o crónico. Cuando la glándula está dura o tiene consistencia nodular hay que sospechar una neoplasia. Debe descartarse siempre la presencia de otras causas de hipertrofia glandular (tabla 3), mediante pruebas de imagen como ecografía, TAC, RNM e incluso sialografía.

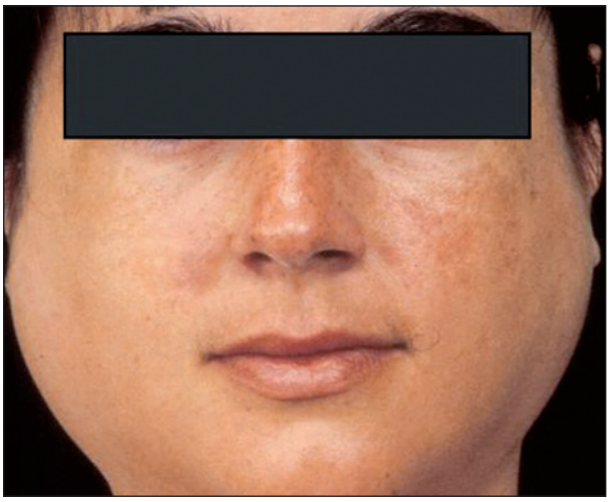

Figura 1. ***Hipertrofia parotídea bilateral, en paciente con síndrome de Sjögren primario***

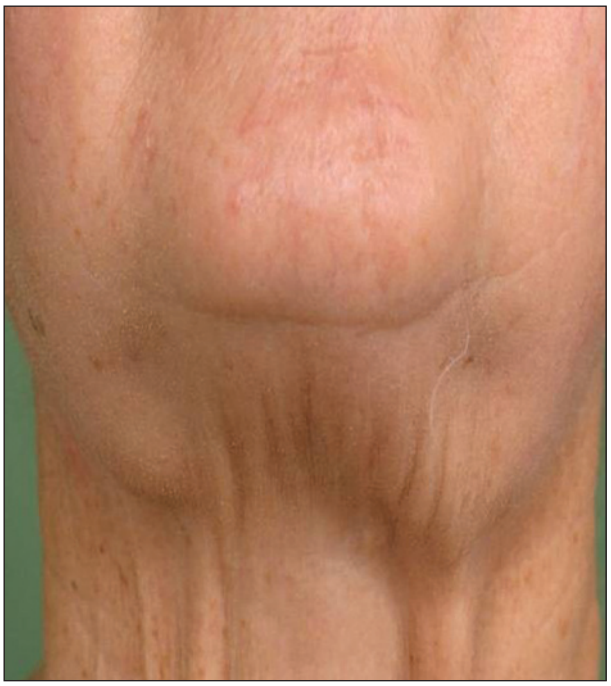

Figura 2. ***Hipertrofia submaxilar bilateral, en paciente con síndrome de Sjögren primario***

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de la afectación de las glándulas salivares se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante la medición del flujo salival (sialometría). Para el diagnóstico diferencial de la xerostomía nos apoyaremos en pruebas que analizan tanto la función (gammagrafía salival, FS estimulado) como la estructura (biopsia) de las glándulas salivales.

1. Sialometría

Para la medición del FS, se utilizan diversos procedimientos, dependiendo que se recoja saliva de una o todas las glándulas (pluriglandular).

a) Estudio del flujo salival basal o no estimulado

En la población general el FS basal varía ampliamente. Se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 horas, durante 5-15 minutos según las técnicas y siempre tras 1 hora, al menos, sin estímulos; comer, beber, fumar o cepillado dental[56].

Se puede obtener FS proveniente de una glándula mediante canalización de la misma o saliva completa pluriglandular, que es lo habitual en la práctica. Para recolectar la saliva completa, se recoge el FS mediante la técnica de salivación: con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositando en un recipiente graduado, la saliva que de forma espontánea le llega a la boca. En nuestro caso, utilizamos como recipiente una jeringa de material desechable de 5 ml, a la que se adapta en la porción inferior un tapón para evitar la pérdida de muestra y en la porción superior un cono realizado con material plástico. Se considera normal si el FS es > 1.5 ml en 15 minutos[56].

b) Estudio del flujo salival estimulado

Nos aporta información de la capacidad de secreción de las glándulas salivales ante estímulos, es decir, la "reserva glandular". Tiene interés no sólo diagnóstico, también terapéutico, pues señala qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento sialogogo.

Los métodos de recogida son los mismos que para el FS basal, tanto para una glándula como para saliva completa. Los estímulos principales son: 1) Gustativos: zumo de limón (0.1 ml/ácido cítrico)[2]. 2) Mecánicos: se suele utilizar goma de parafina, que se mastica, durante 2 a 5 minutos[56]. 3) Farmacológicos: Algunos autores abogan por el uso de la pilocarpina, con acción sialogoga potente a partir de la primera hora tras su administración, persistiendo durante dos o tres horas. Primero se recoge el flujo basal, se administran 5 mg vía oral y se repite el flujo salival una hora después. Consideramos normal un FS estimulado >1.5 ml en 15 minutos. Los efectos secundarios son escasos (11%), leves y autolimitados, como sudoración o náuseas[57]. Debería evitarse su uso en cardiópatas y asmáticos. No obstante, se aconseja disponer de atropina (subcutánea o intravenosa), para complicaciones graves.

Tabla 3: ***Causas de aumento de tamaño de las glándulas salivales***

Unilateral	Bilateral
• Infección bacteriana • Sialoadenitis crónica • Obstrucción • Neoplasia	• Infección vírica • Sdme Sjögren • Amiloidosis • Sarcoidosis • Hiperlipidemia • Alcoholismo/Cirrosis • Acromegalia • Anorexia

Las ventajas de utilizar pilocarpina en la prueba de flujo salival estimulado (prueba de pilocarpina) son múltiples[57]:

- Valora la gravedad de la xerostomía ya que evalúa la reserva funcional glandular.
- Indica qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y la dosis tolerada sin complicaciones.
- Puede utilizarse para el control de la respuesta del tratamiento a lo largo del tiempo.
- Puede servir de referencia para el uso de otras sustancias sialogogas.
- Es una prueba sencilla que se puede realizar en la consulta.

2. Gammagrafía salival

La gammagrafía de glándulas salivales con Tecnecio 99m (^{99m}Tc) es un procedimiento muy sensible, para el estudio de la función de las glándulas salivales. La información dinámica que aporta es mayor que la anatómica. Las células de los conductos intralobulares de las glándulas salivales tienen la capacidad de concentrar aniones del tipo ^{131}I y ^{99m}Tc, permitiendo la visualización de la glándula. Sólo la glándula parótida y submandibular son capaces de concentrar el ^{99m}Tc de forma suficiente, que permite su visualización. Durante la prueba se obtienen imágenes "calientes" (Figura 3), correspondientes a actividad en las glándulas salivales y también a nivel de tiroides, mucosas bucal y nasal[58].

a) Técnica

Se realiza en ayunas, para evitar el estimulo de la masticación. No se suprime la captación tiroidea con iodo, ya que se suele comparar con la

captación de las glándulas salivales y puede informar de patología tiroidea, frecuente en pacientes con SS.

Se administran 10 milicurios (mCi) por vía intravenosa de ^{99m}Tc pertecnetato y se obtienen imágenes que valoran la vascularización y la capacidad para concentrar el trazador.

b) Estudio normal

Se desarrolla en tres fases[59]:

1) Fase de aflujo vascular. Revela un flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales.

2) Fase de concentración. Se produce marcado aumento de actividad, gradual y simétrico, en las glándulas parotídeas y submandibulares, durante los primeros 5-15 minutos.

3) Fase secretora. En los minutos 15 a 30 postinyección, la actividad intraglandular disminuye tanto a nivel parotídeo como submandibular y el ^{99m}Tc se transporta a la saliva, apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 minutos, la actividad en boca es mayor que en las glándulas. Tras estímulo con limón, el vaciamiento de la glándula parótida es mucho más rápido que en la glándula submandibular y aparece captación en boca.

c) Estudio patológico

La alteración de la gammagrafía salival por hipofunción glandular quedó definida en 1971 por Schall[60]. Lo dividió en cuatro grados:

1) Grado I (normal). Rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva y excreción a la cavidad oral a los 20-30 minutos. Al final de la prueba la actividad en boca es mayor que en las glándulas salivales (Figura 4).

2) Grado II (leve). La dinámica puede ser normal, pero con disminución en la concentración del trazador; o una captación normal con enlentecimiento en la secuencia de la prueba. Al final, la actividad en boca es inferior al normal e igual que en las glándulas salivales (Figura 5).

3) Grado III (moderado). Existe marcado enlentecimiento con disminución tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba (Figura 6).

4) Grado IV (grave). Se comprueba ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba (Figura 7).

d) Indicaciones de la gammagrafía salival

Es una técnica con alta sensibilidad, pero escasa especificidad. La ventaja principal es la visualización dinámica (captación, excreción) de la función y reserva glandular. Su utilidad es escasa para detección y caracterización de masas intra y periglandulares, superada por técnicas de imagen como la ecografía, TAC o RM. Las indicaciones principales son[61]:

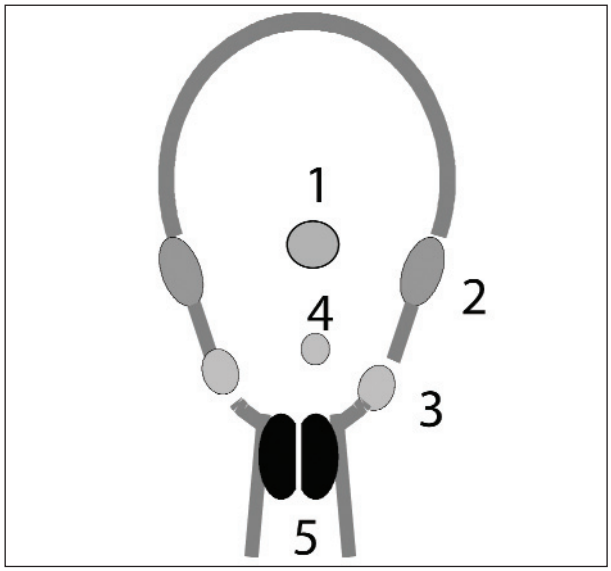

Figura 3. ***Identificación de la anatomía en una gammagarafía salival normal, con detalles de captación de; (1) mucosa nasal, (2) glándulas parótidas, (3) glándulas submaxilares, (4) captación correspondiente a mucosa bucal y (5) glándula tiroides***

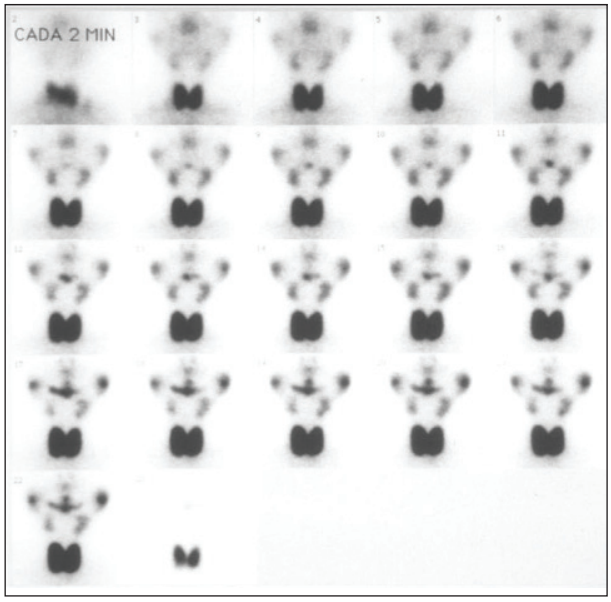

Figura 4. ***Gammagrafía normal, grado I. Se aprecia una dinámica normal tanto en la captación como en la excreción***

1) Estudio de pacientes con xerostomía

El resultado patológico de esta prueba es uno de los criterios diagnósticos para el SS (grados

III o IV). Podría también ser útil si el paciente no colabora o no realiza correctamente la prueba de FS basal. Diversos estudios demuestran buena relación entre el resultado de la gammagrafía salival y el FS basal y estimulado[57,58]. En un estudio reciente en 117 pacientes con xerostomía, el 70% con SSP, al comparar el resultado de la gammagrafía salival (patrón de referencia funcional) con las pruebas de flujo salival basal y estimulado con pilocarpina, se obtuvieron los siguientes resultados[57,62,63]:

- El FS basal normal, se correlacionó con un grado I (normal) o II (disfunción leve), en la gammagrafía salival. Sin embargo, el FS basal disminuido no permitió discriminar entre un resultado de la gammagrafía salival normal (grado I) ó patológico (grados II, III, IV).
- Los pacientes con FS basal disminuido que no respondían a Pilocarpina, presentaban afectación avanzada (grados III y IV) en la gammagrafía salival.

Los resultados de este estudio, indican que el FS basal, es una herramienta útil para objetivar la xerostomía. Puesto que el FS estimulado con Pilocarpina, correlaciona con la gammagrafía salival, se podría evitar en muchas ocasiones la realización de la misma.

2) Otras indicaciones

- Anomalías del desarrollo glandular: En agenesia o aplasia glandular.
- Procesos glandulares obstructivos: Presenta un patrón característico: captación normal y retraso o incluso ausencia de la eliminación.
- Fístulas y lesiones traumáticas: Evitaría la realización de sialografías.
- Comprobación postcirugía: Entre otros, sería útil en la comprobación de la extirpación total glandular en el manejo terapéutico tumoral.

3. Biopsia de glándulas salivares

Es una técnica que per se no demuestra la presencia de xerostomía. Sin embargo, en el estudio de pacientes con xerostomía, la biopsia de glándulas salivares, como se ha comentado previamente en el apartado de histología, se considera de importancia diagnóstica, puesto que puede diferenciar la involución glandular por la edad de patologías que infiltran las glándulas salivales como el SS, la sarcoidosis e incluso tumores como el linfoma.

Las indicaciones para realizar una biopsia de glándulas salivares menores dependen de la población de pacientes y de la disponibilidad de personal experto en su realización e inter-

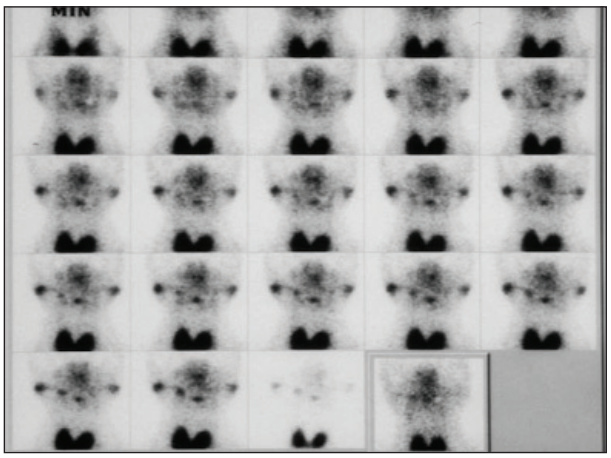

Figura 5. ***Gammagrafía salival con afección leve o grado II. Se observa una adecuada captación glandular con enlentecimiento de la excreción***

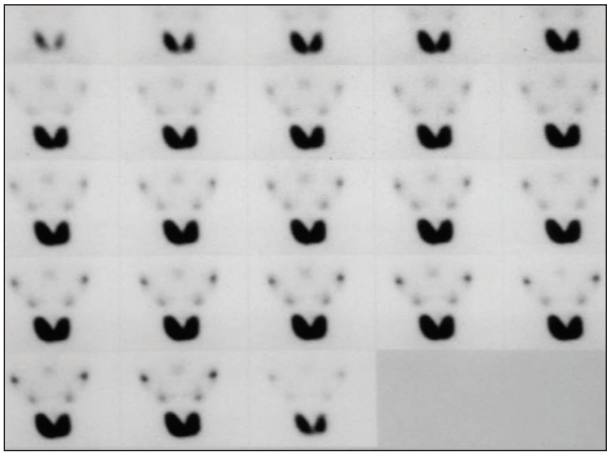

Figura 6. ***Gammagrafía salival con afección moderada o grado III. Existe marcado enlentecemiento tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba***

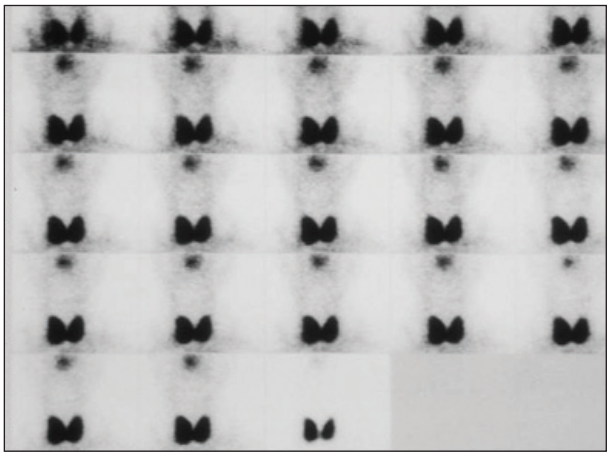

Figura 7. ***Gammagrafía con afección grave o grado IV. No se aprecia actividad glandular a lo largo del estudio***

pretación, pero éstas podrían incluir: la confirmación de un diagnóstico de sospecha de SS, especialmente cuando existen manifestaciones sistémicas o extraglandulares, así como para la exclusión y el diagnóstico diferencial de otras patologías que cursan con xerostomía y/o hipertrofia glandular.

El hallazgo de infiltración característica constituye uno de los criterios "mayores", junto con la presencia de autoanticuerpos Ro/SSA y/o La/SSB, para la clasificación de SSP, puesto que los otros criterios, relacionados con la presencia de sequedad subjetiva o la positividad de pruebas destinadas a evidenciar el déficit funcional glandular son menos específicos y podrían estar presentes en otras patologías. Por tanto, la histología, junto con los autoanticuerpos característicos, constituyen los hallazgos que mejor diferencian a los pacientes con síndrome seco de otras causas de aquellos con una enfermedad autoinmune sistémica primaria y la presencia de al menos uno de ambos, es requerida en la actualidad por los más recientes criterios de clasificación[28,29].

4. Otros métodos

La sialografía puede ser útil para la patología obstructiva glandular, La ecografía, TAC y RM de las glándulas salivales, son de elección para el estudio de masas glandulares.

Actitud ante un paciente con xerostomía

En primer lugar, se debe valorar si el paciente recibe fármacos con acción xerogénica y descartar problemas locales. Si subsanados estos, el sujeto continúa con síntomas, se aconseja realizar un FS no estimulado, con dos situaciones posibles[56]:

a) Flujo salival basal normal (> 1.5 mL)

Se debería repetir el FS y si es normal y mayor de 2 ml, se recomienda vigilar al paciente e insistir en la posible toma de fármacos.

Si el paciente mantiene un FS basal entre 1.6 a 2 ml, se podría solicitar una gammagrafía salival:

- Si la gammagrafía salival es normal (grado I) o leve (grado II), es menos probable que se trate de un SS.
- Aunque poco probable, si el grado de la gammagrafía salival fuera avanzado (III o IV), se debe descartar el SS (afectación ocular, anticuerpos, biopsia labial, datos clínicos de enfermedad sistémica).

b) Flujo salival basal disminuido (< 1.5 mL)

En este caso la posibilidad de SS, sobre todo en menores de 60 años, es alta. En primer lugar analizaremos el flujo salival estimulado con pilocarpina. Si el FS estimulado es patológico (< 1.5 mL), se debe buscar un SS. Si el FS es normal (>1.5 mL), no descarta la existencia del SS, pero se deben tener en cuenta: edad, diabetes mellitus, fármacos o escasa colaboración del paciente en la prueba. En el estudio del SS en estos pacientes, si los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La son negativos, estaría indicada la biopsia labial para llegar al diagnóstico.

XEROFTALMIA

La prevalencia de sequedad ocular o xeroftalmia alcanza al 15% de la población general, si bien menos del 30% tienen SS. Afecta a cerca del 90% de los pacientes con SS[65]. Con frecuencia es el síntoma de debut, asociado o no a xerostomía. Se caracteriza por disminución de la cantidad de producción acuosa lacrimal, manteniendo en muchos casos la producción lipídica y mucinosa de las lágrimas.

Causas

Las causas principales de xeroftalmia, además del SS, son la atrofia glandular senil o el uso de fármacos con acción xerogénica. En los últimos años han aumentado los casos derivados de actividades que precisan nuestra atención, que provocan fatiga ocular o disminución del parpadeo, como exposición prolongada a la televisión u ordenador.

Manifestaciones clínicas

Síntomas

El síntoma principal es la sensación de picor, quemazón, cuerpo extraño o de arenilla ocular que empeora con el parpadeo y mejora con lágrimas artificiales. A diferencia de la blefaritis empeora durante el día, por efecto de la evaporación, irritantes ambientales como el viento, aire acondicionado o el humo. A destacar la intolerancia a las lentes de contacto.

Signos

Según la intensidad del cuadro, se apreciará hiperemia ocular, pérdida del brillo conjuntival, dolor ocular y fotofobia. En pacientes con sequedad importante se aprecian secreciones espesas o filamentosas de mucina, dado que no se puede diluir por el déficit acuoso lacrimal, provocando visión borrosa. A diferencia

de las infecciones, en el ojo seco la secreción es blanquecina, escasa y localizada en el ángulo interno ocular.

Evaluación diagnóstica

1. Pruebas cuantitativas de hiposecreción lagrimal

Se utilizan como pruebas iniciales ante la sospecha de hiposecreción ocular[56].

a) Menisco interno lagrimal. Util como exploración inicial de la superficie ocular, en pacientes con sospecha de ojo seco. Indica la presencia de hiposecreción. Para su correcta realización se precisa lámpara de hendidura e incluso fluoresceína.

b) Prueba de Schirmer. Es la más usada para medir la hiposecreción lagrimal. Se realiza mediante la valoración de la capacidad para humedecer una tira de papel de 35 mm de longitud y 5 mm de ancho. Sin aplicar anestésico, con un papel de filtro estéril (existen tiras comercializadas, por ejemplo Tear test strips®, Clement Clarke International Ltd, UK), con el paciente sentado, mirando hacia arriba y separando suavemente el párpado inferior hacia abajo, se coloca la tira de papel, por la parte final redondeada doblada en ángulo recto, en el tercio externo del borde libre del párpado inferior, en contacto con la conjuntiva tarsal. Se considera patológico si es <5 mm en 5 minutos. La sensibilidad y la especificidad es del 77% y 72% respectivamente. Por su rapidez, facilidad y ausencia de complicaciones importantes se puede realizar en cualquier ámbito clínico. Es una de las valoraciones incluidas en los criterios de clasificación Europeos[28] y del grupo de Consenso Americano-Europeo[29].

2. Pruebas cualitativas de hiposecreción lagrimal con colorantes

Se utilizan diversos colorantes que tiñen las zonas de epitelio corneal dañadas[56]. Para su correcta interpretación se debe explorar con lámpara de hendidura. Los más usados son Rosa de Bengala, Fluoresceína y Verde de lisamina. Todos son irritantes oculares, por lo que se aconseja irrigar con suero fisiológico.

Es un índice de la gravedad de la lesión ocular. Se aplica una gota del colorante en el fórnix conjuntival inferior que tiñe al epitelio corneal y

Tabla 4: ***Prevalencia de diferentes manifestaciones glandulares, extraglandulares y autoanticuerpos***[68-70]

	Davidson[68] **(n: 100)**	**García Carrasco**[69] **(n: 400)**	**Fernández Carballido**[70] **(n: 151)**
Mujeres (%)	97	93	96
Edad media (años)	48	53 + 0.8	59,6
Media años seguimiento	10	6	3,5 + 2,8
Xerostomía (%)	100	98	97,5
Xeroftalmia (%)	95	93	92
Artralgia/artritis (%)	68	37	91
F. Raynaud (%)	68	16	33
Respiratorias (%)	68	9	16,5
Adenopatías (%)	32	7	12,5
Linfoma (%)	3	2	1
Tumefacción parotídea (%)	42	18	13
Tiroidea (%)	17	15	44
Neurológica (%)	4	8	10
ANA (%)	58	74	64
FR (%)	84	38	54
Anti-Ro (%)	84	40	18
Anti-La (%)	58	26	11

conjuntival, evidenciando las zonas de queratitis punctata o filamentosa características de la queratoconjuntivitis seca. Con lámpara de hendidura se evalúan las zonas externa, central e interna de cada ojo.

La puntuación de Bijsterveld establece los siguientes valores en función del grado de tinción: 0: no se tiñe, 1: algunos puntos dispersos, 2: puntos agrupados y 3: se observan manchas y no puntos. Se considera patológico un resultado >4 en cada ojo. La puntuación máxima posible es 18. Esta evaluación es la más específica (81,7%) y tiene además una concordancia suficiente con el test de Schirmer[30,56]

Otras pruebas

El Tiempo de rotura de la película lacrimal (break-up time -BUT-) se considera menos reproducible y tiene menor concordancia con los otros. Es patológico cuando es inferior a 10 segundos en ambos ojos

La medición de la osmolaridad o niveles lagrimales de lisozima, lactoferrina o B2-microglobulina, no son de utilidad en la práctica clínica.

OTRAS MUCOSAS

Sequedad nasal

Se presenta en el 30% de los pacientes con SS. Puede aparecer costras nasales, en ocasiones provoca epistaxis y hasta alterar el olfato. Se debe tener en cuenta en pacientes con SS, pues puede incrementar la xerostomía al dormir con la boca abierta.

Sequedad cutánea

La sequedad cutánea o xerosis aparece en el 30-60% de los pacientes con SS, Se relaciona con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas[65]. Puede causar prurito y en ocasiones lesiones por rascado.

Sequedad genital

La presencia de sequedad vaginal es multifactorial[66,67]. Puede provocar dispaurenia y aumento de infecciones locales. Su intensidad no se relaciona con el grado de xeroftalmia o de xerostomía. No se debe olvidar en estas pacientes la zona vulvar que puede provocar síntomas que acompañan a los vaginales.

B) Manifestaciones extraglandulares/no exocrinas

Englobaremos en este apartado tanto las manifestaciones propiamente extraglandulares como aquellas que afectan a glándulas no-exocrinas. Estas manifestaciones son diversas y de diferente intensidad. Su frecuencia varía en las series estudiadas[68-70], aunque en la mayoría de ellas las más frecuentes son las articulares, el fenómeno de Raynaud y la enfermedad tiroidea (tabla 4). Sin embargo, cualquier órgano o sistema puede afectarse. Suelen ser evidentes a lo largo de la evolución de la enfermedad, en fases avanzadas, aunque también pueden estar presentes desde el inicio. Pueden predominar en algunos pacientes y son las que determinan el pronóstico de la enfermedad y por tanto su gravedad.

Aparato locomotor

La mayoría de los enfermos refieren artralgias, acompañadas o no de artritis, a lo largo de su evolución[71]. La artritis generalmente afecta las articulaciones de las manos y los pies, suele ser simétrica, no es erosiva y, ocasionalmente, produce deformidades tipo artropatía de Jacoud. Ante un paciente con erosiones o anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (CCP) habría que pensar en el diagnóstico de Artritis Reumatoide, y por tanto en la posibilidad de un SS secundario y no primario. Alrededor de un 15 % de los enfermos con SSP reunen criterios de fibromialgia[72,73]. Se han descrito casos de miopatía inflamatoria[74] de comienzo insidioso, generalmente leve, con debilidad proximal, cuya prevalencia oscila del 2,5 hasta el 47% de los pacientes; así como casos aislados de fascitis eosinofílica.

Fenómeno de Raynaud

Entre un 13 y un 65 % de los pacientes presentan fenómeno de Raynaud, que puede preceder a los síntomas de sequedad y constituir, por tanto, el primer signo de la presencia de un SSP. A diferencia de la Esclerodermia, no se acompaña de úlceras ni cambios tróficos significativos, aunque sí podría acompañarse de calcinosis[75,76]. En éste caso, así como ante la presencia de ANA a título alto, especialmente si Anti-Ro/Anti-La son negativos y/o los Anticentrómero son positivos, está indicado el seguimiento de los pacientes con especial atención al desarrollo de manifestaciones de Esclerodermia[77]. La presencia de fenómeno de Raynaud en el SSP se ha relacionado a su vez con la presencia de artritis, vasculitis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, miositis y neuropatía periférica[78].

Enfermedad tiroidea

Desde un 10% hasta un 70% de los enfermos con SSP pueden presentar alteraciones tiroideas. Lo más frecuente son las tiroiditis autoinmunes con

anticuerpos contra la tiroglobulina, anti-peroxidasa y frente a las hormonas tiroideas[79] y signos de disfunción tiroidea, clínicos o subclínicos (elevación de TSH). Incluso, se ha comunicado una prevalencia superior de anticuerpos antitiroideos en pacientes con SSP que en pacientes con tiroiditis autoinmunes "primarias"[80]. Se han descrito también hipotiroidismo e hipertiroidismo no autoinmunes, e hiperplasia tiroidea.

Respecto a la prevalencia de tiroiditis autoimunes existen, sin embargo, datos contradictorios. Mientras algunos autores encontraron ésta significativamente aumentada[80] en pacientes con SSP, así como que los anticuerpos antitiroideos son más frecuentes en pacientes con anti-Ro/La positivos[81]; otros autores, y a pesar de encontrar enfermedad tiroidea en el 36% de los enfermos con SSP, sobre todo en mujeres, no detectaron diferencias en la prevalencia de enfermedad tiroidea comparada con la de un grupo control de la misma edad y sexo[82].

Pleuro-pulmonar

Se ha descrito la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alveolitis linfocitaria, neumonitis intersticial linfocítica y fibrosis pulmonar. Menos frecuentes, pueden aparecer vasculitis, atelectasias, hipertensión pulmonar, que se ha asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina, pseudolinfoma y otros. El desarrollo de derrame pleural es infrecuente en el SSP[83-87]. Estudios más recientes han puesto de evidencia la presencia de afectación bronquial y/o bronquiolar con mayor frecuencia que la afectación intersticial[88,89], con afectación de la pequeña vía aérea en un porcentaje significativo de pacientes[90].

El SSP parece ser la conectivopatía en la que la alteraciones funcionales pulmonares son menos frecuentes y menos pronunciadas[91], las más frecuentes son las de la vía aérea pequeña y las de la difusión del CO. Los hallazgos radiológicos más comunes son la afectación de la vía aérea o intersticial moderada. No existe una buena correlación entre los hallazgos radiológicos y funcionales, por lo que ante la sospecha de patología respiratoria estaría recomendado realizar ambos tipos de exploraciones.

Consideradas en conjunto, las manifestaciones pulmonares son más graves y frecuentes en los pacientes con SS secundario que en los pacientes con SSP, probablemente porque en los primeros están relacionadas con la enfermedad de base. No suele detectarse correlación con otros hallazgos clínicos o serológicos, salvo mayor afectación de la difusión en los pacientes con Raynaud[85]. Los estudios de seguimiento de las manifestaciones pulmonares, a pesar de detectar un alto porcentaje de pacientes con síntomas, como disnea, muestran que la mayoría no desarrollan enfermedad progresiva y que ésta se asocia con la presencia de anticuerpos anti-Ro y suele aparecer precozmente en el curso de la enfermedad[92].

Gastrointestinal

La disfagia es frecuente, y se debe fundamentalmente a la sequedad, aunque se han descrito alteraciones de la motilidad esofágica hasta en un tercio de los pacientes en estudios que utilizan manometría[93]. También son frecuentes las náuseas, epigastralgia y dispepsia con gastritis crónica atrófica con infiltrado linfocitario, con predominio de células CD4 positivas, en la mucosa gástrica[83]. En los pacientes con gastritis debería investigarse la presencia de H pylori, ya que este se ha asociado con linfoma MALT en pacientes con SS[94]. Puede existir enfermedad celíaca, de hecho un estudio ha encontrado una prevalencia, confirmada con biopsia, del 5% en una serie de pacientes con SS, lo que supone una prevalencia 10 veces mayor que en población general[95].

Hepática

El SSP se asocia con frecuencia a diferentes manifestaciones hepáticas. Lo más frecuente es la hepatomegalia y la elevación de las fosfatasas alcalinas[83]. Un alto porcentaje de los pacientes con Hepatitis crónica activa, Cirrosis Biliar primaria y Cirrosis criptogenética presentan un síndrome seco asociado[96]. Casi la mitad de los pacientes con Cirrosis biliar primaria presentan datos sugestivos de SS, xeroftalmia, xerostomía o afectación pancreática[97]. Una pequeña proporción de pacientes con SSP presentan Cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa o hiperplasia nodular.

Cada vez se dispone de más evidencias de la relación entre VHC, SSP y crioglobulinemia. Los pacientes con infección crónica por VHC presentan en ocasiones manifestaciones clínicas que simulan los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos del SSP, aunque los pacientes con VHC generalmente son mayores, tienen una menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La e hipertrofia parotídea y una mayor prevalencia de hipocomplementemia, crioglobulinemia y enfermedad hepática[48]. Sin embargo, y puesto que una proporción importante de los pacientes con síndrome seco asociado a infección por VHC cumplían los Criterios Europeos de clasificación de Sjögren, el Grupo de Consenso Americano-Europeo ha propuesto que la infección por VHC se incluya entre los criterios de exclusión[29]

Renal

Lo más frecuente es la presencia afectación túbulo-intersticial con alteración de la función tubular aunque también se han objetivado diversas glomerulonefritis[98-101] e incluso algún caso de Amiloidosis. Ante la sospecha de glomerulonefritis debe excluirse la posibilidad de LES subyacente o crioglobulinemia. De 27 pacientes con biopsia renal[102-103], 15 presentaban nefritis túbulo-intersticial, 11 glomerulonefritis y uno ambos hallazgos. Las glomerulonefritis fueron membranoproliferativas en 7 casos, proliferativa mesangial en 6 y membranosa en 2; detectándose crioglobulinemia en la mitad de los pacientes. Aunque las alteraciones renales son frecuentes, hasta el 27% de los pacientes de un estudio reciente[102], son clínicamente silentes en la mayoría, aunque en algún caso han dado lugar a Insuficiencia renal crónica, que ha requerido hemodiálisis.

La afectación túbulo-intersticial se considera una epitelitis, generalmente aparece en pacientes jóvenes, suele ser subclínica y de buen pronóstico, mientras que la afectación glomerular suele aparecer más tardíamente, es de peor pronóstico y suele asociarse con la presencia de crioglobulinemia e hipocomplementemia[77,103].

Puede aparecer también cistitis intersticial, que cursa con disuria, polaquiuria, urgencia miccional y nicturia, en ausencia de infección, y estos síntomas son 20 veces más frecuentes en las pacientes con SS que en la población general[104].

Sistema nervioso

Se han comunicado múltiples manifestaciones del sistema nervioso central como hemiparesia transitoria, neuritis óptica, convulsiones, ataxia, parkinsonismo, meningoencefalitis aséptica, diversas formas de mielopatía aguda y crónica, vasculitis, linfomas, alteraciones afectivas y demencia[105-109].

La incidencia de afectación del sistema nervioso periférico se ha estimado entre un 10 y un 50%. Las alteraciones más frecuentes son las neuropatías sensitivas o sensitivo-motoras distales y simétricas, seguido de la neuropatía sensitiva del trigémino, neuropatía autonómica y síndrome del tunel del carpo. Otras neuropatías por atrapamiento, la mononeuritis múltiple o las polineuropatías desmielinizantes y motoras son menos frecuentes[105].

En una revisión reciente de un grupo de 82 pacientes con manifestaciones neurológicas[106], las manifestaciones neurológicas precedieron al diagnóstico del SSP en más del 80% de los pacientes, objetivándose manifestaciones del SNC en el 68% de los pacientes y del SNP en el 62%. En la afectación del SNC, lo más frecuente fue la afectación cerebral, en 33 pacientes, seguido de la medular, en 29 pacientes, y la neuropatía óptica, en 13 pacientes. Es de destacar que 29 pacientes presentaron manifestaciones similares a las de la Esclerosis múltiple.

La afectación del SNP más frecuente fue la Polineuropatía simétrica axonal sensitivo-motora con predominio de síntomas sensitivos o la Neuropatía sensitiva pura, con Neuropatía periférica "en guante y calcetín" en más del 10% de los pacientes. Suele cursar con adormecimiento y pérdida de propiocepción, sin evidencia electromiográfica de denervación motora.

En la Neuropatía dolorosa de fibras pequeñas tampoco suelen existir hallazgos electrofisiológicos, salvo afectación concomitante de fibras largas, y se ha documentado una disminución de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas, o morfología anormal de las mismas, en biopsias cutáneas[107]. La biopsia de los nervios de los pacientes con neuropatía periférica muestra a menudo inflamación vascular epineural y ocasionalmente vasculitis epineural necrotizante[108].

La aparición de una neuropatía de comienzo brusco, en particular si se asocia con dolor y un patrón de mononeuritis múltiple es sugestiva de la presencia de vasculitis. En ausencia de vasculitis demostrada en otro territorio, la confirmación de la afectación nerviosa requiere estudios electrofisiológicos y biopsia muscular y nerviosa que a menudo mostrará degeneración axonal e infiltrado inflamatorio perivascular.

Psiquiátrica

La depresión y los trastornos de la personalidad son los más frecuentes en pacientes con SS. En ocasiones se detectan alteraciones en la RNM, consistentes en aumento de la intensidad sin lesiones focales, y en las exploraciones vasculares de pacientes con SS y depresión que sugieren organicidad, posiblemente por afectación vasculítica. En otros casos es posible que sea reactiva al estrés o la enfermedad crónica.

Hematológica

Los pacientes pueden presentan anemia, generalmente normocítica, normocrómica, habiéndose comunicado casos aislados de anemia hemolítica[110-111] y con menos frecuencia leucopenia, siendo la alteración de los linfocitos o las plaquetas menos frecuente. En una serie se ha documentado eosinofilia hasta en un 11% de los pacientes[111]. También es muy frecuente la presencia de VSG ele-

vada, hipergammaglonulinemia policlonal y crioglobulinas en suero, en el caso de la crioglobulinemia mixta esencial debe descartarse la presencia de VHC[112].

Linfoma

El SS se caracteriza por la activación policlonal de los linfocitos B y por la infiltración linfocítica de las glándulas. Las manifestaciones más evidentes de la activación de células B son hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos. En ocasiones puede existir linfoproliferación generalizada, pseudolinfoma e incluso linfoma. El espectro de la linfoproliferación oscila desde la Gammapatía monoclonal, cadenas ligeras, Crioglobulinemia mixta monoclonal (tipo II) hasta el Linfoma no Hodgkin (LNH) o tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

Se calcula un riesgo del 4 al 10% de desarrollar un linfoma no Hodgkin a lo largo de la vida de un paciente con SSP. El riesgo de linfoma no Hodgkin en pacientes con SS está aumentado respecto a la población general, estimándose un riesgo 44 veces mayor[113] en estudios antiguos, mientras que otros más recientes estiman un riesgo menor, pero aún claramente superior al de la población general (OR=6,1) y al de otras enfermedades autoinmunes, como el LES (OR=4,6) o la AR (OR=1,5)[114]. Sólo un estudio ha analizado la incidencia de linfoma de forma prospectiva, encontrándose un 7% en pacientes con seguimiento mayor de 5 años[115].

La hipertrofia parotídea, la esplenomegalia y las adenopatías incrementan el riesgo de LNH, sin tratarse de las manifestaciones iniciales del linfoma sino que identifican un subgrupo de pacientes con marcada reactividad linfoide y riesgo alto de desarrollar LNH.

Un estudio multicéntrico reciente que incluye 33 pacientes de 9 centros ha descrito las características de los pacientes con SSP y Linfomas B, encontrando adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, fiebre, anemia y linfopenia con mayor frecuencia en estos que en el resto[116]. Los linfomas suelen ser de células B IgM kappa y pueden presentar dos tipos histológicos: células B altamente indiferenciadas y células B bien diferenciadas. Se localizan predominantemente en la zona marginal y son mayoritariamente extra-ganglionares, sobre todo en las glándulas salivares. Son un factor de mal pronóstico, reduciendo la supervivencia de los pacientes afectos.

El pseudolinfoma se caracteriza por acumulación pseudotumoral de células linfoides, aunque ésta no reúne criterios anatomopatológicos, inmunofenotípicos o genotípicos de linfoma[117]. La localización más frecuente es el pulmón, menos el tracto digestivo.

Se considera que el SS representa un modelo patológico de evolución desde la activación policlonal de los linfocitos B a la expansión mono u oligoclonal de los mismos, que puede culminar en el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa maligna, como sugieren los hallazgos histológicos y de estudios de DNA de los infiltrados glandulares linfoepiteliales y de los linfomas en pacientes con SS[118]. Uno de los hechos que marcaría la evolución hacia las diferentes fases de éste proceso es la aparición de clones celulares de células B activadas por antígenos, que son frecuentemente IgM positivos y con actividad Factor Reumatoide.

Se ha descrito la translocación del protooncogen bcl-2 t (14;18), así como un defecto de la enzima reparadora de la lesión promutagénica 06-metilguanina del DNA como factores distintivos del linfoma[119-120]. Esta proliferación monoclonal, que es evidencia de la disregulación de las células B, probablemente predispone a la transformación maligna. En muchos pacientes la linfoproliferación permanece localizada en el tejido glandular y es benigna. Los factores responsables de la transición de la sialoadenitis linfoepitelial reactiva a la proliferación monoclonal no se conocen.

Probablemente la estimulación antigénica crónica desempeñe un papel inicial. En este sentido, se sabe que en linfomas asociados a crioglobulinemia mixta esencial, el VHC desempeña un papel patogénico.

Se conocen características histológicas y moleculares comunes entre los linfomas de pacientes con SS y pacientes con infección por VHC, así como un comportamiento parecido[121], que sugieren que los linfomas asociados al SS y al VHC pueden presentar reactividad inmunológica cruzada o mimetismo molecular entre los agentes que los desencadenan. Así, en un estudio en pacientes con SSP la mayoría de los pacientes con Crioglobulinas desarrollaron linfoma (86%) y sólo el 13% en los pacientes sin crioglobulinas, por lo que éstas son un factor predictivo del futuro desarrollo de linfoma[115-116].

Un mecanismo patogénico propuesto para el desarrollo de los linfomas[121] sería el siguiente: 1) estimulación crónica de las células B policlonales que secretan FR en los lugares de la enfermedad. 2) Las células B con actividad FR se convierten en monoclonales y se diseminan a otros órganos. 3) El FR se une a IgG policlonales que pueden formar crioprecipitados. 4) el siguiente paso sería una anomalía cromosómica (trisomía 3 o translocación bcl-2) que conferiría a las células monoclonales un comportamiento de linfoma B de bajo grado. 5) Un

último hecho (por ejemplo, una mutación de p53) podría transformar el linfoma de bajo grado en uno de alto grado.

Vasculitis

Según el tipo histológico se clasifican en tres grupos: a) vasculitis de pequeño vaso inicialmente neutrofílica leucocitoclásica y después linfocítica; b) arteritis necrotizante de arterias musculares, similar a la PAN, aunque sin microaneurismas y c) endarteritis obliterante en pacientes de larga evolución. Lo más habitual es la detección de vasculitis cutánea, frecuentemente como púrpura palpable, si bien otros órganos y sistemas pueden afectarse por afectación de vasos de mayor calibre.

Cutáneas

Las manifestaciones cutáneas se consideran entre las más características del SSP. Lo más frecuente es sequedad cutánea y prurito. La causa más frecuente de prurito en el SS, en ausencia de lesiones, es la xerosis. Se observa más a menudo en invierno y se caracteriza por una piel seca y escamosa, que afecta a menudo piernas y pliegues axilares. Suele asociarse con edad avanzada, baños calientes, duchas frecuentes o el uso de calefacción. También puede aparecer vasculitis, así como diversas lesiones no vasculíticas como eritema anular, líquen plano, eritema polimorfo o lesiones indistinguibles de las del lupus cutáneo subagudo, entre otras. La vasculitis suele presentarse como púrpura, palpable o no, de las extremidades inferiores.

Un estudio reciente ha descrito un amplio espectro de manifestaciones cutáneas, con presencia de vasculitis en el 10% de los pacientes, predominantemente de pequeño vaso más que de mediano calibre. Se ha descrito además la asociación, en las vasculitis graves, con crioglobulinemia. Además de la púrpura, otras presentaciones vasculíticas como urticaria vasculitis, úlceras digitales, eritema polimorfo o vasculitis nodular pueden estar presentes[122]. La histología revela vasculitis leucocitoclástica en la dermis superficial, en ocasiones se observa un infiltrado de células mononucleares que envuelve la pared vascular. Algunos estudios han asociado la presencia de púrpura cutánea con el desarrollo de linfoma y mortalidad; por lo que debería considerarse la vasculitis cutánea como un hallazgo pronóstico significativo[77].

Serológicas

Gran parte de los pacientes con SS primario (SSP) tienen hipergammaglobulinemia, factor reumatoide (90%), ANA (90% con Hep-2 como sustrato), y los autoanticuerpos más específicos: anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En ocasiones se detectan otros anticuerpos (Antifosfolípidos, ANCA, RNP, etc), aunque sólo un pequeño porcentaje de pacientes con SSP que presentan dichos anticuerpos desarrollan con posterioridad otras enfermedades autoinmunes[123].

En pacientes con Inmunoglobulinas monoclonales circulantes se ha detectado un incremento significativo de procesos linfoproliferativos (OR=8,13; IC96% 1,64-51,54)[124]. Como ya se ha mencionado, se pueden encontrar crioglobulinas y éstas se asocian (crioglobulinemia mixta monoclonal) al desarrollo de linfomas[115], así como a la presencia de vasculitis grave[122].

Anticuerpos Anti-Ro/SSA Y Anti-La/SSB

Los auto-anticuerpos más característicos de la enfermedad son los anticuerpos dirigidos frente a dos ribonucleoproteínas conocidas como Ro(SSA) y La(SSB): anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Estos anticuerpos no son específicos del SS y pueden encontrarse en otras conectivopatías, especialmente en el LES.

Su determinación puede realizarse mediante diversas técnicas: Inmunodifusión doble de Ouchterlony, Inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Western-Blot y los sustratos pueden ser de origen animal, humano o recombinante.

Aunque su incidencia varía en función de las poblaciones estudiadas y, sobre todo, en función de los criterios de clasificación y las técnicas de detección[125], en el SS se calcula una incidencia de los anticuerpos anti-Ro de alrededor del 40-50%, con estudios de doble difusión o contrainmunoelectroforesis y de los anticuerpos anti-La del 50%, aunque con ensayos sensibles de fase sólida, se alcanzan el 96% de anti-Ro y el 87% de anti-La[126-127].

Existen, al menos 2 antígenos Ro/SSA linfocitarios, ribonucleoproteínas de 60 y 52 kd de peso molecular[128] ambas implicadas en la transcripción. Los anticuerpos frente al componente de 52 Kd se detectan fundamentalmente en el suero de los pacientes con SS (>80%) mientras que aquellos frente al componente de 60 kd en el suero de los pacientes con LES[129]. El antígeno La/SSB es otra ribonucleoproteína que probablemente posee un papel fundamental en la regulación de la transcripción por la RNA-polimerasa III[130].

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en los pacientes con SSP se ha asociado con: inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad, tumefacción parotídea recurrente, esplenomegalia, adenopatías, vasculitis y un incremento del riesgo relativo de desarrollar un linfoma[68]. Además, se ha comunicado correlación de

éstos anticuerpos con la intensidad de la infiltración de las glándulas salivares y con la presencia de enfermedad extraglandular multisistémica[131].

Se han encontrado niveles significativamente más altos de anticuerpos en pacientes con púrpura, leucopenia, linfopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. También se encontraron mayores concentraciones de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en los pacientes con HLA-DR3[126].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SSP es clínico. Como la mayoría de las enfermedades reumáticas sistémicas, carece de un hecho distintivo único que permita su diagnóstico y se identifica por la combinación de signos y síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio.

Criterios de clasificación

Al igual que en otras enfermedades crónicas autoinmunes disponemos de criterios de clasificación, con el fin de asegurar la estandarización de los pacientes que se incluyen en estudios y para la comparación entre pacientes de distintos centros.

Los criterios de clasificación han sido propuestos de forma sucesiva por diversos grupos a lo largo de las tres últimas décadas. En 2002 se propusieron los del grupo de Consenso Europeo-Americano, que son los que en la actualidad más se utilizan.

Criterios Europeos

Aunque no aceptados de forma universal, han sido utilizados ampliamente en el ámbito europeo y fueron descritos por Vitali y el European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren Síndrome[28].

Se componen de 6 grupos principales: I) Síntomas oculares; II) Síntomas orales; III) Signos oculares (test de Schirmer I o puntuación de Rosa de Bengala); IV) Afectación de glándulas salivares (gammagrafía, sialografía o flujo salival no estimulado); V) Histopatología (focus score); VI) Autoanticuerpos (FR, ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB). Los dos primeros constituyen los criterios subjetivos mientras que los 4 últimos son objetivos. Se requiere una respuesta positiva en 4 de los 6 grupos para el diagnóstico de SS.

Los criterios preliminares fueron posteriormente revisados y modificados[132]. En ésta propuesta se excluyeron la presencia de FR y ANA del grupo VI, estableciéndose que cuatro grupos presentes, que deben incluir el V ó el VI, son suficientes para el diagnóstico de SS. Además, tres de los cuatro criterios objetivos (ítems III al VI) son también suficientes para el diagnóstico de SS. De este modo, al exigir la presencia de los anticuerpos anti-Ro o anti-La o la presencia de infiltración linfocitaria en la biopsia, se pretende aumentar la especificidad de los criterios. La sensibilidad de la presencia de al menos 4 de los 6 ítems, limitando el VI a la presencia de anti-Ro o anti-La, fue 97,5% y la especificidad 94,2%.

Criterios del grupo de consenso Americano-Europeo

Recientemente, se han consensuado novedades en los criterios Europeos modificados por el Grupo de consenso Americano-Europeo[29], con nuevas normas para la correcta clasificación de los pacientes con SS primario y secundario y una lista de criterios de exclusión que han sido aprobados.

Los criterios de Consenso (tabla 5), al igual que los Europeos, contienen los 6 grupos anteriores, pero incluyen algunas novedades, que se exponen a continuación.

A nivel ocular, se especifica que el test de Schirmer debe realizarse sin anestesia y, puesto que el Rosa de Bengala no está disponible en muchos países, se acepta la realización de otras tinciones, como la fluoresceína para la superficie corneal o el verde de lisamina para la conjuntival, y se sugiere incluso que reemplacen a la primera.

Para la confirmación de los signos de afectación glandular salivar se requieren exploraciones adicionales, aunque el flujo salival no estimulado es fácilmente realizable durante la exploración clínica. Para la sialografía parotídea se precisa la presencia de sialectasias difusas de acuerdo con el sistema de puntuación de Rubin y Holt[133]. La alteración de la gammagrafía salivar debe definirse como un retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la secreción del radiotrazador, de acuerdo con el método propuesto por Shall[60]. Otro cambio relevante es la definición de la histopatología, que ha sido ligeramente modificada, según recomendaciones de Daniels y Witcher[22].

El requerimiento de la presencia de cambios histopatológicos concretos en la biopsia labial o de autoanticuerpos característicos ayuda a distinguir la sequedad del SS de otras causas de sequedad, con lo que mejora la especificidad.

Finalmente, el grupo de Consenso elaboró normas para la clasificación basadas en el número y el tipo de criterios satisfechos y unos criterios de exclusión (tabla 5), entre los que la principal novedad radica en la adición del VHC o la radioterapia cervical previa, la eliminación de la sialoadenosis y la categorización de los fármacos con “efecto anti-

Tabla 5: ***Criterios internacionales revisados para la clasificación del síndrome de Sjögren***

I. SINTOMAS OCULARES (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes):
(a) ¿Ha tenido usted molestias del tipo de sequedad en ojos, diaria, persistente, durante más de 3 meses?
(b) ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos?
(c) ¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

II. SINTOMAS ORALES (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes):
(a) ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante mas de 3 meses?
(b) ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivares, recurrente o persistente?
(c) ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?

III. SIGNOS OCULARES (evidencia objetiva de afectación ocular definida como al menos una de las siguientes pruebas positivas):
(a) Test de Schirmer I, realizado sin anestesia (< 5 mm en 5 minutos).
(b) Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación > 4, según el sistema de Bijsterveld)

IV. HISTOPATOLOGÍA
Presencia de sialoadenitis focal linfocítica en la biopsia de glándula salivar menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un focus score > 1, definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm^2 de tejido glandular.

V. AFECTACIÓN GLANDULAR SALIVAR (Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivares, definida como al menos uno de las siguientes positiva):
1) Flujo salival no estimulado (< 1.5 ml en 15 minutos).
2) Sialografía parotídea con sielectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales.
3) Gammagrafía de las glándulas salivares con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador.

VI. AUTOANTICUERPOS (presencia en el suero de alguno de los siguientes):
Anti Ro(SSA) o Anti La(SSB) o ambos.

Normas revisadas para la clasificación
Síndrome de Sjögren Primario:
Aquellos pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada, el SSP puede definirse como sigue:
a) El paciente tiene biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad; 90% especificidad)
b) El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos (es decir, los grupos III, IV, V, VI) (84% sensibilidad; 95% especificidad)
c) Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clínico-epidemiológicos.
Síndrome de Sjögren secundario
Pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario.
Criterios de exclusión
Radioterapia de cabeza o cuello previa, Infección por el VHC, SIDA, Linfoma preexistente, Sarcoidosis, Enfermedad del injerto contra el huésped, Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico

colinérgico" en lugar de la antigua que incluía "antidepresivos, antihipertensivos, parasimpaticolíticos y neurolépticos".

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el SS puede afectar a diferentes glándulas y órganos, las principales manifestaciones clínicas son debidas a la afectación de las glándulas salivares y lagrimales. Será, por tanto, con las enfermedades que afectan a dichas glándulas con las que habrá que realizar un diagnóstico diferencial.

La afectación de las glándulas salivares puede clasificarse en 3 grandes grupos: procesos inflamatorios (sialoadenitis), aumentos de volumen o tumefacción indolora de las glándulas (sialoadenosis) y tumores de las glándulas.

Existe una amplia lista de patologías que afectan a las glándulas salivares, sin embargo, las más significativas son infecciones virales, alcoholismo crónico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, pancreatitis crónica, hiperlipidemias, sarcoidosis y los tumores de las glándulas salivares, especialmente linfomas. Las infecciones virales, en concreto, pueden producir infiltración linfocítica típica de las glándulas y síntomas similares a los del SSP pero no los hallazgos de la enfermedad autoinmune típica, como los anti-Ro/La.

Por otra parte la xeroftalmia puede darse en diversos procesos oftalmológicos que cursan con alteración de los componentes de las lágrimas, del funcionamiento lagrimal y de la superficie corneal.

No obstante, y como enfermedad sistémica que es, habrá que tener en cuenta la posibilidad de un SSP en pacientes en estudio por afectación orgánica no filiada y en el diagnóstico diferencial de los pacientes con fenómeno de Raynaud, artritis, tiroiditis, neumonitis o fibrosis pulmonar, vasculitis, acidosis tubular renal o glomerulonefritis, neuropatía periférica o alteraciones no filiadas del SNC, incluso si éstas tienen características de EM, etc.

En la tabla 6, se señalan recomendaciones para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica en un paciente con sospecha de SS.

TRATAMIENTO

Tratamiento etiopatogénico

En los últimos años se han ensayado diversos fármacos antivirales, anticitocinas y antimuscarínicos, en base al mejor conocimiento de la enfermedad.

Tabla 6: ***Recomendaciones para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica***

- Historia clínica
- Exploración completa (incluyendo territorios glandulares y ganglionares)
- Test de Schirmer I
- Tinción corneal con Rosa de Bengala u otra (preferible con lámpara hendidura)
- Medición flujo salivar no estimulado. Si disminuido, realizar flujo salivar tras estímulo con pilocarpina.
- Hemograma. Bioquímica con función renal y transaminasas.
- FR, ANA, Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB
- "Marcadores de actividad linfocitaria": LDH, β2-microglobulina, γglobulinas, Inmunoglobulinas (especialmente IgG)
- Proteinograma
- Rx tórax
- Biopsia de glándula salivar menor, sobre todo ante duda diagnóstica

- Adicionales:
  - VHC, VIH, crioglobulinas
  - Otros Autoanticuerpos (si sospecha otras conectivopatías/SS secundario)
  - TAC pulmonar, ganglionar, glandular,etc
  - Pruebas funcionales respiratorias
  - Estudio de manifestaciones extraglandulares o de afectación glandular unilateral
  - Gammagrafía salival

Fármacos antivirales

Un estudio con Zidovudina demostró mejoría en los parámetros subjetivos de xerostomía[134]. Con interferón-alfa oral o intramuscular, se ha obtenido mejoría subjetiva y del flujo salival, y hay datos de mejoría del infiltrado en biopsias labiales de control al finalizar el tratamiento[135,136].

Anti-citocinas

Los resultados con fármacos anti-TNF en pacientes con SSP han sido decepcionantes, tanto con infliximab como etanercept. Sin embargo hay datos prometedores con fármacos como el rituximab, que se comentan en un capítulo aparte.

Agonistas receptores muscarínicos M3

Un aspecto conocido recientemente en los pacientes con SS, es la presencia de anticuerpos frente al receptor muscarínico M3[137]. La pilocarpina y cevimelina, son fármacos parasimpático-miméticos que

estimulan la secreción de las glándulas exocrinas. Tienen acción agonista de los receptores muscarínicos M3, presentes en gran medida en las glándulas salivales y lagrimales, con escasa acción β-adrenérgica M2 (predominante en corazón y pulmón).

a) Pilocarpina

Su acción sialogoga provoca aumento de la secreción de todas las glándulas salivales. Se ha comunicado su utilidad en el tratamiento de la xerostomía provocada por; radioterapia cervical[138] o por antidepresivos tricíclicos. Estudios recientes[139-142] controlados con placebo en pacientes con SS, demostraron su eficacia en el tratamiento de la xerostomía.

Aunque la respuesta es individual, la dosis oral utilizada es de 5 mg, de 3 a 4 veces al día. El efecto aparece durante la primera hora y se mantiene alrededor de tres horas. Se aconseja mantener varias semanas el tratamiento antes de retirarlo por falta de eficacia.

Los efectos secundarios, se relacionan con su acción colinérgica. Se presentan en el 10%-30% de los pacientes; sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. En los estudios clínicos no se han detectado alteraciones en el ritmo cardíaco o de la tensión arterial.

Ante efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glaucoma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas. Además algunos pacientes refieren mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

b) Cevimelina

Con acción más potente y duradera que la pilocarpina y menor afinidad por el receptor M2[143]. La dosis utilizada es de 30 mg cada 8 horas por vía oral. Provoca menor sudoración que la pilocarpina (19% vs 40%), pero mayor frecuencia de nauseas (14% vs 9%) o diarrea (10% vs 6%). Las contraindicaciones son las mismas que para la pilocarpina.

Tratamiento hiposecreción glandular

El enfoque terapéutico se basa en tres principios: Proteger, Sustituir y Estimular. Además se debe prevenir y en su caso tratar las complicaciones.

XEROSTOMÍA

El alivio sintomático de la xerostomía depende de factores diversos, como enfermedad de base, grado de afección glandular; y en gran medida de la existencia de reserva glandular, puesto que los pacientes en que los sialogogos incrementen el flujo salival, se podrán beneficiar del tratamiento (Tabla 7).

Tabla 7: ***Tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS***

Medidas generales
- Hidratación abundante, evitando nicturia
- Evitar alimentos azucarados
- Evitar fármacos con acción xerogénica
- Evitar ambientes secos
- Humificadores en aerosol
- Saliva artificial: Aerosol (Bucalsone®, Salivart®), gel (Oralbalance®,Odamida®)
- Si sequedad nasal: lavados nasales con suero fisiológico, hidratantes nasales en aerosol (Lubrinasal®, Sterymar®, Rhinomer®)

Tratamiento estimulante de la secreción salival
- Chupar semillas/huesos de frutas, botón
- Caramelos-Chicles sin azúcar
- Pilocarpina (Salagen®)
- Cevimelina1 (Evoxac®)
- En investigación: Zivoduvina, Interferón alfa, Anti-TNF alfa

Tratamiento de las complicaciones
- Medidas anticaries
  - Evaluación periódica por Odontólogos
  - Higiene bucal exaustiva con uso de pasta dentrífica fluorada (Biotene®, Elmex®, FluorKin®)
  - Cepillo dental suave/ultrasuave, cepillo dental eléctrico
  - Fluoración bucal regular por Odontólogo
- Candidiasis oral
  - Nistatina oral: solución, óvulos
  - Fluconazol

Medidas generales

El paciente debe mantener una hidratación adecuada y si es posible no utilizar fármacos con acción xerogénica y evitar ambientes secos. Los humidificadores pueden ser de ayuda. En presencia de patología nasofaríngea acompañante, que pueda inducir respirar por la boca o dormir con boca abierta, el aerosol nasal hidratante al acostarse puede ayudar.

Tratamiento sustitutivo

Se basa en el uso de saliva artificial[144,145]. Se presenta como solución acuosa salina, en aerosol, con distintas concentraciones de flúor y

lubricantes que aumentan su viscosidad (Bucalsone®, Salivart®).

Actúan como lubricantes orales, sin apenas efectos secundarios. Para el máximo beneficio, se aplican las veces necesarias, de forma abundante, incluyendo la lengua. Al menos en verano, aconsejamos mantenerla en la nevera, para mejorar la aceptación por el paciente. Bien realizado, obtiene adecuada lubrificación al menos durante 30 minutos.

En pacientes con xerostomía grave y que usan prótesis dental, se aconseja utilizar gel lubricante por la noche (Oralbalance®,Odamida®). Se debe evitar el uso continuo de lubricantes con ácido (limón) pues pueden afectar al esmalte dental. Se han desarrollado reservorios para depositar saliva artificial en dentaduras y paladar artificial, con resultados dispares.

Tratamiento estimulante de la producción salival

Los pacientes que mantengan cierta reserva glandular, podrán beneficiarse de sialogogos y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural. Dependiendo del mecanismo los podemos dividir en mecánicos y sistémicos:

Mecánico

Se refiere al estímulo mecánico local de la masticación y también gustativo, con semillas/huesos de frutas, chicles o caramelos sin azúcar. El abuso de éstos últimos puede alterar el sabor de los alimentos y provocar aumento de caries por su contenido en carbohidratos

Fármacos sialogogos

Se pueden utilizar en los pacientes que encuentren mejoría, al menos subjetiva. Los compuestos con yodo (yoduro potásico), se deben evitar dado pueden provocar inflamación de las parótidas. Varios fármacos han sido valorados en estudios controlados:

a) Mucolíticos. Tanto N-Acetilcisteína[146], como Bromexina[147] no han demostrado aumentos objetivos de la secreción salivar, aunque algunos pacientes refieren mejoría subjetiva con su uso.
b) Anetholetrithione: Su utilidad en pacientes con SS es controvertida[148]. En un estudio realizado en 60 pacientes con SS con xerostomía y FS basal disminuido, la administración de 50 mg (Sonicur®) no provocó aumento objetivo significativo del FS durante las 3 horas siguientes, aunque se obtuvo mejoría subjetiva mediante escala visual análoga[149]. Los efectos secundarios son infrecuentes; nauseas y dolorimiento abdominal.
c) Agonistas receptores muscarínicos. pilocarpina y cevimelina ya comentados.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones más importantes son la aparición de caries, con la consecuente pérdida de piezas dentarias y la sobreinfección por Candida albicans.

Caries

Se aconseja evitar alimentos azucarados por su fermentación rápida y el consiguiente aumento de pH ácido bucal. La higiene bucal exhaustiva con cepillos dentales blandos (valorar en personas mayores el uso de cepillos eléctricos) es esencial, utilizando pastas dentríficas fluoradas (Biotene®, Elmex®, Fluor Kin®) e incluso realizando fluorización bucal regular, siempre bajo asesoramiento por Odontólogos.

Infección por Candida albicans

El tratamiento se basa en el uso de antifúngicos[55,149]. Se puede utilizar nistatina en suspensión, aunque para aumentar el tiempo de permanencia en la boca es muy efectivo utilizar óvulos vaginales de nistatina y disolverlos en la boca en 30 minutos, de una a tres veces al día. Para evitar recurrencias, el tratamiento debe ser prolongado. El fluconazol en dosis única de 400 mg puede ser eficaz. En pacientes con prótesis dentales se debe cuidar su limpieza y extraerlas mientras se usa nistatina en la boca.

XEROFTALMIA

Medidas generales

Los pacientes deben evitar o retardar la evaporación de las lágrimas: utilización de gafas de sol, incluso con protectores laterales, lágrimas artificiales y evitar lugares secos (tabla 8).

Tratamiento sustitutivo. Lágrimas artificiales

La mayoría de pacientes mejoran con su uso[65,150,151] (Tabla 9). Los lubricantes más utilizados son compuestos de celulosa

(Carmelosa, hipromelosa y metilcelulosa), hialuronato sódico y en secreciones espesas sustancias dispersantes (alcohol polivinílico, dextrano). En los casos de secreción abundante mucosa filamentosa, puede utilizarse agentes mucolíticos como Acetilcisteína al 10%, realizado en la farmacia sin conservantes, advirtiendo al paciente de su mal olor.

Se aconseja que los pacientes las usen de forma regular, sin esperar a presentar molestias, sobre todo en lugares secos (viajes en avión, aire acondicionado, etc). Para los pacientes con síntomas nocturnos se pueden utilizar lubricantes en forma de pomada oftálmica que retardan la evaporación.

La mayoría de los pacientes encuentran alivio con el uso de las lágrimas artificiales, sin embargo pueden presentarse diversas situaciones de interés práctico:

a) Algunos pacientes presentan de forma precoz sensación de ardor y quemazón ocular con su uso. Este hecho puede ocurrir debido a un efecto irritante local de algunos conservantes (cloruro de benzalconio, clorobutanol y edetato disódico). En pacientes con sequedad leve la secreción lacrimal que queda en el paciente diluye el conservante, pero en pacientes con sequedad más intensa se corrige con lágrimas sin conservantes.
b) En ocasiones las lágrimas artificiales alivian la sequedad ocular pero el paciente debe utilizarlas con mucha frecuencia. En este caso, se pueden utilizar lágrimas con mayor viscosidad o concentraciones mayores del lubricante, aunque puede provocar visión borrosa. Se puede considerar técnicas que cierran o estrechan los puntos de drenaje al conducto nasolacrimal. Suelen realizarse en el punto inferior del canal lácrimo-nasal. Con frecuencia se adaptan tapones de silicona en el conducto, que pueden retirarse con facilidad si fuera necesario.
c) En casos refractarios, desde hace unos años se aconseja utilizar lágrimas de suero autólogo del paciente, porque además de efecto lubricante, presentan propiedades mecánicas y bioquímicas similares a las de la lágrima natural. Contienen fibronectina, vitamina A y factores de crecimiento. Recientemente se han publicado datos que señalan que el suero de cordón umbilical, presenta mayor concentración de estos factores de crecimiento y puede ser efectivo en el tratamiento del ojo seco.

Tabla 8: ***Tratamiento de la xeroftalmia***

Medidas generales
- Evitar ambientes secos.
- Evitar desecación con gafas con cámara y gafas de sol
- Lágrimas artificiales de forma preventiva
- Si se acompaña de xerostomía, añadir pilocarpina oral (5 mg/6-8 horas)

Pacientes con xeroftalmia leve-moderada
- Usar lágrimas artificiales de forma regular que contengan celulosa
- Irritación local: cambiar de hidratante y si persiste usar lágrimas sin conservante
- Precisa usar lágrimas con frecuencia: utilizar el mismo compuesto con mayor concentración o en forma de gel
- Secreción mucosa filante: usar lágrimas con dispersante como alcohol-polivinílico. Valorar Acetil-cisteína 10% tópica

Pacientes con xeroftalmia grave
- Lágrimas artificiales con hidratante a mayor concentración, gel
- Lágrimas preparadas con suero autólogo
- Pomada oftálmica hidratante nocturna
- Valorar técnicas de oclusión lagrimal no permanente: tapones de silicona
- Valorar Ciclosporina A tópica

Tratamiento estimulante de la secreción lagrimal

Agonistas receptores muscarínicos

Estudios con Pilocarpina y Cevimelina han encontrado mejoría subjetiva y objetiva de la xeroftalmia en pacientes incluso con SS[140,141,143].

Ciclosporina A

En los últimos años se ha estudiado el efecto de la Ciclosporina A (CyA) tópica, en pacientes con xeroftalmia, porque se cree que con independencia de su etiología, la xeroftalmia moderada o grave, en definitiva, es un proceso inflamatorio. Sall demuestra su eficacia[155], en un estudio randomizado, controlado con placebo, de CyA en emulsión oftálmica al 0.05% y al 0.1% durante 6 meses, en 877 pacientes con xeroftalmia moderada o grave, el 30% diagnosticados de SS. Los pacientes con CyA, de forma significativa utilizaron menos lágrimas artificiales, mejoró el resultado de la prueba de Schirmer y de Fluoresceína.

Tabla 9: ***Preparados comerciales de lágrimas artificiales en España***

Preparado Comercial	Componente Hidratante	Presentación	Conservante
Liquifilm lágrimas	Alcohol polivinílico	Solución 1.4%	Clorobutanol
Hypo Tears	Alcohol polivinílico	Solución 1%	No
Liquifresh	Alcohol polivinílico, Polividona	Monodosis	No
Oculotect	Polividona	Monodosis y Solución	Cloruro Benzalconio
Vismed	Hialuronato sódico	Monodosis	No
Lacricvisc monodosis	Carbómero	Gel 0.3%, monodosis	No
Viscotears	Carbómero	Gel 0.2%	Edetato disódico
Siccafluid	Carbómero	Gel 0.25%	Cloruro Benzalconio
Cellufresh	Carmelosa (carboxi-metilcelulosa)	2 mg en solución, 0.5%, monodosis	No
Celluvisc	Carmelosa	4 mg en solución, 1%, monodosis	No
Colircusi Humectante	Metilcelulosa	Solución	Cloruro Benzalconio
Acuolens	Hipromelosa (hidro-xietilcelulosa)	Solución monodosis	No
Dacrolux	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
Tears Humectante	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
Lacrilube	Vaselina	Pomada	Clorobutanol
Lubrifilm	Vaselina, Lanolina	Pomada	No
Tears lubricante	Vaselina, Lanolina	Pomada	No

SEQUEDAD NASAL

El tratamiento de la sequedad nasal se basa en el uso de hidratantes y lubricantes en aerosol,[150,156] y retirar las secreciones secas. Los más utilizados contienen suero fisiológico o con agua de mar esterilizada (Lubrinasal®, Sterymar®, Rhinomer®). Puede ser de utilidad el uso de humidificadores. Si hay sospecha de infección nasal o sinusal, se debe utilizar antibióticos. En pacientes con síntomas nasales constantes debe descartarse un proceso alérgico que provoque rinitis.

SEQUEDAD CUTÁNEA

El tratamiento, se basa en el uso de hidratantes/lubricantes locales y evitar la desecación cutánea[150,156]. Los lubricantes más importantes son productos grasos, con vaselina, ácidos grasos, ceras y parafina. Se prefieren ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). Se aconseja utilizarlas después del baño o la ducha, con la piel seca sin frotar.

Otras sustancias pueden aportar otos beneficios. La avena tiene efecto emoliente y es poco alérgena o irritante (Ejemplo: Avenamit crema®, línea de productos Emulave®, Productos Dermopan A-Derma®). El lactato además actúa reponiendo el manto ácido de la piel (Ejemplo: Xeralaude Omega crema®, Lactacyd Vital emulsión®, Crema OTC manos®). La urea tiene efecto descamativo en la piel (peelling). Tiene interés su uso en zonas de piel muy seca o hiperqueratósica, asociado a un vehículo graso (Ejemplo: Eucerin 5% urea crema®, Urexine crema®, Urealeti emulsión®).

El uso de agua como hidratante cutáneo se debe evitar por su rápida evaporación, incrementando la sequedad. Los cosméticos pueden aplicarse, al menos 5 a 10 minutos después del producto hidratante. Se debe evitar el jabón tradicional porque el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial y los jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad. Se debe usar factor de protección solar no menor de 15. No se usan los derivados de vitamina A, como el ácido retinóico, por su poder irritante. Es aconsejable utilizar lápices y/o cremas labiales hidratantes de las mismas características que las comentadas para la piel en general.

SEQUEDAD VAGINAL

Los lubricantes vaginales y vulvares son útiles[156]. En la vagina deben usarse exclusivamente lubricantes solubles en agua. Para evitar la dispareunia se utilizan lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja. En pacientes postmenopáusicas se aconseja valorar el tratamiento hormonal sustitutivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaya JM. Síndrome de Sjögren. Concepto y clasificación. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 15-21.
2. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren´s syndrome. Arch Intern Med 2004;164:1275-1284.
3. Andreu Sánchez JL, Mulero Mendoza J. Síndrome de Sjögren. En E Pascual, V Rodríguez Valverde, J Carbonell Abelló, JJ Gómez-Reino Carnota, eds. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones S.A.,1998:617-632.
4. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera. Síndrome de Sjögren. En: Rojas-Rodriguez J, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, eds. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Barcelona: Doyma S.A., 1997:99-106.
5. García Carrasco M, García Carrasco A, Flores González V, Ramos Casals M, Font Franco J. Papel etiopatogénico de las infecciones virales. En: Síndrome de Sjögren. Ramos-Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M Ed. 2003. Masson SA. Barcelona. 53-72.
6. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocitosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18: 683-97
7. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren´s Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992,339:321-3.
8. Ramos-Casals M, , García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjögren´s Syndrome and hepatitis C virus. Clin Rheumatol 1999;18:93-100
9. Miyasaka N, Saito I, Haruta J. Possible involvement of Ebstein-Barr virus in the pathogenesis of Sjögren´s syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1994;72:166-70.
10. Baboonian C, Venables PJ, Booth J et al. Virus infection induces redistribution and membrane localisation of the nuclear antigen La (SSB): a possible mechanism for autoimmunity. Clin Exp Immunol 1989;78:454-9
11. Lahita RG. The connective tissue diseases and the overall influence of gender. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41(2):156-65.
12. Youinou P, Mackenzie L, Le Massoni G et al. CD5-expressing B lymphocytes in the blood and salivary glands of patients with primary Sjögren´s Syndrome. J Autoimmun 1988;1:185-94
13. Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial salivary gland immunopathology in Sjögren´s síndrome. Scand J Rheumatol Suppl 1986; 61:67-70
14. Fox RI, Adamson TC, Fong S, Young C, Howell FV. Characterization of the phenotype and function of lymphocytes infiltrating the salivary gland in patients with primary Sjögren´s Syndrome. Diagn Immunol 1983;1:233-9

15. Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expresion in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjögren´s Syndrome. Br J Rheumatol 1995;34:326-33
16. Melendro EJ, Saldate C, Rivero SJ, Alarcón-Segovia D. T cell subpopulations in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases as determined by flow cytometry using monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol 1983;27:340-7
17. Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjögren´s Syndrome and autoimmune hemolitic anaemia in sisters. A family study. Am J Med 1983;74:1066-71
18. Mann DL, Moutsopoulos HM. HLA DR alloantigens in different subsets of patients with Sjögren´s Syndrome and in family members. Ann Rheum Dis 1983;42:533-638.
19. Reveille JD, Raymond RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren´s Syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. Ann Intern Med 1984;101:748-56
20. Wilson RW, Provost TT, Bias WB. Sjögren´s síndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic manifestation. Artritis Rheum 1984;27:1245-53.
21. Reveille JD, Arnett FC. The inmunogenetics of Sjögren Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18(3): 539-50
22. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren´s Syndrome. Arthritis Rheum 1994;37:869-77
23. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren´s disease. J Clin Pathol 1968;21:656-60
24. De Wilde PCM, Baak JPA, van Houwelingen JC, Kater L, Slootweg PJ. Morphometric sudy of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. J Clin Pathol 1986;39:406-17
25. Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren´s syndrome. Scand J Rheumatol 1986;(suppl)61:52-5
26. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP et al. The oral component of Sjögren´s syndrome. Oral Surg 1975;39: 875-85
27. Greenspan J, Daniels T, Talal N, Sylvester R. The histopathology of Sjögren´s Syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;37:217-30
28. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren´s Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993;36:340-7
29. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren´s Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554-8
30. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren´s Syndrome. Sensitiviy and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren´s Syndrome. Ann Rheum Dis 1994;53:637-47
31. Brennan, MT, Sankar, V, Leakan, RA, et al. Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjogren´s syndrome and dry mouth patients. Arthritis Rheum 2002; 47:189.
32. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L et al. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in PSS. Arthritis Rheum 1992; 35: 1368-72
33. Fox RI, Howell FV, Bone RC et al. PSS: Clinical and immunopathologic features. Semin Arthritis Rheum 1984; 14:77-105
34. Gerli R, Muscat C, Giasanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjógren´s syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. Br J Rheumatol 1997; 36: 969-75
35. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. JADA1991;122:63-69.
36. Rosas J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Ena J, Pascual E. Glándulas salivales y saliva. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003.29-37.
37. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. J Rheumatol 1987;14:766-771.
38. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. Ann Rheum Dis 1998;57:20-24.
39. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community based study of prevalence and impact. Br J Rheumatol 1998;37:1069-1076.
40. Schein OD. Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly. Arch Intern Med 1999;159:1359-1363.
41. Heft MW, Baum BJ. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. J Dent Res 1984;63:1182-1185.

42. Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. J Dent Res 1988;67:1225-1228.
43. Ship JA, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people?. Lancet 1990;336:1507.
44. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, et al Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. Lupus 1999;8:20-23.
45. Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. Clin Exp Rheumatol 1989;7:127-129.
47. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J. Sjögren's síndrome and hepatitis C virus. Clin Rheumatol 1999;18:93-100.
48. Ramos Casals M, García Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome. Clinical and immunological description of 35 cases. Medicine 2001;80:1-8.
49. Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;81:172-176.
49. Mulligan RA, Sobel S. Drugs commonly used by the elderly: a review for dental practice. J Calif Dent Assoc 1994;22:35-47.
50. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:571-589.
51. Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. Clin Exp Rheumatol 1989;7:127-129.
52. Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidosis. Clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:41-49.
53. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of Candida albicans in Sjögren's syndrome. J Clin Pathol 1980;33:282-287.
54. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio, et al. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1998;25:911-915.
55. J Rosas, J Ena, M López, et al. Prevalencia de la colonización por Candida en pacientes con xerostomía. Rev Esp Reumatol 1997:24:154.
56. Workshop on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures. Clin Exp Rheumatol 1989;7:212-219.
57. J Rosas. Estudio del flujo salival en pacientes con xerostomía. Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernández, Elche. 1999.
58. Kohn WG, Ship JA, Atkinson JC, Patton LL, Fox PC. Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary flow rate. J Oral Pathol Med 1992;21:70-74.
59. J Rosas, M García-Carrasco, M Ramos-Casals, J Ena, E Pascual. Afectación oral. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003.139-155.
60. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjögren´s syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. JAMA 1971;216:2109-2116.
61. Van den Akker HP, Busemann-Sokole E. Absolute indications for salivary gland scintigraphy with 99Tc-pertechnetate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:440-447.
62. Coll J, Porta M, Rubiés-Prat J, Gutiérrez-Cebollada J, Tomás S. Sjógren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. Ann Rheum Dis 1992;51:607-610.
63. Verdú J, Rosas J, Serrano J, Martínez A, Caballero O. Scintigraphic assessment of salivary funtion in xerostomia. Comparison with pilocarpine stimulation. Eur J Nucl Med 1996; 23 (suppl):1073.
64. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:591-608.
65. Baraf CS. Glandular involvement: skin. En Harris EK, Carsons S, Sciubba JJ, Talal N, eds. The Sjögren's syndrome handbook; an authoritative guide for patients prepared by specialists in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome from Sjögren's syndrome foundation Inc. New York: The moisture seekers newsletter, 1989:81-90.
66. Skopouli FN, Papanikolau S, Malamou-Mitsi V, Papanikolau N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynecoloical profile in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1994;53:569-573.
67. Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, et al. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1994;170:835-837.
68. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren´s Syndrome in the Norht East of England: a long term follow-up study. Rheumatology 1999;38:245-53.
69. M García-Carrasco, M Ramos-Casals, J Rosas, et al. Primary Sjögren Síndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine 2002;81:270-280.
70. Fernández-Carballido, C. Estudio de los antígenos HLA en pacientes con Síndrome de Sjögren Primario y su asociación con las manifestaciones clínicas. Tesis doctoral. Universidad Miguel Hernández 2002.

71. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren´s syndrome. Br J Rheumatol 1993; 32: 609-13
72. Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjögren´s syndrome: a prospective study of 72 patients. J Rheumatol 1995;22:133-6
73. Vitali C, Tavoni A, Neri R et al. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren´s syndrome. Evidence of a relationship with psicological depression. Scand J Rheumatol 1989;18: 21-7
74. Lindvall, B, Bengtsson, A, Ernerudh, J, Eriksson, P. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. J Rheumatol 2002; 29:717.
75. Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, Jouquan J, Fauquert P, Le Goff P. Raynaud´s phenomenon in primary Sjögren´s syndrome. Br J Rheumatol 1990;29:205-7
76. Skopouli FN, Talal A, Galanopoulos V, Tsampoulas CG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Raynaud´s phenomenon in primary Sjögren´s syndrome. J Rheumatol 1990;17:618-20
77. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren´s Síndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis 2005; 64:347-54
78. Kraus A, Caballero-Uribe C, Jakez J Villa AR, Alarcón-Segovia D. Raynaud´s phenomenon in primary Sjögren´s syndrome. Association with other extraglandular manifestations. J Rheumatol 1992;199:1572-4
79. Pérez B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren´s syndrome. Am J Med 1995;99: 480-4
80. Ruggeri RM, Galletti M, Mandolfino MG et al. Thyroid hormone autoantibodies in Primary Sjögren syndrome and Rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. J Endocrinol Invest 2002;25:447-54
81. Loviselli A, Mathieu A, Pala R et al: Development of thyroid disease in patients with primary and secondary Sjögren´s syndrome. J Endocrinol Invest 1988; 11:653-6
82. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome.Study in a series of 160 patients. Medicine (Baltimore) 2000;79:103-8
83. Constantopoulos SH Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjógren´s syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18:617-35
84. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulos V et al. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjógren´s syndrome. Chest 1991;99:1394-7
85. Vitali C, Tavoni A, Viegi G et al. Lung involvement in Sjögren´s syndrome: a comparison between patients with primary and secondary syndrome. Ann Rheum Dis 1985; 44:455-61
86. Gardiner P, Ward C, Allison A et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren´s syndrome. J Rheumatol 1993;20: 831-7
87. Kelly C, Gardiner P, Pal B et al. Lung function in primary Sjögren´s syndrome: a cross sectional and longitudinal study. Thorax 1991;46:180-3
88. Wright SA, Convery RP, Liggett N. Pulmonary involvement in Sjögren´s Syndrome. Rheumatology 2003;42:697-8
89. Koyama M, Johko T, Honda O et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren´s Syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography in 60 patients. J Thorac Imaging 2001;16:290-6
90. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in Sjögren´s Syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis 1999; 58:61-4
91. Vitali C, Viegi G, Tassoni S et al. Lung function abnormalities in different connective tissue diseases. Clin Rheumatol 1986;5:181-8
92. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow-up of pulmonary function in patients with primary Sjögren´s Syndrome. Ann Rheum Dis 2000;59:709-12
93. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren´s syndrome Ann Rheum Dis 1985; 44; 610-5
94. Raderer, M, Osterreicher, C, Machold, K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to Helicobacter pylori eradication in patients with autoimmune disease. Ann Oncol 2001; 12:937)
95. Szodoray, P, Barta, Z, Lakos, G, et al. Coeliac disease in Sjogren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. Rheumatol Int 2004; 24:278
96. Golding PL, Bown A, Mason AMS. Sicca complex in liver disease. Br Med J 1970;4:340-51pancreática
97. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC. Sjögren´s syndrome in patients with primary biliary cirrosis. Hepatology 1990;11:730-7
98. Tu WH, Shearn MA, Lee JC, Hopper J Jr. Interstitial nephritis in Sjögren´s Syndrome. Ann Intern Med1968;69:1163-70
99. Shioji R, Furuyama T, Onodera S, Saito H, Sasaki Y. Sjögren´s Syndrome and renal tubular acidosis. Am J Med 1970;48:456-63
100. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. Am J Med 1978;64:955-70

101. Cortez M, Sturgill BC, Bolton WK. Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjögren´s Syndrome. Am J Kidney Dis 1995;25:632-6
102. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren´s Syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001;16:2328-36
103. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy documentes renal involvement in primary Sjögren´s Syndrome. Medicine (Baltimore) 2000; 79:241-9
104. Leppilahti, M, Tammela, TL, Huhtala, H, et al. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. Am J Med 2003; 115:62
105. Rosembaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. Muscle Nerve 2001;24-154-69
106. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren Syndrome: a study of 82 patients. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 280-91
107. Chai, J, Herrmann, DN, Stanton, M, et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome. Neurology 2005; 65:925
108. Grant IA, , Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. Neurology 1997;48:855-962
109. Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren´s syndrome: new insights into immunopathogenesis. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18:637-672.
110. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 281-92.
111. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren´s Syndrome. QJM 2000; 93; 825-9.
112. King PD, McMurray RW, Becherer PR. Sjögren´s Syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1994;89:1047-50
113. Kassan SS, Tomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978;89:888-92
114. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J et al. Autoinmune and chronic inflammatory disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma by subtype. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 51-60
115. Tzioufas AG; Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren Syndrome. Arthritis Rheum 1996; 39:767-72.
116. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren´s Syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren´s Syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42: 1765-72.
117. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjógren´s Syndrome. Clin Exp Immunol 1972;10:199-221
118. Fox RI, Chan EK, Kang HI. Laboratory evaluation of patients with Sjögren´s Syndrome. Clin Biochem 1992;25:213-22
119. Pisa EK, Pisa P, Kang HI, Fox RI. High frequence of t(14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjögren Syndrome patients. J Exp Med 1991;174:1245-50
120. Guo K, Major G, Foster H et al.Defective repair of 06-methylguanine-DNA in primary Sjögren´s syndrome patients predisposed to lymphoma. Ann Rheum Dis 1995;54:229-232
121. Mariette X. Lymphomas complicating Sjögren´s syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. Ann Rheum Dis 2001;60:1007-10
122. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren Síndrome. Classification and clinical significance in 52 patients. Medicine (Baltimore) 2004; 83:96-106.
123. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren síndrome: clinical caracteristics and folow-up of 82 cases. Semin Arthritis Rheum 2006; 35:312-21
124. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N et al. Circulating monoclonal inmunoglobulins in Sjögren Syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. Medicine (Baltimore) 2005; 84: 90-7.
125. Morozzi G, Bellisai F, Simpatico A, Pucci G, Bacarelli MR, Campanella V et al.Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol. 2000 Nov-Dec; 18(6):729-31
126. Harley JB, Alexander EL, Bias WB et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren´s syndrome. Arhtritis Rheum 1986;29:196-206
127. Reichlin M. Significance of the Ro antigen system. J Clin Immunol 1986; 6:339-48
128. Rader MD, O´Brien C, Liu Y, Harley JB, Reichlin M. Heterogeneity of the Ro/SSA antigen. Different molecular forms in lymphocytes and red blood cells.J Clin Invest 1989;83:1293-8
129. Ben-Chetrit E, Fox RI, Tam EM. Dissociation of immune responses to the SS-A(Ro) 52 Kd and 60 Kd

polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren´s syndrome. Arhtritis Rheum 19990;33:3449-555
130. Gottlieb E, Steitz JA, Function of the mammalian La protein: evidence for its action in transcription termination by RNA-polymerase III. EMBO J 1989;8:851-61
131. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjögren Syndrome. En: Klippel JH, Dieppe PA ed. 1994; Mosby
132. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM and the European Study Group for the classification criteria for Sjögren´s Syndrome. A proposal for modification of the European classification criteria for Sjögren´s Syndrome (Abstract). Clin Exp Rheumatol 2000;18:118.
133. Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. Am J Roentgenol 1957; 77: 575-98.
134. Steinfield SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren syndrome. Rheumatology 1999;38:814-817.
135. Ferracioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. Interferon alpha-2 increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-Chloroquine. Clin Exp Rheumatol 1996;14:367-371.
136. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN protocol study group. J Interferon Cytokine Res 1999;19:943-951.
137. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2000;43:16447-1654.
138. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation to reduce xerostomia and salivary dysfunction. Cancer 1993;71:1848-1851.
139. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2002;41:670-675.
140. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 1999;159:174-181.
141. Papas A, Charney M, Goden H, et al. The effectiveness of oral pilocarpine-HCl tablets for the treatment of dry mouth symptoms associated with Sjögren's syndrome. A dose-tritation study. Arthritis Rheum 1997;40 Suppl 9:S202.
142. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. Results of the treatment with oral pilocarpine in 100 patients with primary Sjögren´s syndrome. Med Clin (Barc). 2006;126:637.
143. Cevimeline (Evoxac) for dry mouth. Med Let Drug Ther 2000;42:70.
144. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, et al. Artificial salivas: present and future. J Dent Res 1987;66:693-698.
145. Carmona Ortells L, Laffón Roca A. Terapia local del síndrome de Sjögren. Una revisión práctica. Rev Esp Reumatol 1994;21:259-262.
146. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MID. A double-blind, cross-over, study of oral N-Acetylcysteine in Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986;suppl. 61:253-258
147. Prause JU, Frost-Larsen K, Hoj L, Isager H, Manthorpe R. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromexine. Acta Ophthamol 1994;62:489-497
148. Epstein JB, Decoteau WE, Wilkinson A. Effect of Sialor in treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome. Oral Surg 1983;56:495-499. 107.
149. Hernández YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1989;68:324-329.
150. Fox RI. Treatment of the patient with Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:699-710.
151. JM Vázquez, M Grau, P Díaz, JR Fontenla. Tratamiento de la afección ocular. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 539-549
152. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case control study. Am J Ophtalmol 2005;139:242-246.
153. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. Am J Ophthalmol. 2007;144:86-92. Epub 2007 May 9.
154. Nelson JD, Friendlaender MH, Yeatts RP, et al. Oral pilocarpine for symptomatic relief of kerotoconjunctivitis sicca in patients with Sjögren's syndrome. The MGI PHARMA Sjögren's Syndrome Study Group. Adv Exp Med Biol 1998;438:979-983
155. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, and the CsA phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficay and safety of Ciclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye diease. Ophthalmology 2000;107:631-639.
156. J Rosas, M García-Carrasco, FA Carrillo, R Ramón. Tratamiento de la afección de otras mucosas. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 539-549

Terapias Biológicas en el Síndrome de Sjögren Primario

S. Muñoz[1], P. Brito Zerón[1], J.A. Castellano Cuesta[2], R. Berenguer Prieto[3], J. Rosas Gómez de Salazar[4], M. Ramos Casals[1]
[1]Servicio Enfermedades Autoinmunes, IDIBAPS, Hospital Clínic, Barcelona. [2]Sección Reumatología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia. [3]Sección Reumatología, Hospital 9 d'Octubre, Valencia. [4]Sección Reumatología, Hospital de Villajoyosa, Alicante.

Estudios recientes han analizado nuevas propuestas terapéuticas en el síndrome de Sjögren (SS), enfocadas principalmente en el uso de agentes biológicos. Las terapias dirigidas contra las células B parecen ser los agentes más prometedores en el SS primario (SSP), especialmente rituximab, el cual se ha usado en más de 50 casos reportados. Otros tratamientos incluyen el epratuzumab y el belimumab. En un futuro cercano, los agentes biológicos jugarán un papel clave en el tratamiento de complicaciones graves, ampliando las opciones terapéuticas en el SSP y ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, los posibles riesgos y beneficios del uso de estos fármacos deben ser cuidadosamente balanceados.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que principalmente afecta a las glándulas exocrinas y generalmente se presenta como sequedad persistente de la boca y los ojos[1]. Se estima que de 2 a 4 millones de personas en los Estados Unidos tienen SS, de los cuales aproximadamente 1 millón tienen un diagnóstico establecido[2-8]. La enfermedad puede ocurrir en todas las edades pero típicamente tiene su establecimiento entre la cuarta y sexta décadas de la vida, aunque algunos casos se detectan en mujeres más jóvenes, especialmente en madres de recién nacidos con bloqueo cardiaco congénito[9]. La variabilidad en la presentación del SS puede explicar parcialmente la demora en el diagnóstico de hasta 9 años desde el establecimiento de los síntomas[10].

El SSP representa un modelo patológico de la evolución desde la activación del linfocito B policlonal a la expansión de la célula B oligo-monoclonal, lo cual puede culminar en el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa maligna[1-10]. Frecuentemente se observa una activación policlonal de linfocitos B en tejidos exocrinos en pacientes con SSP; la estimulación permanente de células B autorreactivas favorece eventos oncogénicos y puede conducir al desarrollo de linfoma de células B[11].

En el presente, no existe tratamiento capaz de modificar la evolución del SS y la propuesta terapéutica se basa en el reemplazo sintomático la estimulación de las secreciones glandulares, usando agentes sustitutivos y muscarínicos orales, mientras que la afectación extraglandular requiere una terapia específica de órgano con corticosteroides e inmunosupresores. El uso de agentes biológicos dirigidos a moléculas y receptores involucrados en la etiopatogenia del SSP, abre una nueva era en el manejo terapéutico de estos pacientes (Tabla 1).

TERAPIAS ANTI-LINFOCITO B

Rituximab

El rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor linfocitario CD20, es la terapia biológica más prometedora en el tratamiento del SS. El CD-20 se considera un marcador específico para células B, altamente expresado en la superficie de los linfocitos pre-B y de las células B maduras activadas, pero no se expresan en otras células[12]. En 1997, el rituximab fue el primer agente monoclonal terapéutico aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células B, y ha sido usado para tratar pacientes con enfermedades autoinmunes no neoplásicas, tales como trombocitopenia autoinmune, AR, anemia hemolítica y crioglobulinemia mixta[13]. El blanco específico del rituximab (células B) podría sugerir un papel en la modificación de eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP. Estudios recientes[14,15] han mostrado excelentes resultados en pacientes con LES, una enfermedad autoinmune sistémica también caracterizada por la hiperreactividad de células B.

Tres estudios recientes, todos con un diseño abierto, han evaluado el papel terapéutico del rituximab en pequeñas series de pacientes con SSP.

1) Gottenberg et al[16] describieron 6 pacientes con SSP tratados con rituximab por linfoma asociado (n=2) y características sistémicas (n=4).
2) Pijpe et al[17] dirigieron un estudio fase II en 8 pacientes con SSP activo de corta duración (<4 años) y 7 pacientes con SSP y linfoma de tipo tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Los pacientes fueron tratados con 4 infusiones de rituximab (375 mg/m2) semanalmente después de pretratamiento con prednisona (25 mg) y clemastina.
3) Seror et al[18] hicieron un análisis retrospectivo de 16 pacientes con SSP que recibieron rituximab para linfoma (n=5) o manifestaciones sistémicas (n=11).

Se han reportado 15 casos adicionales de pacientes individuales tratados con rituximab[19-28]. En estos pacientes, las principales indicaciones clínicas para su uso fueron manifestaciones de sequedad, afectación extraglandular y linfoma asociado (Tabla 2).

Mejoría de las manifestaciones de sequedad

El efecto del rituximab en las manifestaciones sicca se ha analizado específicamente en tres estudios. Gottenberg et al[16] describieron una significativa mejoría en la sensación subjetiva de sequedad en 3 pacientes y la estabilización de las pruebas diagnósticas en 2. Pijpe et al[17] también encontraron una significativa mejoría en los síntomas subjetivos e incremento en la función glandular salivar en aquellos pacientes que conservan función residual. En contraste, Seror et al[18] encontraron que la sequedad mejoró en solo una minoría de pacientes. Debido al bajo número de pacientes incluidos en estos estudios, deberían realizarse estudios controlados de mayor magnitud para evaluar la eficacia del rituximab en la sequedad de los pacientes con SSP.

Manifestaciones extraglandulares

El rituximab ha sido usado con éxito para tratar las manifestaciones sistémicas del SSP. Gottenberg et al[16] reportaron eficacia terapéutica en 5 de 6 pacientes con afectación extraglandulares, con reducción de la dosis de corticosteroides en 4 de 5 pacientes. Seror et al[18] describieron resultados similares en 11 pacientes con SSP tratados con rituximab por crioglobulinemia mixta (n=5), enfermedad pulmonar refractaria con poliartritis (n=2), poliartritis grave (n=2), trombocitopenia (n=1) y mononeuritis múltiple (n=1). Se observó eficacia del tratamiento en 9 de estos 11 pacientes, con reducción de la dosis de corticosteroides en todos los casos.

Tabla 1: ***Clasificación de las nuevas terapias biológicas***

Terapias Anti-Linfocito B
- Rituximab (anti-CD20)
- Ocrelizumab (anti-CD20 humanizado)
- Epratuzumab (anti-CD22)
- Belimumab (anti-BAFF)

Terapias Anti-Linfocito T
- Efalizumab (anti-CD11a)
- Alefacept (anti-CD2)
- Abatacept (anti-CD80/86)

Terapias Anti-Citocinas
- Infliximab (anti-TNF)
- Etanercept (anti-TNF)
- Tocilizumab (anti-IL6r)
- Otras (anti-IL10, anti-IL17, anti-IFNα)

Terapias Anti-Complemento
- Eculizumab (anti-C5a/C5b-9)

Tabla 2: ***Indicaciones clínicas para el uso de rituximab en el SS primario***

- Síndrome seco[16,17]
- Disfunción de glándulas salivares[17]
- Artritis grave[18]
- Neuropatía periférica[18,27]
- Glomerulonefritis[28]
- Vasculitis crioglobulinémica[18,28]
- Escleritis refractaria[23]
- Citopenias graves[18]
- Linfoma de células B[16-22,26]

El rituximab ha sido usado para tratar otras características sistémicas relacionadas con el SS en casos aislados. Ahmadi et al[23] trataron una paciente con SS y con escleritis anterior refractaria, mientras que Gorson et al[27] describieron mejoría significativa en un paciente con neuropatía sensorial. Touma et al (28) reportaron substancial mejoría en un paciente con púrpura cutánea y glomerulonefritis. Por contra, Ring et al[24] no encontraron efecto del rituximab en acidosis tubular renal. De este modo, los datos actuales sugieren que el rituximab parece tener efecto significativo en la mayoría de las manifestaciones extraglandulares asociada con SSP.

Linfoma de células B

Se han publicado reportes recientes de pacientes con SS y linfoma tratados con rituximab. Shih et al[19] describieron la resolución de linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes con SS tratados con rituximab; Somer et al trató un paciente con SS y linfoma con rituximab, observando mejoría de la parotidomegalia, pruebas oculares y tasa de flujo salivar y Harner et al[21] trataron exitosamente un linfoma de la zona marginal asociado con SS.

Los principales estudios de rituximab en pacientes con SSP incluyeron pacientes con linfoma asociado. Gottenberg et al[16] observaron remisión completa en uno de los dos pacientes con linfoma. De los 7 pacientes con MALT incluidos en el estudio de Pijpe et al[17], se alcanzó remisión completa en 3 casos, el linfoma permaneció estable en 3 y progresó en 1. Seror et al[18] reportaron mejores resultados, con eficacia del tratamiento en 4 de los 5 pacientes con linfoma. Globalmente, se observó respuesta terapéutica al rituximab en 8 de los 13 pacientes con SS y linfoma.

El rituximab también ha sido postulado como quimioterapia adyuvante en pacientes con SSP diagnosticados de linfoma de célula B agresivos. En un estudio reciente, Voulgarelis et al[26] describieron la remisión a largo plazo de linfoma difuso de células B grandes en 6 pacientes con SSP que recibieron combinación de CHOP y rituximab. Estos resultados fueron mejores que los de 9 casos tratados únicamente con CHOP.

También se ha publicado la utilización de rituximab en el tratamiento de 2 pacientes con SS asociado a virus de hepatitis C (VHC) que desarrollaron linfoma de células B[22] (Figura 1). Se han observado pocos efectos colaterales en estudios recientes en pacientes con VHC, sin empeoramiento de la hepatopatía subyacente[29,30]. El rituximab puede considerarse una terapia segura y efectiva para el linfoma de células B en pacientes con SS, ya sea en su forma primario o asociado con VHC.

Efectos adversos

La tolerabilidad y seguridad del rituximab han sido bien descritas en artículos de revisión sobre linfoma de células B y en estudios clínicos en AR[31]. Los eventos adversos más frecuentes son reacciones a la infusión (30-35%), usualmente ligeras a moderadas. Actualmente no hay datos que sugieran incremento del riesgo a infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis) o al desarrollo de malignidad. Se ha reportado neutropenia en 8% de los pacientes con linfoma de células B tratados con rituximab y debería tomarse en cuenta debido a su frecuente detección en pacientes con SSP[32]. Como el rituximab es un anticuerpo quimérico, se han comunicado anticuerpos humanos anti-quiméricos (AsHAQ) en 9% de pacientes con AR, aunque los eventos adversos relacionados con AsHAQ son raros[31]. Se ha reportado algunos casos de eventos graves relacionados con la infusión, incluyendo enfermedad del suero[33].

Cuatro de los 15 pacientes (27%) incluidos en el estudio de Pijpe et al[17] desarrollaron AsHAQ. Tres (19%) de los 16 pacientes tratados por Seror et al[18] experimentaron efectos adversos graves, aunque sólo uno desarrolló una leve reacción similar a la enfermedad del suero con AsHAQ positivos. Cinco de los 16 pacientes fueron tratados nuevamente con buena eficacia y tolerancia, excepto por una probable reacción similar a la enfermedad del suero en un paciente. Las diferentes prevalencias de eventos adversos descritas en estos estudios pueden estar relacionadas al uso concomitante de corticosteroides. Esto sugiere que en el SSP, el rituximab debería usarse junto con corticoosteroides diarios (como ocurre con el uso de agentes inmunosupresores) más que como monoterapia. Evidencia reciente sugiere que el uso de anti-CD20 humanizado podría ser una alternativa en pacientes con enfermedades autoinmunes que desarrollan AsHAQ después de recibir rituximab[34].

El 19 de Diciembre de 2006, la FDA publicó una alerta basada en 2 reportes espontáneos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y fatal (LMP) en pacientes con LES que habían recibido rituximab[35]. La LMP fue comunicada por primera vez en enfermedades reumáticas en 1975 en un paciente con AR tratado con clorambucil[36]. Se han reportado casos, en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas como granulomatosis de Wegener y LES[37-39]. Hasta la fecha, se han comunicado 20 casos no relacionados a agentes biológicos en pacientes con LES, la mayoría de los cuales habían recibido altas dosis de corticosteroides y uno o más agentes inmunosupresores. Aunque la LMP no ha sido todavía comunicada en pacientes con SS, los candidatos a rituximab deberían ser advertidos sobre la posible ocurrencia de LMP e incrementar la vigilancia del desarrollo de síntomas neurológicos como paresia, problemas de coordinación o deterioro cognitivo. Por ello, puede ser prudente considerar la participación preexistente del SNC como escenario de precaución para su uso en SSP.

Epratuzumab

CD22 es una sialoglucopreteína transmembrana de tipo I de 135 kDa de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) restringida los linfocitos B[40]. Se

expresa en las células B en las zonas folicular, del manto y marginal; pero está débilmente presente en las células B germinales[41]. La modulación selectiva de células B se ha alcanzado recientemente utilizando un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD22. Este anticuerpo (epratuzumab) fue desarrollado originalmente para el tratamiento de LNH, siendo eficaz, con buen perfil de seguridad[44]. Recientemente, se han obtenido resultados prometedores con el uso de epratuzumab en pacientes con LES[45].

Steinfeld et al[46] han dirigido un estudio abierto fase I/II investigando la seguridad y eficacia del epratuzumab en el tratamiento de pacientes con SSP activo. Dieciséis pacientes recibieron 4 infusiones de 360 mg/m^2 de epratuzumab, una vez cada 2 semanas, con seguimiento de 6 meses. Catorce pacientes recibieron todas las infusiones sin reacciones significativas, 1 paciente recibió 3 infusiones y 1 descontinuó el tratamiento debido a una reacción aguda leve en la primera infusión. Tres pacientes mostraron niveles moderadamente elevados de AsHAQ sin manifestaciones clínicas. Los niveles de células B se redujeron en 54% y 39% a las 6 y 18 semanas, respectivamente; pero los niveles de células T, inmunoglobulinas y pruebas de laboratorio de rutina no cambiaron significativamente. El 53% de pacientes alcanzaron una respuesta clínica a las 6 semanas. De acuerdo a este estudio preliminar, el epratuzumab parece ser un tratamiento prometedor en el SSP activo.

Belimumab

El factor de actividad de células B (BAFF), un miembro recientemente descrito de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF)[47] es esencial para el control de la maduración y supervivencia de células B[48] y ha generado un gran interés en enfermedades autoinmunes tales como SS y LES[49-55]. Los agentes que bloquean el BAFF pueden ser una terapia prometedora en pacientes con SSP. El belimumab, un anticuerpo humano monoclonal contra la proteína humana estimuladora de linfocito B (ELB), está en desarrollo en estudios clínicos fase II en LES y AR.

TERAPIAS ANTI-LINFOCITO T

Agentes terapéuticos como efalizumab y alefacept han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes inflamatorias como psoriasis[62].

El efalizumab (Raptiva®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el componente CD11a del antígeno leucocitario funcional 1 (LFA-1), que previene su unión a las moléculas de adhesión intracelulares. Un estudio de fase II actualmente está reclutando pacientes con SSP en Estados Unidos.

El alefacept (Amevive®) es un fármaco inmunomodulador selectivo que bloquea la interacción LFA-3/CD2 necesaria para la activación y proliferación de las células T efectoras de memoria mediante su unión al CD2 expresado en la superficie de la célula T. El alefacept parecer ser una terapia biológica segura para placas crónicas de psoriasis moderada a grave con pocos efectos colaterales reportados.

El abatacept (Orencia®) es una proteína de fusión soluble que consiste del dominio extracelular del antígeno leucocitario T citotóxico humano 4 (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada de la IgG1 humana. El abatacept ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la AR refractaria a otros agentes y parece ser más inmunosupresora que los bloqueadores del TNF alfa.

TERAPIAS ANTI-CITOCINAS

Algunos estudios sugieren un posible papel de las citocinas en la etiopatogenia del SSP. Sin embargo, datos recientes demuestran que los excelentes resultados obtenidos en enfermedades reumáticas, como la AR o las espondiloartropatías, usando bloqueantes de algunas citocinas, no han sido confirmados en enfermedades autoinmunes sistémicas tales como LES o SSP.

Infliximab

Estudios recientes han analizado el papel del infliximab para el tratamiento del SSP. En un estudio piloto abierto en un solo centro, Steinfeld et al[56] encontró mejoría en parámetros clínicos y funcionales en 16 pacientes con SSP tratados con 3 infusiones de infliximab (3 mg/kg) a las semanas 0, 2 y 6. En un estudio de seguimiento a 2 años que incluyó 10 de estos 16 pacientes, los mismos autores encontraron una significativa disminución en las manifestaciones globales y locales de la enfermedad en los 10 pacientes[57].

Sin embargo, el estudio clave para evaluar el efecto terapéutico del infliximab en el SSP fue publicado recientemente por Mariette et al[58]. Estos autores dirigieron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 103 pacientes con SSP, aleatorizados a

recibir infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y fueron seguidos hasta por 22 semanas. Este estudio, no ha mostrado ninguna evidencia de eficacia del infliximab respecto a placebo (p=0.89) en el SSP[58]. Por tanto, los agentes anti-TNF no deberían considerarse como opción de primera línea para el tratamiento de SS primario.

Etanercept

Dos estudios recientes realizados en pequeñas series de pacientes han demostrado un limitado efecto benéfico del etanercept en el SSP (Tabla 2). Sankar et al[59] dirigieron un estudio de etanercept aleatorizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo, en 28 pacientes que recibieron 25 mg de etanercept o placebo (vehículo) en 12 inyecciones subcutáneas semanales. De los 14 pacientes que recibieron etanercept, 11 tenían SSP y 3 SS secundario a artritis reumatoide. Tres pacientes tratados con etanercept y 1 que recibió placebo no completaron el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a cambios en las medidas subjetivas de los síntomas orales u oculares (por escala visual análoga), el nivel de IgG, el resultado de la prueba de Schirmer, la puntuación de van Bijsterveld y el flujo salivar.

Zandbelt et al[60] evaluaron el efecto del etanercept en los signos sicca, sistémicos e histológicos de 15 pacientes con SSP que fueron tratados con 25 mg de etanercept subcutáneo 2 veces por semana durante 12 semanas, con visitas de seguimiento a las semanas 18 y 24. No se observó en ningún paciente incremento en la función de las glándulas salivares o lacrimales, ni afectó a los resultados de la biopsia de glándulas salivales menores. En 4 pacientes se notó disminución de la fatiga, que también se reflejó por disminución en las puntuaciones del cuestionario MFI. Un tratamiento repetido hasta las 26 semanas mostró los mismos resultados. Estos estudios no evidencian que el tratamiento con etanercept sea eficaz en el SS.

CONCLUSIONES

Los agentes biológicos, en particular las terapias dirigidas contra células B, constituyen un gran avance en el manejo terapéutico de los pacientes con SSP, incluso aún cuando no están aprobados para este uso por la FDA y la EMEA. Actualmente, su uso debe centrarse en pacientes con situaciones con afectación sistémica grave refractaria o con intolerancia a la terapia estándar (corticosteroides e inmunosupresores). El inicio de la terapia biológica debería ser precedido por una detallada historia y un examen físico completo con el objeto de considerar posibles contraindicaciones. Ya que los riesgos globales y a largo plazo de los agentes biológicos en pacientes con SSP no se conocen, la decisión de usarlos debe basarse exclusivamente en el juicio clínico del especialista. Los dos casos de LMP reportados en pacientes con LES tratados con rituximab[35], junto con la reciente comunicación de un caso adicional en un paciente con AR tratado con etanercept[61], refuerzan la necesidad de una cuidadosa evaluación del perfil riesgo/beneficio del uso de agentes biológicos en pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas.

Las terapias dirigidas contra células B parecen ser los agentes más prometedores en el SSP, especialmente el rituximab, el cual ha sido utilizado en más de 50 casos reportados. El rituximab ha demostrado eficacia terapéutica en el tratamiento de procesos extraglandulares y linfoproliferativos asociados, aunque aún no están disponibles datos procedentes de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Otras terapias promisorias dirigidas contra células B incluyen agentes contra células CD22+ (epratuzumab) y terapias que antagonizan Blys/BAFF (belimumab). Parece lógico que estos agentes pueden tener un papel en modificar los eventos etiopatogénicos de pacientes con SSP, una enfermedad caracterizada por hiperactividad de células B. No obstante, los promisorios resultados obtenidos en estudios abiertos del uso de agentes contra células B en el SSP deberán confirmarse en estudios controlados.

Estudios controlados recientes han mostrado falta de eficacia de los agentes anti-TNF (infliximab, etanercept) en el SSP. Las estrategias basadas en terapias dirigidas a las células T (efalizumab, abatacept, alefacept) deberían realmente ser consideradas como posibles opciones terapéuticas en el futuro, aunque la pobre respuesta obtenida con agentes anti-TNF (que pueden considerarse parcialmente dirigidos contra células T) podría sugerir una falta de respuesta similar.

A pesar de su frecuencia y relevancia clínica, el SSP se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad autoinmune de "segunda línea". La reciente aparición de las terapias biológicas sugiere nuevas posibilidades para el manejo terapéutico de esta enfermedad, ofreciendo un punto de vista más optimista del tratamiento del SSP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis. 2005;64:347-54.
2. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. Arch Intern Med. 2004;164:1275-84.
3. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. Ann Rheum Dis. 1997;56:521-5.
4. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. Br J Rheumatol. 1998;37:1069-76.
5. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. Rheumatology (Oxford). 2006;45:187-91.
6. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2001; 76: 593-599.
7. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore) 2002 ;81 :270-80.
8. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2000;29:296-304.
9. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome. a case-control study. J Rheumatol. 2005;32:1734-6.
10. Fox RI. Sjogren's syndrome. Lancet. 2005;366:321-31.
11. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2005;165:2337-44.
12. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. J Immunol. 1980;125:1678-85.
13. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum. 2003;48:1484-92.
14. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. Arthritis Rheum. 2006;54:2970-82.
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology (Oxford). 2005;44:1542-5.
16. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2005;64:913-20.
17. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. Arthritis Rheum. 2005;52:2740-50.
18. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2006 Sep 1; [Epub ahead of print]
19. Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, Alavi A, Schusper S, Mozley D. F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. Clin Nucl Med. 2002;27:142-3.
20. Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ; American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. Arthritis Rheum. 2003;49:394-8.
21. Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2004;43:1309-10.
22. Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A, Brito-Zeron P, Cervera R, Font J; SS-HCV Study Group. Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjogren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. Lupus. 2004;13:969-71.
23. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nolle B, Ai M, Gross WL. Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjogren's syndrome with rituximab. Ann Rheum Dis. 2005;64:1087-8.
24. Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. Clin Rheumatol. 2006;25:891-894.
25. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Rheumatology (Oxford). 2004;43:1050-3.
26. Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG,

Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjogren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). Ann Rheum Dis. 2006;65:1033-7..
27. Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, Weinstein R. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. Muscle Nerve. 2006 Sep 11; [Epub ahead of print]
28. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjogren's syndrome with rituximab. Scand J Rheumatol. 2006;35:323-5.
29. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum. 2003;48:1484-92.
30. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood. 2003;101:3827-34.
31. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007;66:143-50.
32. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. Medicine (Baltimore). 2002;81:281-92.
33. Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. J Rheumatol 2007;34:430-3.
34. Tahir H, Rohrer J, Bhatia A, Wegener WA, Isenberg DA. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody in the treatment of severe resistant systemic lupus erythematosus in a patient with antibodies against rituximab. Rheumatology (Oxford). 2005;44:561-2.
35. Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy. US Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#rituxan (accessed 8 Feb 2007).
36. Sponzilli EE, Smith JK, Malamud N, McCulloch JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a complication of immunosuppressive treatment. Neurology. 1975;25:664-8.
37. Rankin E, Scaravilli F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis. J Rheumatol. 1995;22:777-9.
38. Choy DS, Weiss A, Lin PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment for Wegener's granulomatosis. JAMA. 1992;268:600-1.
39. Itoh K, Kano T, Nagashio C, Mimori A, Kinoshita M, Sumiya M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54:1020-2.
40. Engel P, Nojima Y, Rothstein D, et al: The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils and monocytes. J Immunol 1993, 150:4719-4732.
41. Tedder TF, Poe JC, Haas KM: CD22: a multifunctional receptor that regulates B lymphocyte survival and signal transduction. Adv Immunol 2005, 88:1-50.
42. Sato S, Miller AS, Inaoki M, et al: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signalling in CD22-deficient mice. Immunity 1996, 5:551-562.
43. O'Keefe TL, Williams GT, Batista FD, Neuberger MS: Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. J Exp Med 1999, 189:1307-1313.
44. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al.: Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2003, 21:3051-3059.
45. Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2006;8:R74.
46. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. Arthritis Res Ther. 2006;8:R129.
47. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al.: BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science 1999, 285:260-263.
48. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al: An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. Science 2001, 293:2111-2114.
49. Vaux DL. The buzz about BAFF. J Clin Invest. 2002;109:17-8
50. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. J Clin Invest. 2002;109:59-68.
51. Szodoray P, Jellestad S, Teague MO, Jonsson R. Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjogren's syndrome. Lab Invest. 2003;83:357-65
52. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. Arthritis Res Ther. 2006;8:R51.
53. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:2770-5.
54. Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLyS

(BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2003;62:168-71
55. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1050:34-9.
56. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. Arthritis Rheum. 2001;44:2371-5.
57. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: One-year followup. Arthritis Rheum. 2002;46:3301-3.
58. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). Arthritis Rheum. 2004;50:1270-6.
59. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. Arthritis Rheum. 2004;50:2240-5.
60. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. J Rheumatol. 2004;31:96-101.
61. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2007;17:72-4.
62. Jois SD, Jining L, Nagarajarao LM. Targeting T-cell adhesion molecules for drug design. Curr Pharm Des. 2006;12:2797-812.

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

J. Ivorra Cortés, E. Quecedo[1], I. Chalmeta Verdejo, N. Fernández Llanio, E. Beltrán Catalán, JJ. Alegre Sancho, J. Román Ivorra
Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.
[1]Servicio de Dermatología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Con el término miopatía inflamatoria idiopática se denomina a un conjunto de procesos de etiología desconocida que se caracterizan por una inflamación generalizada, no supurativa, del músculo estriado. A nivel clínico, el hallazgo más frecuente es la debilidad muscular simétrica de predominio proximal.

Las entidades más representativas del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas son la polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) del adulto, la PM y DM de la infancia, la miositis asociada a otras enfermedades del colágeno, miositis asociada a neoplasias y la miopatía por cuerpos de inclusión[1, 2, 3] (tabla 1). Recientemente se ha reconocido un subgrupo de DM en el que las manifestaciones cutáneas se presentan durante períodos prolongados en ausencia de enfermedad muscular, denominándose DM sine miositis o DM amiopática[4].

Tabla 1: ***Clasificación de las enfermedades inflamatorias del músculo****

Miopatías inflamatorias idiopáticas.
- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Dermatomiositis juvenil (infantil)
- Miositis asociadas a enfermedades del colágeno
- Miositis asociada a cáncer
- Miositis por cuerpos de inclusión

Otras formas de miopatía inflamatoria
- Miositis a asociada a eosinofília
- Miositis osificante
- Miositis localizada o focal
- Miositis por células gigantes

Miopatías causadas por infección
- Bacterias: Estafilococo, clostridium, borrelia, otros...
- Virus: ECHO, coxsackie, influenza, hepatitis B, VIH, HTLV-1…
- Parásitos: Toxoplasma, tripanosoma, triquinosis, microsporidium…
- Hongos: cándida, criptococo

Miopatías asociadas a fármacos y toxinas

* Modificado de Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB (Eds). Textbook of Rheumatology.6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2001; 1273-1296.

EPIDEMIOLOGÍA

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de enfermedades relativamente infrecuentes, con una incidencia anual de 0,8-8 casos/millón de habitantes[5] y una prevalencia de 5-8 casos /100.000 habitantes. Son más frecuentes en mujeres (2:1). Pueden presentarse a cualquier edad, con dos picos de mayor incidencia: uno en la infancia (10-15 años) que corresponde a la DM juvenil, y otro en la edad adulta (45-60 años). En este último se incluyen los casos asociados a patología maligna[6].

ETIOPATOGENIA

La etiología de estas enfermedades es desconocida, aunque se ha sugerido en su patogenia la implicación de diferentes fármacos, bacterias, parásitos, virus o determinantes genéticos.

Se observa una alteración de la inmunidad tanto celular como humoral. Prueba de ello es el acumulo de linfocitos en el tejido muscular, la presencia de autoanticuerpos específicos dirigidos contra moléculas citoplasmáticas implicadas en la síntesis de proteínas y la respuesta a agentes inmunosupresores. En la DM predominan el acumulo de linfocitos T CD4, linfocitos B y depósitos de las últimas fracciones del complemento alrededor de los vasos. En la PM y en la miopatía por cuerpos de inclusión se detectan linfocitos T CD8 y macrófagos, invadiendo los miocitos. Estos hallazgos parecen indicar la distinta inmunopatogénesis de la DM y PM.

Las citocinas que se producen en las células inflamatorias, en las células endoteliales o en las propias fibras musculares podrían ser responsables de la alteración de la función muscular[7].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos generales debemos pensar en estas enfermedades cuando un paciente presenta debilidad muscular simétrica, de predominio proximal, con o sin manifestaciones cutáneas típicas.

Manifestaciones Musculares

El compromiso muscular característico de la PM y DM se presenta como debilidad simétrica de la musculatura proximal de las extremidades y de los músculos flexores anteriores del cuello. La debilidad en la cintura pelviana suele ser referida inicialmente como incapacidad para realizar actividades rutinarias, como levantarse de una silla sin apoyo o subir escaleras. La afección de la cintura escapular se manifiesta con incapacidad para peinarse o elevar los brazos por encima de la cabeza. Aunque la evolución suele producirse a lo largo de semanas o meses (subaguda o crónica), en algunos casos se evidencia una rápida progresión ocasionando de forma precoz una debilidad incapacitante. Puede existir, además, dolor y sensibilidad a la presión en los músculos afectos, en el 25-50 % de los casos. La alteración del músculo estriado del tercio superior del esófago puede ocasionar dificultad en la deglución y en la respiración. Estas disfunciones se acompañan de aspiración o regurgitación y aumento de la incidencia de neumonías, especialmente en ancianos[8].

Manifestaciones Cutáneas

Por lo general, el compromiso cutáneo precede en unos 6 meses a la enfermedad muscular. No hay correlación entre el curso clínico de las lesiones cutáneas y la severidad de la miositis o de las manifestaciones sistémicas extramusculares de la DM[9].

Podemos distinguir, lesiones patognomónicas (pápulas y signo de Gottron), lesiones características y lesiones compatibles con la DM.

Lesiones patognomónicas

1) Signo de Gottron. Máculas violáceas poiquilodérmicas, simétricas y confluentes, con o sin edema, en dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas (figura 1), olécranon, patela y maleolo medial del tobillo.

2) Pápulas de Gottron. Pápulas violáceas localizadas sobre las caras laterales y dorsales de las articulaciones interfalángicas y/o metacarpofalángicas. Cuando están completamente desarrolladas, comienzan a deprimirse en el centro y adquieren un aspecto blanquecino, atrófico.

Lesiones características

1) Eritema en heliotropo. Se observa hasta en el 60% de los pacientes con DM. A diferencia del lupus, tiene una coloración violácea. Afecta la región periorbitaria y párpados (figura 2), con marcada fotosensibilidad. Puede asociarse a edema palpebral, especialmente en las DM paraneoplásicas. Para algunos autores debe ser considerado como una lesión patognomónica de la DM[10].

2) Telangiectasias periungueales. Suelen ser muy marcadas, con presencia de pequeños vasos capilares de trayecto tortuoso y, en su evolución, aparece distrofia de las cutículas.

3) "Manos de mecánico". Lesiones hiperqueratósicas bilaterales, simétricas, no pruriginosas, acompañadas de descamación, pigmentación y figuración, en caras laterales radiales y palmares de los dedos de las manos, confiriendo un aspecto de "manos sucias", de trabajo manual. Parece existir una fuerte asociación entre estas lesiones y la presencia de anticuerpos antisintetasa, como Jo-1, y miositis activa[11, 12, 13].

4) Fotosensibilidad. Se manifiesta en el 50-80% de los pacientes. Las manifestaciones cutáneas de la DM pueden ser desencadenadas por fuentes naturales o artificiales de luz ultravioleta. El espectro de acción parece incluir tanto la luz ultravioleta B (UVB) como la A (UVA)[14].

Lesiones compatibles

1) Eritema violáceo poiquilodérmico. Consiste en lesiones de poiquilodermia, simétricas, con áreas hiper o hipopigmentadas, atróficas, con telangiectasias prominentes y marcada fotodistribución. Se localiza en el dorso de las manos y dedos, superficie de extensión de los brazos y antebrazos, en los hombros, "V" del escote y en la base posterior del cuello ("signo del chal"), así como en el cuero cabelludo.

2) Calcinosis cutis. Es una complicación tardía de la DM, observada en el 15% de la DM del adulto y el 60% de las DM juveniles. Consiste en una calcificación distrófica en el tejido subcutáneo y fascia (figura 3), que puede cursar con ulceración y extrusión de material cálcico. En los adultos, en general, se presenta como pápulas o nódulos subcutáneos y/o dérmicos, más prominentes en codos y manos. En la DM infantil las lesiones son más frecuentes y extensas. Se distinguen cuatro tipos de calcificaciones: un patrón superficial con nódulos y placas dérmicas pequeñas y firmes; un patrón circunscrito, con nódulos subcutáneos periarticulares; calcinosis universal, con depósitos extensos en los planos de las fascias musculares; y finalmente un patrón restrictivo, constituido por un "exoesqueleto" de depósitos en el tejido celular subcutáneo[15].

Figura 1. ***Pápulas de Gottron en dorso de metacarpo-falángicas***

Figura 2. ***Heliotropo con edema palpebral en paciente con dermatomiositis***

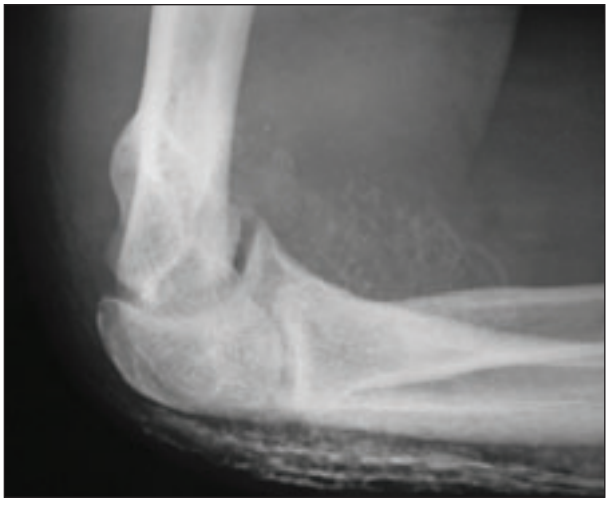

Figura 3. ***Calcinosis de partes blandas en área de extensión de codo***

Manifestaciones Pulmonares

Se han descrito en el 15-30% de los casos. Se manifiestan en forma de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), hipoventilación de origen miopático o neumonía por aspiración. La EPI se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos antisintetasa, sobre todo anti-Jo 1. El curso de esta complicación es muy variable; el espectro abarca desde pacientes asintomáticos, con alteración pulmonar sólo detectable por radiografía de tórax o pruebas de función respiratoria, pasando por aquellos pacientes que presentan una progresión clínica y radiológica lenta, a lo largo de los años y, por último, nos encontramos aquellos que tienen un curso rápido y fulminante, que se acompaña de fiebre, evidente progresión radiográfica y conduce a insuficiencia respiratoria y la muerte en pocos meses[16]. Los pacientes con DM/PM y EPI tienen una mayor mortalidad y peor pronóstico que aquellos que no la presentan, sobre todo las formas agudas. En el estudio de TAC de alta resolución (TACAR) pulmonar, las formas agudas suelen mostrar un patrón de opacidades en vidrio deslustrado y signos de consolidación, así como bronquiectasias por tracción, mientras que los casos de evolución crónica suelen traducirse en un patrón reticular o en panal de abeja. Desde el punto de vista histopatológico, los casos agudos revelan daño alveolar difuso, a diferencia de los crónicos, que manifiestan características de neumonía intersticial usual o inespecífica.

Aunque en los pacientes con DM amiopática las manifestaciones sistémicas suelen estar ausentes, se han descrito casos de EPI hasta en el 60% de ellos en algunas series, cuando son estudiados mediante TACAR pulmonar; muchas veces con evolución fatal[17]. Por ello, es importante considerar esta asociación aún en ausencia de afectación muscular.

Puede aparecer disfonía por afección faríngea, neumonías por aspiración o insuficiencia respiratoria, como consecuencia de la afectación de la musculatura intercostal o diafragmática. Asimismo, es importante considerar los efectos secundarios del tratamiento (infecciones favorecidas por la inmunosupresión, fibrosis intersticial por metotrexate, etc...). Más raramente se han descrito casos de derrame pleural, neumotórax, neumomediastino acompañado de enfisema subcutáneo, hemotórax o hipertensión pulmonar. La EPI puede elevar los niveles de CA 19.9, CA 15.3 y CASA (cancer-associated serum antigen) sin existir neoplasia subyacente.

Algunos autores recomiendan que todo paciente con DM o PM sea estudiado mediante

radiografía de tórax, pruebas de función repiratoria con DLCO y TACAR pulmonar. La EPI de evolución aguda es de muy mal pronóstico y, por tanto, precisa un diagnóstico y tratamiento precoz e intenso.

Manifestaciones Cardíacas
La afectación cardiaca es frecuente, pero suele cursar de forma asintomática hasta fases evolucionadas de la enfermedad. Las alteraciones más frecuentes son los defectos de conducción y las arritmias, aunque se han descrito casos de miocarditis, fibrosis miocárdica, miocardiopatía dilatada, vasculitis coronaria (ángor e infarto de miocardio), pericarditis y taponamiento pericárdico. También puede desarrollarse un cor pulmonale secundario a la enfermedad pulmonar intersticial.

Manifestaciones Gastrointestinales
La miositis faríngea y del tracto superior del esófago puede ocasionar disfagia proximal y regurgitación nasal de líquidos.

En pacientes con escleromiositis puede existir sintomatología derivada de la afectación del músculo liso esofágico y del tracto gastrointestinal. Es muy frecuente un retraso del vaciado esofágico y gástrico por alteración de la musculatura lisa intestinal.

En la DM juvenil y del adulto se han descrito casos de hiperemia mucosa, erosiones y ulceraciones múltiples, hemorragia digestiva y perforación, debidas a infartos isquémicos localizados en intestino delgado o colon, y que están relacionados con procesos de vasculitis. Pueden tener un pronóstico sombrío con alta mortalidad.

Más raramente se han comunicado casos de atonía y ruptura esofágica, neumatosis quística intestinal, infarto esplénico, colestasis, colangitis, cirrosis biliar primaria y pancreatitis.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El incremento de los niveles de las enzimas musculares y la presencia de autoanticuerpos son los datos más característicos de la DM.

Enzimas Musculares
El daño muscular ocasiona un aumento de los niveles de enzimas musculares. La elevación de la creatin fosfokinasa (CPK) es el indicador más sensible y específico de la enfermedad muscular activa, presente en el 90% de pacientes. La aldolasa sérica es un indicador menos sensible que la CPK para detectar la miositis activa, sin embargo, sus niveles pueden estar elevados en presencia de CPK normal[18]. Las transaminasas hepáticas (GOT, GPT) y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden estar elevadas, pero son poco específicas.

Autoanticuerpos
Podemos diferenciar entre autoanticuerpos asociados a miositis (no específicos) y anticuerpos específicos de miositis (tabla 2). Entre los específicos se encuentran los anticuerpos anti-sintetasas (Jo-1, PL-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, JS y KS), los SRP (partícula de reconocimiento de señal), anti-Mi2, Mas, KJ, Fer (eEF1) y Wa. Los anticuerpos específicos contra antígenos nucleares incluyen anti-Mi2, anti-PMS 1 y 2 y otros menos conocidos. Los anticuerpos asociados a miositis no son específicos de las miopatías. Los más importantes son PM-Scl, Ku, RNP (U1-RNP, U2-RNP, U4/U6-RNP y U5-RNP), Ro 52 kDa, Ro 60 kDa y La.

Se detectan niveles moderados o elevados de ANA en el 60-80% de pacientes, mostrando títulos más elevados los pacientes con otras conectivopatías asociadas (síndrome overlap). En estos casos podemos encontrar anti-RNP (asociación con enfermedad. mixta del tejido conectivo o LES), anti-Ro/SS-A (asociado a síndrome de Sjögren, lupus eritemato-

Tabla 2. ***Anticuerpos específicos de miositis***

Anticuerpo (Ac)	Nombre (antígeno)	%	Clínica
Ac antisintetasas Ac anti-aminoacil-tRNA sintetasas	anti-Jo-1 (histidil-tRNA sintetasa) anti-PL-1 anti-PL-7 (threonil- tRNA sintetasa) anti-Pl-12 (I y II) (alanin -tRNA sintetasa) antiOJ (Isoleucil- tRNA sintetasa) anti-EJ (Glicil- tRNA sintetasa) anti-JS antiKS (asparaginil-tRNA sintetasa)	24-26 < 3 < 3 < 3 < 2 < 1	El Sd. Antisintetasa se caracteriza por fiebre, enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, fenómeno de Raynaud, "manos de mecánico". Responden de forma incompleta al tratamiento con corticoides
Ac anti PRS	Partícula de reconocimiento de señal	4-5	PM de inicio agudo. Posible aumento de la afectación cardiaca y distal.
Ac anti Mi-2	Helicasa NuRD	5-14	Dermatomiositis

so subagudo o LES), anti-Pm-Scl (asociados a esclerosis) o anti-Ku (asociados a esclerodermia o LES).

Sólo en un tercio de los pacientes se detectan anticuerpos específicos de miositis, siendo más frecuentes en aquellos casos no asociados a neoplasia. Estos anticuerpos están dirigidos contra el RNA de proteínas citoplasmáticas que intervienen en la síntesis proteica. Se ha observado que sus niveles se correlacionan con determinadas características clínicas, con la actividad de la enfermedad y tienden a desaparecer con su remisión. Podemos distinguir varios grupos, el más frecuente es el anti-Jo-1, presente en el 20% de DM y en el 30-40% de PM y que se asocia con la presencia de síndrome antisintetasa. Los anti-SRP se asocian con alteraciones cardíacas y enfermedad grave y los anti-Mi 2 son propios de la DMS (signo de la "V" del escote, signo de chal, engrosamiento de las cutículas, artralgias, artritis, fenómeno de Raynaud, EPI y ausencia de enfermedad cardiaca).

Recientemente se ha descrito la presencia de Ac anti-p155 y anti-p155/p140 en el 13% de pacientes con DM. Parecen ser muy específicos de esta enfermedad y sobre todo aparecen en los casos asociados a neoplasia; si se confirman estos hallazgos en otros estudios podrían ser utilizados como un marcador de DM asociada a cáncer. También se han descrito Ac anti-CADM-140 como marcadores de DM amiopática.

HALLAZGOS ELECTROMIOGRÁFICOS

Los hallazgos electromiográficos reflejan el aumento de la irritabilidad de la membrana de las células musculares estriadas y aparece la clásica tríada, que incluye:

1) Actividad insercional aumentada e incremento de la actividad espontánea.

2) Potenciales de acción polifásicos de baja amplitud y de corta duración, bajo activación voluntaria.

3) Descargas de alta frecuencia, bizarras, de inicio y suspensión súbitas.

Hay que tener en cuenta que casi el 10% de los pacientes con miositis documentada por biopsia tienen un EMG normal.

BIOPSIA MUSCULAR

Tanto en la PM como en la DM muestra necrosis de las fibras musculares, degeneración y regeneración de las mismas e infiltrado celular inflamatorio. Sin embargo, existen diferencias entre ambas entidades:

Dermatomiositis

Se considera que la lesión primaria ocurre a nivel de los vasos sanguíneos. Se detectan depósitos de la porción terminal del complejo C5b-9 antes de que aparezca el infiltrado. El infiltrado es de predominio perifascicular y perivascular. Predominan células B y el cociente de células T CD4+/CD8+ está aumentado. La atrofia y fibrosis es de predominio perifascicular. Las fibras musculares anormales se agrupan habitualmente en una porción del fascículo, sugiriendo la presencia de microinfartos.

Polimiositis

El infiltrado celular predomina en el interior del fascículo. Las células inflamatorias están en contacto con las fibras musculares individuales. Las fibras alteradas se encuentran de forma irregular por todo el fascículo y no concentradas como en la DM. No hay evidencia de vasculopatía, ni de depósitos de inmunocomplejos. Hay un aumento de las células T CD8+ citotóxicas.

Miopatía por cuerpos de inclusión

En general los hallazgos son semejantes a los encontrados en la PM; no se observan exudados perivasculares. El dato característico, aunque no es patognomónico, es la presencia de vacuolas intracelulares alineadas. En la microscopia electrónica se observan inclusiones tubulares o filamentosas intracitoplasmáticas o intracelulares.

La biopsia debe realizarse en un músculo afecto, pero que no presente demasiada atrofia y, a ser posible, en el que previamente no se haya realizado el electromiograma. Los músculos elegidos habitualmente son recto anterior, biceps braquial y el deltoides. La resonancia magnética puede ser de ayuda para localizar los músculos más alterados.

Se deben realizar estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales, para ello la biopsia abierta proporciona muestras de mayor tamaño. Además de incluirse muestras en parafina, debería también congelarse instantáneamente parte del material, así como incluirlo en resina para realizar secciones ultrafinas.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) Y ESPECTROSCOPIA

Diversas técnicas no invasivas permiten localizar los grupos musculares afectos (RM espectroscópica con fósforo-31, ecografía muscular, ecografía power Doppler, tomografía con talio, etc...) y

con especial relevancia la RM muscular. Esta, muestra edema muscular en los estadios agudos de la enfermedad, que se correlaciona con los hallazgos histopatológicos. Dicho edema disminuye con el tratamiento corticoideo; en este sentido la RM es de cierta utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. Por tanto, en ocasiones podría complementar al EMG y a la biopsia muscular en el diagnóstico, pero nunca sustituir a esta última. También puede verse alterada en casos de DM amiopática.

TIPOS ESPECIALES DE DM Y PM

DM de la Infancia o Juvenil

La DM en la infancia suele comenzar antes de los 10 años de edad. En su presentación más frecuente aparece febrícula, rash fotolocalizado y artritis de pequeñas y grandes articulaciones, que en ausencia de tratamiento conduce a deformidades y contracturas. Las manifestaciones cutáneas de la DM infantil son similares a la DM clásica. Como peculiaridades presentan una mayor frecuencia de vasculitis asociada y calcinosis. Esta última afecta al 30-70% de los pacientes (frente al 10% de los adultos). Otras manifestaciones poco frecuentes son la paniculitis, hipertricosis y la lipoatrofia[19, 20]. La afección digestiva puede cursar con vasculitis, ocasionando infartos isquémicos, hemorragias y perforaciones intestinales. No existe asociación con neoplasia oculta.

DM y PM asociada a otras enfermedades del tejido conectivo

La asociación con otras conectivopatías se ha observado en 10-40 % de los casos, con un claro predominio del sexo femenino en estos casos (9:1). Las enfermedades asociadas incluyen: enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y PAN, entre otros. Para ser considerado como síndrome overlap, ha de cumplir los criterios de las dos enfermedades presentes.

A diferencia de la DM y PM clásicas, suelen poseer anticuerpos no específicos de miositis como factor reumatoide, ANA a títulos más elevados (>1:640), anti-RNP, Scl-70, anti-Ro / SS-A, anti Pm-Scl, anti-Ku, dsDNA, etc..

Los pacientes con anticuerpos anti Pm-Scl, desarrollan un síndrome overlap, definido como escleromiositis o esclerodermatomiosistis, consistente en un cuadro de dermatomiositis o polimiositis, asociado con lesiones esclerodermiformes (generalmente limitadas a manos y cara), fenómeno de Raynaud, artritis no deformante, afectación pulmonar y esofágica[21, 22].

DM y PM asociada a neoplasia maligna

Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de padecer una neoplasia maligna. Algunos estudios señalan este riesgo relativo entre 4 y 6 para la DM y entre 2 y 4 para la PM[23].

La neoplasia puede preceder, ser concomitante o aparecer después del inicio de la DM. Una gran variedad de tumores se han asociado con las miopatías inflamatorias. Por orden de frecuencia destacan: mama, pulmón, ovario, útero, colon, estómago, testículo, timo, hígado, vejiga urinaria, próstata, nasofaringe y carcinoma de origen desconocido[6]. Las distintas series muestran que el cáncer de ovario en mujeres, y el linfoma y el cáncer gástrico en hombres, tienen una incidencia superior a la de la población general. Por el contrario, las neoplasias más frecuentes (mama, pulmón y próstata), no muestran diferencias significativas con respecto al riesgo de la población general[9]. En estudios recientes, la tasa de incidencia de cáncer en pacientes con DM fue de 6,5, con un riesgo relativo de 32 en las mujeres de desarrollar un cáncer de ovario[24].

Algunas características de la enfermedad se han asociado a malignidad: inicio brusco y agudo de la miositis, edad avanzada, velocidad de sedimentación globular elevada, fiebre, hipoalbuminemia, escasa respuesta al tratamiento, vasculitis intensa y necrosis cutánea[25, 26, 27, 28].

Aunque es muy debatido si se debe o no realizar estudios amplios para excluir la posibilidad de neoplasia asociada, conviene estar alerta, ya que la asociación es francamente alta. También se han descrito casos de neoplasias asociadas con miositis por cuerpos de inclusión y con DM amiopática.

Miopatía por cuerpos de inclusión[8]

Es la miopatía inflamatoria que más se confunde con la PM. Como características diferenciales, presenta un comienzo más insidioso, en el que puede observarse disminución de la fuerza distal en las extremidades. Puede aparecer atrofia de los músculos flexores de la muñeca, del cuadriceps y del tibial anterior. Aunque predominan los cambios miopáticos en el electromiograma, la mitad de los pacientes pueden tener cambios neuropáticos o mixtos. La elevación de la CPK es de menor intensidad que en la PM y es normal en el 25% de los casos. Responde mal a los tratamientos.

DM amiopática

Nos referimos a ella cuando aparecen manifestaciones cutáneas de DM, sin evidencia de enfermedad muscular durante al menos dos años tras el inicio de la clínica cutánea[4].

Se estima que afecta a un 10-20% de pacientes[15]. Todavía hoy es un tema controvertido, dado que las manifestaciones musculares pueden aparecer incluso años después del inicio de la clínica cutánea. Algunos autores postulan que el tratamiento del rash cutáneo con corticoides podría enmascarar o prevenir el desarrollo de la afectación muscular, por lo que serían necesarios seguimientos estrictos y prolongados para un correcto diagnóstico. Además, se discute la inclusión de pacientes con mínima afectación muscular (dermatomiositis hipomiopática) en este grupo[29, 30].

Aunque se dispone de pocos datos de seguimiento a largo plazo, parece existir una baja frecuencia de compromiso sistémico en pacientes con DM amiopática, con excepción, como ya se ha comentado, de la EPI con posible evolución aguda y de muy mal pronóstico.

En cuanto al riesgo de neoplasia oculta, aunque se han comunicado casos asociados a neoplasias malignas, el significado estadístico de esta asociación no ha sido determinado[15]. A diferencia de las series orientales, en las que se encuentra un 60% de asociación a neoplasias (fundamentalmente carcinoma nasofaríngeo)[31], las series europeas apuntan a un bajo riesgo de malignidad en la raza blanca[32, 33]. Actualmente se recomienda un seguimiento y evaluación similar al de los pacientes con DM clásica[29, 34].

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

No hay ninguna prueba patognomónica que identifique estas enfermedades. El diagnóstico puede sospecharse por la asociación de las manifestaciones clínicas típicas de pérdida de fuerza con o sin lesiones cutáneas, determinadas pruebas de laboratorio (anticuerpos y elevación de enzimas musculares) y un patrón miopático en la electromiografía, con algunas características diferenciadas. Al diagnóstico definitivo sólo se puede llegar mediante los hallazgos típicos en la biopsia muscular. En ocasiones, la biopsia muscular es normal o muestra cambios específicos leves, a pesar de que las manifestaciones clínicas y las otras exploraciones complementarias sugieran el diagnóstico.

Tabla 3: ***Criterios diagnósticos de polimiositis y dermatomiositis****

1. Debilidad muscular simétrica de los músculos de la cintura escapular y pélvica, y de los flexores anteriores del cuello *
2. Biopsia muscular alterada *
3. Elevación sérica de las enzimas musculares (CPK, aldolasa, GOT, GPT, LDH)*
4. Alteraciones en el electromiograma (tríada)*
5. Lesiones dermatológicas específicas o eritema en heliotropo*

Diagnóstico de polimiositis (sin lesiones cutáneas):

- Definido: cumple los otros cuatro criterios
- Probable: cumple tres criterios
- Posible: cumple dos criterios

Diagnóstico de dermatomiositis (con lesiones cutáneas):

- Definido: cumple tres de los otros criterios
- Probable: cumple dos de los otros criterios
- Posible: cumple dos de los otros criterios

Las definiciones de cada criterio se pueden encontrar en el texto en el apartado de las manifestaciones clínicas.

* Modificado de Bohan A, Peter[2].

En estos casos es adecuado hacer un diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática "probable" o "posible". Con estos datos, Bohan y Peter propusieron en el año 1975 unos criterios para el diagnóstico que son los más conocidos y siguen siendo útiles[2] (Tabla 3). Su sensibilidad oscila entre el 74% y el 100% en varias series amplias de pacientes con miositis. Es importante conocer que estos criterios fueron elaborados de forma empírica. Por ello, si un paciente individual no reúne todos los criterios, el diagnóstico no puede excluirse, si bien en esta situación debemos explorar otras posibilidades diagnósticas.

Criterios de DM amiopática

Euwer y Sontheimer[4] sugieren una modificación a la clasificación inicial de Bohan y Peter, para incluir un tipo de DM en el que aparecen las manifestaciones cutáneas, sin evidencia de enfermedad muscular durante al menos dos años tras el inicio de la clínica cutánea.

Estos autores establecieron cuatro criterios diagnósticos:

1) Cambios cutáneos patognomónicos de DM.

2) Biopsia cutánea con hallazgos compatibles con DM.

3) No evidencia clínica de debilidad proximal motora tras dos años de la enfermedad cutánea.

4) Normalidad de enzimas musculares durante los dos años tras el inicio de las lesiones cutáneas.

La DM amiopática se diagnostica cuando la biopsia cutánea confirma lesiones características de DM presentes durante más de 6 meses (diagnóstico provisional) o más de dos años (diagnóstico definitivo), en ausencia de debilidad muscular, de elevación de enzimas musculares, tratamiento con fármacos inmunosupresores (que podrían inhibir una enfermedad muscular activa), ni el uso de otros fármacos como la hidroxiurea, que puede producir lesiones cutáneas similares a las de la DM.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de miopatías inflamatorias debe incluirse:

Laboratorio

Enzimas musculares

Determinación de enzimas procedentes del músculo como la CPK, ALT (GPT), AST (GOT), LDH y aldolasa. Otras determinaciones que pueden ser útiles para valorar el estado general del paciente y además descartar otras causas de miopatía incluirían: glucemia, creatinina, urea, Na, P, Ca, P, hemograma, VSG, PCR, TSH y sedimento urinario.

Estudio de autoanticuerpos

Debe incluir la determinación de ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/La, anti-cardiolipina y anticoagulante lúpico. De los anticuerpos específicos para miopatías inflamatorias el más accesible a la mayoría de los laboratorios es el anti-Jo-1. También es útil la determinación de anti PM-Scl para valorar la asociación a esclerodermia. La determinación de otros autoanticuerpos dependerá de las manifestaciones clínicas y de la disponibilidad de un laboratorio que pueda realizarlos.

Otros estudios de laboratorio

- La medición de los niveles de complemento también puede ser de ayuda.
- Serología infecciosa: HIV, VHC, Trichinella spiralis, Toxoplasma, Borrelia burgdorferi, Parvovirus B19.
- Marcadores tumorales: CA-125, CA 19.9, CA 15.3, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, PSA (su determinación sistemática es discutible).

Técnicas de imagen y otras exploraciones

- Radiografía de tórax PA y lateral
- TACAR pulmonar (algunos autores la recomiendan de forma sistemática).

Tabla 4: ***Causas de debilidad****

No se objetiva pérdida de fuerza muscular
- Enfermedad cardiopulmonar
- Anemia
- Infección crónica
- Neoplasias
- Depresión
- Fibromialgia
- Artritis
- Falta de entrenamiento

Se objetiva pérdida de fuerza muscular generalizada
- Caquexia
- Miastenia gravis (empeora con el ejercicio)
- Parálisis periódicas

Se objetiva pérdida de fuerza muscular localizada asimétrica
- Problemas neurológicos regionales
  - Enfermedad cerebrovascular o espinal
  - Enfermedades desmielinizantes
  - Neuropatías compresivas
  - Mononeuropatía o mononeuritis múltiple
- Miastenia gravis
- Atrofia por falta de uso

Se objetiva pérdida de fuerza muscular localizada simétrica
- Proximal
  - Miopatías
  - Distrofia muscular de Duchenne
  - Miastenia gravis
- Distal
  - Neuropatía periférica
  - Enfermedades que afectan a las motoneuronas
  - Miastenia Gravis
- Patrón específico
  - Distrofias musculares
  - Neuropatías hereditarias
  - Miastenia Gravis

* Modificado de Miller ML. Muscle examination in the evaluation of weakness. In: UpToDate, Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.

- Pruebas de función respiratoria y DLCO.
- Saturación de oxígeno por pulsioximetría.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Ecografía abdominal.
- Electromiograma.
- Biopsia muscular.
- Radiografías de articulaciones afectadas y de zonas con calcinosis.
- Capilaroscopia.
- Exploración ginecológica y ecografía pélvica (descartar neoplasia ovárica).
- Exploración mamaria y mamografía.
- Exploración ORL.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

En los pacientes con DM se ha demostrado una elevada asociación a neoplasias y las exploraciones complementarias deben realizarse dependiendo de los hallazgos clínicos. En los varones, el mayor riesgo aparece en los dos años siguientes tras la aparición de las lesiones cutáneas. Debido a la alta incidencia de cáncer de ovario, se recomienda una evaluación y revisión periódica anual que incluya exploración clínica ginecológica, determinación de CA-125 y ecografía transvaginal, al menos durante los 5 años siguientes a la aparición de la DM.

Cuando exista sospecha de EPI, bien porque el paciente refiera disnea o porque pertenezca a algún grupo de riesgo (anticuerpos antisintetasa positivos o alteración esofágica asociada) debe explorarse mediante pruebas de función respiratoria, prueba de difusión (DLCO) y TACAR pulmonar. Sin embargo no debemos olvidar que la afección pulmonar más frecuente es aquella que se deriva de la debilidad muscular ventilatoria o de neumonías por aspiración secundarias a reflujo gastroesofágico.

En el contexto de las miopatías inflamatorias, la hipertensión pulmonar no es un hallazgo frecuente aunque sí de pronóstico muy grave. Se suele asociar a fibrosis pulmonar. Las pruebas de función respiratoria, la DLCO y la ecocardiografía pueden ser métodos no invasivos útiles para la detección precoz y seguimiento de la hipertensión pulmonar. El diagnóstico definitivo se establecería por cateterismo de cavidades derechas.

En caso de molestias digestivas como pirosis o disfagia pueden ser útiles el tránsito gastroesofágico, la endoscopia digestiva o la manometría.

Es necesario realizar los controles y revisiones para monitorizar la toxicidad de los diferentes fármacos como se especifica en el capítulo del tratamiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy amplio pues puede hacerse con todas las entidades que cursan con debilidad[35] (Tabla 4) o cambios inflamatorios en músculo estriado (Tabla 1). Asimismo, con aquellos procesos que aumentan los niveles de enzimas musculares (otras miopatías, ingesta de fármacos, hipotiroidismo, esfuerzos físicos, traumatismos con agujas, etc...).

Otras miopatías inflamatorias[36, 37]

Miositis focal nodular

Se manifiesta por la presencia de múltiples nódulos inflamatorios dolorosos en las masas musculares, de aparición aguda y, en ocasiones, de forma migratoria. La anatomía patológica es semejante a la de la PM. Puede remitir espontáneamente o evolucionar a una PM típica. Una forma especial sería aquella limitada a la musculatura extraocular.

Perimiositis eosinofílica recidivante

Se caracteriza por áreas dolorosas en la musculatura cervical o de extremidades inferiores. Puede acompañarse de lesiones urticariformes o angioedema. Las enzimas musculares pueden elevarse, aunque no suele haber debilidad. La anatomía patológica muestra infiltración eosinofílica del perimisio. Suele responder a corticoides.

Miositis de células gigantes

Las células gigantes en el músculo pueden encontrarse en las reacciones a cuerpo extraño, tuberculosis o sarcoidosis. También aparecen en una entidad diferenciada que cursa con debilidad y mialgias. Las CPK se elevan en el 50% de los casos. La biopsia muestra macrófagos PAS positivos infiltrando la fascia y el musculo[8].

Miositis osificante

Se distingue una forma local que suele seguir a un traumatismo, y que puede resolverse por extirpación de la masa. Hay otra forma generaliza que es progresiva y que suele aparecer en la infancia, es hereditaria, con carácter autosómico dominante. Se presenta como masas dolorosas, que se endurecen con el tiempo. En ocasiones desaparecen, pero las recidivas son frecuentes.

Enfermedades neurológicas
Las enfermedades de la motoneurona pueden confundirse clínicamente con la PM. El electromiograma no presenta un patrón miopático.

Miastenia Gravis
Las enzimas musculares son normales, es frecuente la debilidad de los músculos faciales y los cambios del electromiograma son característicos. Se detectan anticuerpos contra el receptor de la acetil-colina.

Distrofias musculares
Suelen ser enfermedades hereditarias que aparecen en las tres primeras décadas de la vida, si bien en algún caso el inicio es más tardío. Las más frecuentes se caracterizan por provocar debilidad en la musculatura de las cinturas pélvica y/o escapular. Destacan la distrofia fascioescapulohumeral, la de cinturas, distal, la enfermedad de Duchenne, de Becker y la deficiencia de disferlina.

Miopatías por fármacos o enfermedades endocrinológicas
Destacan el hipotiroidismo y la ingesta de fármacos como colchicina, D-penicilamina, estatinas o hidroxicloroquina; en estos casos se detectan elevaciones de CPK. El hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo y el hipoparatiroidismo se pueden acompañar de miopatía, pero sin elevación de CPK.

Miopatía asociada con Alcohol, Cocaína, Heroína, Infecciones Virales, Traumatismo o Inmovilización
Cursan de forma aguda, aunque el alcohol también produce una forma crónica. La infección por VIH puede asociar una miopatía indistinguible de la PM. El tratamiento con zidovudina se asocia a miopatía mitocondrial.

Miopatía Amiloidea
Cursa con elevación de CPK, debilidad proximal y cambios miopáticos en el electromiograma. En este caso se observa hipertrofia muscular y en la biopsia se detecta el material amiloide.

Miopatías Metabólicas
Por depósito de lípidos o de carbohidratos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DE LA DM

En los estadios iniciales de la DM puede plantearse el diagnóstico diferencial con la psoriasis, el eccema seborreico y la erupción lumínica polimorfa entre otras.

Los estadios más evolucionados plantean los principales problemas de diagnóstico diferencial con el lupus. Frente a éste, el eritema de la DM tiene un tinte violáceo y, aunque también puede haber lesiones en el dorso de las manos, en el lupus son más difusas y suele estar respetada la piel de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. El prurito es también más frecuente en la DM.

Se han descrito casos de reticulohistiocitosis multicéntrica con clínica similar a la DM[38]. Finalmente, fármacos como la hidroxiurea, la D-penicilamina, el ácido niflúmico/diclofenaco, lovastatina, simvastatina, tegafur, el triptófano y el practolol son capaces de inducir cambios cutáneos que pueden simular tanto una DM clásica como una DM amiopática[15, 39].

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD[40]

Para conocer la historia natural de la enfermedad y los efectos de los diferentes tratamientos sobre la misma, es necesario desarrollar variables que evalúen la actividad de la enfermedad, las lesiones producidas y la calidad de vida del paciente. No se dispone de parámetros sensibles y específicos validados para la evaluación de estos aspectos en los pacientes con miopatías inflamatorias. Este problema en parte está motivado por la rareza de estas enfermedades, la variabilidad en su historia natural, con casos documentados de recuperación espontánea, y la confusión entre toxicidad de los medicamentos y actividad de la enfermedad. Por otra parte, muchas de las medidas que valoran fuerza muscular y discapacidad, no discriminan entre el daño previo y la actividad de la enfermedad. Diversos grupos, entre los que destacan la Organización de Ensayos Internacionales en Reumatología Pediátrica (PRINTO) y, el Grupo internacional de Estudios Clínicos y Valoración de Miositis (IMACS), han definido tres dominios importantes para la valoración de ensayos terapéuticos. Estos dominios incluyen la actividad de la enfermedad, el daño producido por la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud.

Valoración de la actividad de la enfermedad
Para valorar la actividad de la enfermedad se recomiendan un conjunto mínimo de datos que deben incluir:

Actividad global de la enfermedad
Actividad global de la enfermedad valorada tanto por el médico como por el paciente o por los padres (en los casos infantiles), mediante una escala analógica visual de 10 cm o una escala de Likert de 5 puntos.

Fuerza muscular
Se define como la capacidad máxima de un músculo o grupo de músculos para aplicar la fuerza mediante unas condiciones determinadas. El método clínico más extendido es el Examen Muscular Manual (EMM) en el que el explorador aplica una resistencia a lo largo del trayecto del movimiento. La fuerza se gradúa de 0 a 5 puntos del Medical Research Council War Memorandum. En esta escala el grado 5 equivale a fuerza normal contra resistencia; grado 4 a fuerza ligeramente disminuida aunque la contracción mueve la articulación a pesar de la resistencia del explorador; grado 3, fuerza disminuida aunque vence a la fuerza de la gravedad, se consigue dejando el brazo colgando de un lado y flexionando el codo; grado 2, se consiguen movimientos si se logra obviar la gravedad, se realiza apoyando el brazo sobre una superficie horizontal como una mesa y flexionando el codo sobre la misma; grado 1, sólo se observan contracciones y fasciculaciones sin movimiento; grado 0, ausencia total de movimientos o contracción. La valoración de 8 grupos proximales, distales y axiales unilaterales es eficiente y aporta información parecida a la exploración de 24 grupos musculares bilaterales. Aunque es un método sencillo es poco sensible para detectar pérdidas de fuerza superiores a 3/5, es decir cuando la fuerza del paciente vence a la gravedad. Pueden utilizarse también dinamómetros. La fuerza muscular no discrimina entre la actividad de la enfermedad y el daño residual.

Función física
Existen diferentes instrumentos observacionales, no validados completamente, como el Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS) y el índice Funcional de Miositis (MFI). También se han utilizado cuestionarios para valorar la repercusión de la enfermedad sobre las actividades diarias como el Childhood Health Assessment (CHAQ) y el HAQ (Health Assessment Questionnaire). No discriminan entre actividad y daño residual.

Enzimas musculares séricas
Es de los pocos datos que discriminan entre la enfermedad muscular activa, con niveles elevados de CPK, y la enfermedad residual o remisión de la enfermedad, que se acompaña de la normalización de valores. En general, los cambios en los niveles séricos de las enzimas musculares se adelantan a los hallazgos clínicos incluso en períodos de 1 mes, tanto a la mejoría como al deterioro muscular. La actividad lactato deshidrogenasa (LDH) sérica puede ser la enzima muscular que predice mejor la actividad global de la enfermedad tanto en pacientes jóvenes como en adultos.

Otros instrumentos de medida
En algunos ensayos clínicos se han utilizado otros instrumentos como las mediciones globales de actividad para valorar la actividad extramuscular esquelética de la enfermedad. También los hallazgos en la RM, la ecografía, espectroscopia con RM de P-31 y diferentes técnicas de gammagrafía (antimiosina, galio67, pirofosfato-Tc99m), la biopsia y el electromiograma se han empleado para valorar la actividad de la enfermedad.

Valoración del daño producido por la enfermedad
En la valoración del daño producido por la enfermedad se han utilizado: el daño global valorado por el médico mediante una escala analógica visual o una escala Likert, los cuestionarios HAQ/CHAQ, la RM potenciada en T1 y el índice de daño en miositis.

Medición de la calidad de vida
Para medir la autovaloración de la calidad de vida relacionada con la salud se ha propuesto el uso de Medical Outcomes Study 36-item Short Form (SF-36), el Nottingham Health Profile, el CHAQ o el Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).

TRATAMIENTO

A. Tratamiento rehabilitador
Los pacientes con miopatías inflamatorias con frecuencia presentan una discapacidad importante, resultado tanto de la inflamación aguda como de las lesiones residuales en la musculatura estriada. Los objetivos de la terapia física son preservar y mejorar la función muscular, prevenir la atrofia asociada a la inactividad y evitar las contracturas articulares secundarias a la limitación de la movilidad y a la fibrosis de los músculos inflamados. Por último, es importante restablecer la capacidad aeróbica del individuo crónicamente enfermo. Tradicionalmente, ha sido un punto de debate decidir el momento idóneo para iniciar la terapia física, así como la intensidad de

la misma. Se creía que en las fases de actividad de la miopatía inflamatoria el ejercicio podría agravar la inflamación. Diversas experiencias han mostrado que el ejercicio resistido no provoca aumento de la inflamación ni elevaciones de enzimas musculares. La aproximación que en la actualidad se considera más correcta es la de iniciar la rehabilitación desde las primeras fases de la enfermedad, si bien con diferentes modalidades dependiendo de la fase y repercusión de la misma. Así el calor, masajes previos y la cinesiterapia pasiva estarían indicados en los pacientes con debilidad muscular grave de inicio agudo.

Cuando la fuerza muscular no supera 2/5 (incapacidad para resistir la gravedad), los estiramientos debe realizarlos siempre el fisioterapeuta. Si la rigidez del músculo limita la extensión completa, se debe estirar suavemente el músculo hasta producir ligeras molestias manteniendo esta posición durante 12 a 18 segundos. Sólo cuando la fuerza es de 3/5 puede iniciarse un programa activo asistido con ejercicios isotónicos e isométricos, por ejemplo con cintas elásticas de resistencia variable. Con fuerza cercana a la normalidad (4/5) debería iniciarse un programa más agresivo con pesas. Cuando se recupera la fuerza se puede iniciar entrenamiento aeróbico.

La disfagia orofaríngea proximal puede beneficiarse de los consejos de un fisioterapeuta del lenguaje, entrenado en disfagia. Por último, los fisioterapeutas también pueden enseñar estrategias de deambulación para compensar la debilidad proximal.

B. Tratamiento farmacológico

Tratamiento Tópico

El tratamiento local incluirá la fotoprotección y la corticoterapia tópica. La aparición de nuevos inmunomoduladores tópicos (tacrolimus y pimecrolimus), amplían el arsenal tópico en el tratamiento de la DM.

Fotoprotección

Las manifestaciones cutáneas de la DM pueden ser desencadenadas o exacerbadas por fuentes naturales o artificiales (tubos fluorescentes) de luz ultravioleta (UV)[41, 42]. El espectro de acción desencadenante de la DM parece incluir tanto la luz ultravioleta B (UVB), como la A (UVA)[43].

La fotoprotección implica tanto la evitación de la exposición solar, como el uso tópico de lociones fotoprotectoras que dificulten la penetración cutánea de los rayos UV. Estas lociones pueden estar compuestas por filtros químicos (absorben la radiación UVA o UVB), físicos (sustancias inorgánicas de gran tamaño que reflejan y dispersan la luz) o una combinación de ambos. En general hay pocas sustancias químicas con un espectro de absorción óptimo que abarque las regiones UVB y UVA. Por ello, las pantallas solares son formuladas con 2 a 6 filtros distintos, cuya combinación confiere una protección más completa frente a ambos espectros.

La eficacia de las pantallas solares se determina por el factor de protección solar (FPS). El FPS se refiere al efecto protector frente al desarrollo de eritema por UVB. Existen tres técnicas para determinar el FPS de un fotoprotector: la europea (método Colipa), la americana (FDA) y la australiana-neozelandesa (SAA). Básicamente lo que se hace es dividir la dosis eritematógena mínima (DEM) en piel fotoprotegida, por el valor de la DEM en piel no fotoprotegida en individuos voluntarios y en condiciones ideales estandarizadas. En general, se recomienda el empleo de pantallas con un FPS 15-30 o superior, con protección también para UVA. Para que la fotoprotección sea óptima, las pantallas solares deben aplicarse al menos 30 minutos antes de la exposición solar, de tal forma que se consiga una difusión mayor y más uniforme de los principios activos en el estrato córneo.

Por efectos de la sudoración, evaporación o inmersión en agua, el fotoprotector puede diluir-

Tabla 5. ***Corticoides tópicos en dermatomiositis***

Clase	Nombre (antígeno)	N. Comercial
CLASE I (potencia muy alta)	Clobetasol propionato 0,05%	Decloban®, Clovate®
CLASE II (potencia alta)	Budesonida 0,025% Metilprednisolona aceponato 0,1% Mometasona furoato 0,1% Prednicarbato 0,25% Propionato de fluticasona	Demotest®, Olfex® Adventan®, Lexxema® Elocom®, Elica® Peitel®, Batmen® (no comercializado en España)

se y eliminarse, por lo que, independientemente de poseer un FPS elevado, debe reponerse cada 2-3 horas mientras persista la exposición. La gran escalada comercial con FPS muy elevados, ha sido por otra parte un tema debatido por la FDA, por la falsa sensación de permanente seguridad que puede generar al paciente, quien en consecuencia puede someterse a excesivos y prolongados tiempos de exposición tras una única aplicación.

Además del uso de fotoprotectores debe recomendarse evitar la fotoexposición de más de dos horas seguidas y/o en horas centrales del día, recordando que el 60% de la radiación UVB se produce entre las 10 y 15 horas.

Corticoterapia tópica

La corticoterapia tópica es útil para reducir la inflamación cutánea y el prurito, pero su empleo de forma aislada no permite controlar la actividad de la enfermedad. Su mecanismo de acción es antiproliferativo y antiinflamatorio, a través de la unión a receptores citosólicos específicos y posteriormente a receptores nucleares. Son especialmente útiles en el prurito del cuero cabelludo (donde se emplean en lociones o soluciones) y en lesiones liquenificadas por el rascado (cremas, pomadas o ungüentos).

Por otra parte, la inhibición directa de la proliferación fibroblástica causa atrofia cutánea, y por disminución de la síntesis de colágeno se produce la ruptura de fibras de elastina en la dermis superior, con formación de agregados en la dermis reticular y la consiguiente aparición de estrías. La disminución de colágeno en la pared vascular provoca telangiectasias y equimosis. La aplicación prolongada en los párpados puede provocar cataratas subcapsulares posteriores, glaucoma y facilita la infección vírica[44].

Se emplearán con pautas que nos permitan evitar la posible atrofia cutánea de estos fármacos si su uso es prolongado, sobre todo si se aplican en regiones donde la piel es más fina, como los párpados (localización típica de la DM) o en lesiones poiquilodérmicas, donde podemos agravar y potenciar la atrofia cutánea.

Disponemos de diversos corticoides tópicos. Se clasifican según su potencia, a partir del esquema inicial de McKenzie y Stoughton (1962). En general y en función de la intensidad de la inflamación, elegiremos los de muy alta y alta potencia -clases I y II-, evitando los corticoides fluorados. El uso de corticoides muy potentes (Clobetasol 0,05%) no debe sobrepasar los 45 g/semana, ya que esta dosis puede provocar supresión del eje hipotalamo-hipofisario. Actualmente disponemos de nuevos corticoides de alta potencia (clase II) y menores efectos secundarios locales, con pauta de una aplicación diaria durante 1 ó 2 semanas (Tabla 5).

Inmunomoduladores tópicos: Pimecrolimus y tacrolimus

Los inmunomoduladores macrolactámicos tópicos, tacrolimus 0,1% o FK506 (Protopic 0,1% pomada®) y pimecrolimus, derivado de la ascomicina -SDZ ASM 981-, (Elidel crema®), aparecen como una alternativa a la corticoterapia tópica[45, 46].

Son sustancias que inhiben la respuesta T de forma similar a la ciclosporina A, pero que a diferencia de ésta poseen una buena absorción epidérmica y pueden usarse a nivel tópico. Se unen a inmunofilinas citosólicas, destacando la macrofilina 12 (a diferencia de la ciclosporina que se une a la ciclofilina). El complejo resultante se une a la calcineurina, que es una fosfatasa de serina y treonina calcio-dependiente. Estos inmunomoduladores la inhiben y así no se activan una serie de proteínas citosólicas que al pasar al núcleo se unen a promotores de la transcripción génica, sobre todo de IL-2 y en menor grado de IL-4 e IL-5. También actúan a otros niveles: inhibición de la liberación de histamina por basófilos y mastocitos; expresión de receptores de IgE sobre células de Langerhans, etc.

Poseen una potencia antiinflamatoria similar a los corticoides y carecen del efecto atrofiante cutáneo, lo que tiene especial relevancia en su aplicación en lesiones faciales y poiquilodérmicas. Puede ser aplicado tanto en niños como en adultos, dos veces al día, durante el brote.

Otros

Lociones antipruriginosas tópicas con mentol, fenol, pramoxina y /o doxepina (Pramox®, Sartol®) pueden ser útiles como coadyuvantes en el control del prurito.

Tratamiento sistémico[47, 48]

a) Tratamiento Sistémico del Prurito

El prurito asociado a la DM puede disminuir la calidad de vida de estos pacientes[49]. En su control sistémico podemos recurrir a la administración de:

Doxepina (Sinequan 25 mg®)

Antidepresivo tricíclico con actividad antihistamínica H1 y H2. Tiene una afinidad 56 veces mayor que la hidroxicina por los receptores H1. Sus principales efectos secundarios son anticolinérgicos (visión borrosa, sequedad de mucosas, retención urinaria...). Se administra antes de acostarse en

dosis de 10-25 mg, pudiendo si es necesario aumentarse a 25 mg cada 12 horas.

Antihistamínicos H1
Contamos con los anti-H1 de primera generación, que poseen acción sedante y cierto efecto anticolinérgico, por lo que deben usarse con precaución en pacientes ancianos o en tratamiento con psicotropos. Disponemos de: 1) Dexclorfeniramina maleato: adultos hasta 18 mg/día; 6-12 años, hasta 6 mg/d; 2-6 años, hasta 3-4 mg/d. (Polaramine® tabletas 2 mg; grageas 6 mg; ampollas 5 mg). 2) Clorhidrato de hidroxicina: adultos 25-75 mg/d; niños 1-2 mg/kg/d. (Atarax® 25 mg, y solución 10mg/5 ml)

Actualmente son muy útiles los anti-H1 considerados de nueva generación, con alta potencia y menor efecto sedante, por lo que pueden ser administrados durante el día con una cómoda posología, 1 comprimido diario. La terfenadina y el astemizol poseen interacciones con otros fármacos, pudiendo producir arritmias por alargamiento del QT, por lo que su uso se ha restringido. Disponemos entre otros de: 1) Cetirizina 10 mg/d (Zyrtec®, Alerlisin®, Virlix®, genéricos). 2) Ebastina 10-20 mg/d (Ebastel®, Bactil®, Ebastel®, forte®). 3) Loratadina 10 mg/d (Clarytine®, Civeran®, Velodan®, Optimin®, genéricos). 4) Desloratadina 5 mg/d (Aerius®). 5) Levocetirizina (Xazal®). 6) Mizolastina 10 mg/d (Zolistan®, Mizolen®, Mistamine®). 7) Fexofenadina (Telfast 180®).

b) Antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina)
Indicados principalmente para el control de la sintomatología cutánea cuando es resistente a la terapia local. Sin embargo, su eficacia es inferior a la mostrada en pacientes con LES. La dosis de hidroxicloroquina es de 400 mg /día en una única dosis; una vez apreciada la mejoría puede disminuirse a 200 mg al día. La cloroquina se utiliza a dosis de 250 mg/día. La excreción de estas sustancias y de sus metabolitos hepáticos es por vía renal, por lo que en caso de deterioro de la función renal, como sucede por ejemplo en pacientes ancianos, debe disminuirse la dosis.

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo las náuseas, aunque también pueden aparecer vómitos y diarrea. La tolerancia es mejor con la toma de la medicación por la noche, al acostarse, o iniciando el tratamiento con dosis bajas (100 mg de hidroxicloroquina a días alternos) e ir ascendiendo lentamente. Aunque no tienen toxicidad hepática importante, sí que pueden provocar elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con hepatitis crónica por virus B o virus C.

Alrededor de un 10% de los pacientes pueden presentar reacciones cutáneas. Las lesiones maculopapulares con prurito son las más frecuentes. También es frecuenta la cefalea y la sensación de mareo. Más raro es encontrar tinnitus, insomnio, nerviosismo, reacciones psicóticas o convulsiones.

Se han descrito casos de neuromiopatía y cardiopatía. Aunque raro, puede instaurarse un cuadro de debilidad de predominio proximal con enzimas musculares normales o ligeramente elevadas. Esta situación puede llevar a confusión, al creer que se trata de un deterioro de la miopatía inflamatoria de base. Los hallazgos en el EMG pueden ser similares a los de la miopatía inflamatoria, sin embargo, en general, se encuentran cambios neuropáticos y miopáticos. A veces en la exploración se detectan anomalías sensitivas. En la biopsia muscular no se observan los infiltrados inflamatorios típicos y sí en cambio atrofia muscular y vacuolas.

La cardiomiopatía por antipalúdicos se manifiesta como anomalías en la conducción o como insuficiencia cardiaca. En ocasiones se observan cambios inespecíficos de la onda T. El ecocardiograma puede poner de manifiesto una miocardiopatía restrictiva de base. Los pacientes mayores con alteraciones de la conducción o insuficiencia cardiaca precisan una estrecha monitorización para detectar un deterioro en su cardiopatía.

A nivel ocular puede aparecer visión borrosa por trastornos en la acomodación que suelen mejorar con el tiempo, pero también alteraciones más graves como maculopatía pigmentaria y opacidades corneales. Es necesario por ello realizar cada 6-12 meses una exploración oftalmológica que incluya medición de la agudeza visual, prueba de colores, fondo de ojo y campimetría.

c) Corticoides sistémicos
Son el tratamiento de primera elección. Su empleo precoz se ha asociado a un mejor pronóstico. Se emplea prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg/día en adultos y 1-2 mg/Kg/día en niños; generalmente la dosis se divide en dos tomas diarias. La mejoría en la sintomatología muscular, la normalización de las enzimas musculares y la reducción de la inflamación cutánea son el objetivo, precisándose entre 1-3 meses de tratamiento a dosis plenas. Las enzimas musculares suelen normalizarse tras cuatro o seis semanas de tratamiento, mientras que la recuperación de la fuerza muscular ocurre a los dos o tres

meses. Posteriormente, se reducirá lenta y progresivamente la dosis, y aunque no hay una pauta claramente establecida, una aproximación puede ser la de reducir 5 mg/semana hasta alcanzar los 20 mg/día, después reducir 2,5 mg cada 2 semanas hasta alcanzar los 10 mg/día y por último disminuir 1 mg/mes hasta retirarlos. Debe mantenerse aproximadamente un año para evitar recurrencias de la enfermedad.

Se considera que el paciente es refractario al tratamiento cuando a los dos o tres meses de iniciado el mismo no se han normalizado los enzimas musculares ni la fuerza muscular. Otro criterio de mala respuesta es la necesidad de utilizar altas dosis de corticoides para mantener el buen control de la enfermedad. En estos casos se debe replantear el diagnóstico y pensar en la miositis por cuerpos de inclusión o en las distrofias musculares, revisando para ello las biopsias. Otra posibilidad que se tiene que descartar es la miopatía por esteroides, sobre todo cuando persiste la debilidad a pesar de haberse normalizado los enzimas musculares. En estos casos podemos intentar una disminución de la dosis de corticoides y valorar si mejora la función muscular.

Manejo de las complicaciones del tratamiento con corticoides

Algunos efectos secundarios de la corticoterapia son leves pero molestos, y pueden provocar problemas estéticos como atrofia de la piel y aparición de púrpura, en general no palpable, por fragilidad capilar. El aspecto Cushingoide que se caracteriza por obesidad troncal, cara de luna llena, joroba de búfalo o aumento de peso, puede ocurrir rápidamente con dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalente. Existe una gran variabilidad individual en su desarrollo.

Es necesario realizar revisiones periódicas de la visión para detectar la aparición de cataratas, cuya localización suele ser subcapsular posterior. A menudo, son bilaterales y pueden estabilizarse si se disminuye la dosis de corticoides. Debe vigilarse la presión intraocular, porque aunque el glaucoma aparece con más frecuencia en pacientes que utilizan colirios con corticoides, también se produce con el tratamiento sistémico.

No se conoce con exactitud que efectos tiene la ingesta de corticoides en el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular, pero se deben controlar y tratar las alteraciones en la tensión arterial y las alteraciones lipídicas.

Si se requiere utilizar corticoides durante más de tres meses, se debe iniciar un tratamiento preventivo para la osteoporosis. Los pacientes con miopatías inflamatorias es difícil que puedan realizar el ejercicio necesario para prevenir la osteoporosis. Los suplementos diarios con 1000 mg de calcio elemento y 800 UI de vitamina D3 deben proporcionarse a todos los pacientes. La utilización de fármacos antirresortivos, fundamentalmente bifosfonatos, debe ajustarse a cada caso. En mujeres en edad fértil, la utilización de bifosfonatos debe evitarse en lo posible. Perduran durante mucho tiempo en el organismo, y no se conoce el posible efecto sobre el feto en futuros embarazos. En el resto de casos estarían indicados si se detecta osteopenia u osteoporosis por densitometría.

La aparición de forma brusca de dolor en la ingle, rodilla, hombros o en cualquier otra articulación, cuando se utilizan altas dosis de corticoides debe hacernos pensar en la posible presencia de osteonecrosis. El líquido sinovial es no inflamatorio (menos de 2000 células /mm^3). En estadios precoces, la resonancia magnética y la gammagrafía contribuyen a establecer el diagnóstico. Puede aparecer en múltiples articulaciones de forma simultánea.

Los corticoides pueden descompensar a los pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa. Como medidas generales se aconseja una dieta adecuada y enseñar a los pacientes a realizar autocontroles de glucemia capilar que permitan ajustar el tratamiento farmacológico. Es importante conocer que la glucemia basal en ayunas puede mostrar elevaciones menores que los controles realizados durante el resto del día. Los pacientes que utilizan previamente dosis máximas de antidiabéticos orales para controlar su diabetes, pueden precisar insulinoterapia al iniciar el tratamiento con corticoides.

Los corticoides aumentan la incidencia de determinadas infecciones oportunistas, de tal forma que es necesario realizar profilaxis antituberculosa en caso de que la prueba de mantoux sea superior a 5 mm o la radiografía de tórax sugiera lesiones residuales de tuberculosis, o exista historia familiar de tuberculosis reciente. Otras infecciones como el Herpes Zoster ocurren con mayor frecuencia que en la población general. En cualquier caso, tenemos que estar especialmente atentos a la aparición de cualquier proceso infeccioso, porque las manifestaciones típicas y la fiebre pueden estar atenuadas.

d) Inmunosupresores

Están indicados en casos refractarios a los corticoides (25% de casos) o cuando interese disminuir la

dosis de los mismos de forma rápida por sus efectos secundarios. También puede iniciarse el tratamiento simultáneo con corticoides e inmunosupresores en pacientes con factores de mal pronóstico, por ejemplo cuando la pérdida de fuerza es muy importante y provoca gran incapacidad, pacientes con disfagia o cuando el paciente presenta síntomas con más de tres meses de evolución antes de llegar al diagnóstico.

Con la asociación de inmunosupresores a los corticoides no hay que esperar que la respuesta sea más rápida, pero sí que a largo plazo se necesite una menor dosis de corticoides para controlar la enfermedad y que la capacidad funcional sea mejor. Los inmunosupresores más frecuentemente utilizados y con los que se tiene más experiencia son el metotrexato y la azatioprina. Se han comunicado casos con buena respuesta a la ciclosporina A. La ciclofosfamida se utiliza en pacientes con complicaciones pulmonares.

Azatioprina

La azatioprina se administra en dosis de 1,5 a 3 mg/kg de peso en una sola dosis diaria. La dosis inicial debe ser de 25-50 mg y se aconseja realizar un hemograma a los 7-10 días, pues parece existir una reacción idiosincrásica que cursa con aplasia medular en algunos pacientes. Después puede incrementarse la dosis cada 2-3 semanas, a razón de 50 mg, hasta alcanzar la dosis adecuada (100-150 mg/día). Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, la mielosupresión y la mayor incidencia de infecciones. Existe un aumento del número de neoplasias sobre todo cutáneas y del sistema inmune, sin embargo su incidencia varía dependiendo de la patología de base.

Las náuseas, vómitos y anorexia ocurren hasta en el 23% de los pacientes. La mielosupresión es dosis dependiente, se manifiesta con leucopenia y, con menor frecuencia, con trombocitopenia. Se han comunicado ocasionalmente casos de hepatitis, pancreatitis y diarrea. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves que cursan con náuseas, vómitos, diarrea y fiebre. También se puede detectar alopecia, rash eritematoso o maculopapular, y estomatitis aftosa.

Para evitar y detectar en lo posible los efectos secundarios se recomienda un control analítico cada 4-6 semanas con hemograma, función renal y hepática. Si el recuento de leucocitos es inferior a 4.000/ mm^3 o el de plaquetas inferior a 150.000 mm^3 debe disminuirse la dosis de azatioprina. Si se detecta macrocitosis y se descarta el déficit de folatos y vitamina B12, aquella puede reflejar una disminución del metabolismo de la azatioprina y el aumento de riesgo de toxicidad medular y exige un seguimiento más estrecho.

La administración concomitante de alopurinol aumenta los niveles de azatioprina por lo que la asociación debe evitarse. Cuando la asociación es estrictamente necesaria la dosis de azatioprina debería ser 1/3 ó 1/4 de la dosis habitual. Los antihipertensivos inhibidores de la angiotensina pueden aumentar el riesgo de leucopenia. Los aminosalicilatos (olsalazina, mesalamina, sulfasalazina) también pueden aumentar la toxicidad de la azatioprina.

En gran parte, la toxicidad de la azatioprina está determinada genéticamente por los niveles de la enzima TPMT (tiopurina metil-transferasa), enzima que interviene en su metabolismo. Los niveles están disminuidos en el 11% de la población y son prácticamente indetectables en el 0,3%. La medida de estos niveles puede permitir ajustar las dosis del fármaco y evitar parte de su toxicidad, sobre todo hematológica.

En caso de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina (ClCr) entre 10-50 ml/min la dosis debe ser del 75% de la normal; con ClCr < 10 ml/min la dosis debe ser del 50% de la normal.

Metotrexato

El metotrexato puede iniciarse a dosis de 10 mg en una única dosis semanal si la enfermedad no presenta signos de gravedad. Los incrementos pueden realizarse cada uno a dos meses, a razón de 5 mg a la semana, hasta alcanzar una dosis máxima de 25 mg/semana, dependiendo de la evolución clínica de cada paciente. En alguna ocasión se ha llegado a utilizar dosis de 50 mg/semana. Si la pérdida de fuerza es muy importante o el paciente presenta disfagia se puede iniciar el tratamiento con 15 mg/semanales y realizar incrementos más rápidos. La administración puede ser oral, subcutánea o intramuscular, pero a partir de 15 mg se recomienda la vía parenteral que asegura una absorción completa, frente a una absorción más errática de la vía oral. Para disminuir los efectos secundarios es aconsejable administrar suplementos diarios de 1 ó 2 mg de ácido fólico. Otra alternativa es la administración de 5-7,5 mg de ácido folínico una vez a la semana, de 4 a 12 horas después de la dosis de metotrexato.

Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, disminución de la consistencia de las heces, molestias gástricas, aftas orales, estomatitis, algias bucales, rash macular puntiforme en extremidades que respeta el tronco, cefaleas, fatiga, dificultad para concentrarse, alopecia, fiebre y alteraciones hematológicas, sobre todo macrocitosis.

Los efectos menos frecuentes pero más graves y potencialmente fatales son el aumento de infecciones, en ocasiones por gérmenes oportunistas como pneumocistis carinii. También se ha descrito una elevación de la incidencia de enfermedades linfoproliferativas. La toxicidad hematológica puede ser muy grave con pancitopenia, sobre todo si existe de base una insuficiencia renal. También puede ocurrir toxicidad hepática, que en ocasiones ha llegado a producir cirrosis. Otro efecto potencialmente fatal es la neumonitis intersticial que se manifiesta por disnea, fiebre y tos no productiva; en la radiografía de tórax puede observarse un patrón intersticial difuso.

Por ello, previamente a iniciar el tratamiento debe realizarse un hemograma, valoración de función hepática y renal, que debe repetirse cada dos o tres meses. También es importante conocer si hay infección por virus de la hepatitis mediante serología de hepatitis del virus B y C. Elevaciones de los enzimas hepáticos superiores a 3 veces sus valores normales serían una indicación de retirada del tratamiento. Elevaciones menores aconsejan disminuir la dosis.

No disponemos de un criterio claro para elegir uno u otro fármaco. El metotrexato estaría contraindicado en pacientes con ingesta de alcohol o hepatopatía de base, así como en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, debido a la dificultad de detectar la neumonitis intersticial producida por el metotrexato. Hay que tener en cuenta también que la administración intramuscular de metotrexato puede elevar las enzimas hepáticas y musculares.

Ciclosporina A

La ciclosporina A, en dosis de 3-5 mg/kg/día, repartida en dos tomas, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las miopatías inflamatorias tanto del niño como del adulto[50, 55]. Su administración exige un seguimiento analítico de la función renal cada 4-6 semanas, así como de la tensión arterial. Hay que tener presente que este fármaco presenta muchas interacciones con otros medicamentos. Se ha empleado sola o asociada con inmunoglobulinas intravenosas o ciclofosfamida en pulsos.

e) Suplementos de Creatina

En un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los suplementos orales de creatina junto con un programa de ejercicios realizado en casa, se han mostrado eficaces en pacientes con DM y PM bajo tratamiento farmacológico crónico habitual, que continuaban presentando debilidad muscular. Sólo incluyó 37 pacientes y fue de 6 meses de duración. Se observó una mejoría significativa de la capacidad funcional frente al grupo control, que realizaba el mismo programa de ejercicios, pero no tomó los suplementos de creatina. Las dosis empleadas fueron 20 gr/día, durante 8 días y, con posterioridad, 3 gr/día. No se observaron efectos secundarios importantes[56].

C. Tratamiento de la miositis refractaria

Cuando no hay respuesta a los tratamientos anteriores disponemos de otras alternativas que se pueden añadir al tratamiento con corticoides.

Terapia combinada con metotrexato y azatioprina[57]

El régimen que ha demostrado su eficacia consiste en utilizar durante el primer mes metotrexate 7,5 mg/semana y azatioprina 50 mg/día. En el segundo mes las dosis que se utiliza es de 15 mg/semana y azatioprina 100 mg /día. Del tercer al sexto mes se emplearon el metotrexate a dosis de 22,5 a 25 mg/semana y azatioprina a dosis de 150 mg/día. Estas pautas deben suplementarse con ácido fólico 1-2 mg/día o ácido folínico 5-15 mg (dependiendo de la dosis de metotrexato) entre 4 horas y 12 horas después de la dosis semanal de metotrexato.

Inmunoglobulinas intravenosas[58]

Se han mostrado eficaces en el tratamiento de la PM y DM refractaria a otros tratamientos, en varios estudios abiertos y en un estudio controlado con placebo, todos ellos con escasos pacientes. Sin embargo, no parecen eficaces si se emplean como tratamiento de primera línea. Habitualmente, se administran en dosis de 400 mg/kg/día, durante 5 días consecutivos o de 1 gr/kg/día, dos días consecutivos. En ambos casos la dosis total de un ciclo de tratamiento es de 2 g/Kg de peso. Se administra un ciclo mensual durante 3 a 6 meses y suele utilizarse como terapia puente hasta que hagan efecto los fármacos inmunosupresores.

Se pueden observar recidivas de la enfermedad a partir de los 4-24 meses de la última infusión. De todos modos, algunos pacientes responden al tratamiento durante varios años, pudiendo abandonar incluso las dosis bajas de corticoides. Aunque las concentraciones y volumen cambian según el laboratorio fabricante, se recomienda empezar con un ritmo de infusión de 30 ml/h en adultos y entre 10-15 ml/h en niños; si se tolera bien se puede aumentar el ritmo de infusión en 10 ml/h cada media hora. La administración suele completarse en un intervalo que varía entre 2 y 4 horas.

Los efectos secundarios más frecuentes son el calor facial, tirantez torácica, dolor de espalda, náuseas, escalofríos, sudoración, cefalea, fiebre e hipotensión. Todos estos síntomas suelen mejorar al disminuir a la mitad el ritmo de infusión o al detener la perfusión. Se pueden administrar antiinflamatorios y antihistamínicos para mitigar las reacciones leves o moderadas. En ocasiones es preciso añadir corticoides por vía intravenosa. Las reacciones más graves (meningitis aséptica, hemólisis, reacciones anafilácticas y fallo renal agudo) son raras y casi circunscritas a los pacientes con déficit de IgA.

Rituximab[59-64]
Se han publicado pequeñas series y algún estudio abierto, en los que rituximab ha mostrado una eficacia variable en pacientes con miopatía inflamatoria refractaria. La dosis utilizada fue de 375 mg/m^2 en una sola dosis, repetida cuatro semanas consecutivas (pauta empleada en el tratamiento del linfoma) o de 1 gramo, repetido 15 días después (pauta empleada en el tratamiento de la artritis reumatoide). En algunos de estos estudios la eficacia fue sólo modesta. Se han observado recidivas pasados 6 a 10 meses, que han precisado un nuevo ciclo de tratamiento. Algunos autores prefieren utilizar rituximab antes que las inmunoglobulinas, a pesar de que éstas disponen de ensayos clínicos más amplios que demuestran de una forma más clara su eficacia. De este modo, aunque rituximab podría suponer una buena opción de tratamiento en algunos casos refractarios, los datos son aun muy escasos y son necesarios estudios con mayor número de enfermos antes de poder hacer unas recomendaciones concluyentes.

Micofenolato mofetilo[65, 69]
En estudios retrospectivos que incluyen escasos pacientes se ha observado que puede ser eficaz en casos refractarios, sin embargo en algunas series de enfermos se ha objetivado una alta tasa de infecciones por microorganismos oportunistas, algunas de ellas con desenlace fatal[68]. Incluso se ha descrito un caso de desarrollo de linfoma de células B localizado a nivel cerebral, relacionado con el virus de Epstein Barr, el cual se resolvió espontáneamente al abandonar el tratamiento de micofenolato, metotrexato y prednisona[65]. Con los escasos datos existentes y los potenciales efectos secundarios graves es preciso recomendar cautela en su uso hasta que existan estudios más amplios al respecto. De este modo, debería reservarse para casos refractarios a los fármacos tradicionales.

Tacrolimus
Ha demostrado, en pequeños estudios retrospectivos, ser efectivo en pacientes con DMS/PM refractaria a otros tratamientos, tanto en niños[70] como en adultos. En los escasos pacientes descritos en la literatura médica mejoró las manifestaciones cutáneas, musculares y pulmonares, incluso en dos casos de EPI resistentes a corticoides, ciclosporina A y pulsos ciclofosfamida. De todos modos los casos descritos también son muy escasos.

Inhibidores del TNF alfa
Se ha empleado etanercept o infliximab en una pequeña serie retrospectiva de 8 pacientes con DM resistentes a los tratamientos habituales, incluyendo inmunoglobulinas endovenosas e inmunosupresores. Seis pacientes mejoraron y en 2 el tratamiento resultó ineficaz. Seis de los 8 fueron tratados con etanercept[71]. Infliximab ha resultado eficaz en varios casos aislados resistentes a otros tratamientos[72]. Sin embargo, en otra pequeña serie de 5 pacientes, etanercept fue ineficaz en todos ellos produciéndose una exacerbación de la enfermedad que obligó a suspender el tratamiento e iniciar la terapia con metotrexato y azatioprina[73]. Por tanto, en la actualidad no disponemos de datos precisos para poder hacer recomendaciones sobre su uso y eficacia. Será necesario esperar resultados de estudios más amplios para ello.

Plasmaféresis
Ha sido empleada en casos refractarios de DM/PM con resultados variables. Una antigua serie retrospectiva que incluyó 35 pacientes resistentes al tratamiento con corticoides e inmunosupresores, mostró eficacia en la mayoría de ellos, pero estaban siendo tratados simultáneamente con prednisona, ciclofosfamida o clorambucil, por lo que la eficacia del recambio plasmático no puede separarse de la inducida por los inmunosupresores. La mejoría clínica fue documentada por pruebas de fuerza muscular, capacidad vital forzada, electromiografía, biopsia muscular y niveles de CPK. El mayor efecto secundario del tratamiento fue la aparición de herpes zóster[74]. En otra serie de 38 pacientes el recambio plasmático resultó más eficaz en las formas agudas que en las crónicas[75]. Incluso una pequeña serie de pacientes evidenció mejoría de los hallazgos histopatológicos tras el tratamiento[76]. Sin embargo, un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego de plasmaféresis, leucaféresis y plasmaféresis simulada no mostró superioridad de ninguna de las dos terapias activas con respecto al placebo[77]. De todos modos, este estudio

incluyó sólo 39 pacientes y la evaluación de la eficacia del tratamiento fue a muy corto plazo. Así pues, la plasmaféresis quizá podría ocupar un lugar en el tratamiento de casos graves de miopatías inflamatorias refractarias a los tratamientos farmacológicos.

D. Tratamiento de las complicaciones extramusculares

Calcinosis cutis

Se han empleado diversos métodos con escasos resultados: Hidróxido de aluminio, probenecid, colchicina (0,6-1,2 mg/día, durante 7-14 días) y diltiazem (240-480 mg/día) entre otros. En ocasiones puede llegar a requerirse el tratamiento quirúrgico.

En la DM juvenil, algunas series han señalado que el tratamiento agresivo y escalonado, dirigido a la consecución de un control rápido y completo de la inflamación muscular, consigue un alto índice de éxitos en la prevención de sus secuelas, incluyendo la calcinosis[78].

Enfermedad pulmonar

Es una complicación grave, sobre todo la alveolitos difusa rápidamente progresiva, pues puede evolucionar a distrés respiratorio del adulto. Inicialmente se trata con dosis altas de corticoides, 1 mg/kg/día, dividida en dos o tres dosis, y si el cuadro es grave deberán considerarse los pulsos de metilprednisolona (1 g al día en infusión intravenosa, durante tres días consecutivos). La pauta descendente puede ser similar a la descrita en el tratamiento de las manifestaciones musculares. Este tratamiento se completa con un inmunosupresor que puede ser ciclofosfamida en pulsos IV[50] de 0,5 g/m^2 cada 4 semanas, durante 6 ó 9 meses. A los 15 días se realiza un recuento de leucocitos, en caso de ser menor de 3.000 leucocitos/mm^3 se disminuye la dosis en 0,250 g/m^2. Si no hay mejoría y el recuento de leucocitos es mayor de 5.000/mm^3 se aumenta la dosis en 0,250 g/m^2. Hay que asegurar una buena hidratación oral o intravenosa desde las 6 horas antes, a un ritmo de 500 cc/6 h. Una hora antes del pulso se administrará 1.000 ml de suero glucosalino a pasar en 1 hora, a continuación se pasará la perfusión de ciclofosfamida en dos horas, utilizando glucosado al 5% o fisiológico al 0,9%, y tras ella, de nuevo se perfundirán 1.000 ml de glucosalino en 1-2 horas. Se recomienda a los pacientes que en las 48 horas siguientes beban al menos 3 l/día.

Para prevenir la cistitis hemorrágica se utiliza el mercaptoetano sulfonato (MESNA). La dosis de MESNA equivale a la misma dosis en gramos de ciclofosfamida. La mitad de la dosis se administra en los 1.000 ml de glucosalino previos a la infusión y la otra mitad en los 1.000 ml posteriores a la misma. La administración de MESNA se asocia a una mayor incidencia de reacciones cutáneas. Para prevenir los vómitos se administra ondasetron 8 mg IV 1 hora antes de la infusión y 4 horas y 8 horas después de la misma. Una vez se consigue la remisión de la enfermedad, puede continuarse con azatioprina como tratamiento de mantenimiento. En pacientes en tratamiento con corticoides y ciclofosfamida se recomienda profilaxis de las infecciones por pneumocistis carinii con trimetroprim (5 mg/kg)-sulfametoxazol (25 mg/kg), (Septrim Forte®), 1 comp, 3 días a la semana. Deben realizarse determinaciones de la función renal antes de cada bolus de ciclofosfamida para poder ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Asimismo, debe realizarse estudio del sedimento urinario y un urocultivo, para detectar de forma precoz lesiones en la vejiga o infecciones urinarias. Otras alternativas son la azatioprina utilizada desde el inicio, la ciclosporina A y el tracolimus.

La respuesta al tratamiento se evalúa mediante el seguimiento de las manifestaciones clínicas, el resultado de las pruebas de función respiratoria, fundamentalmente la capacidad pulmonar total y volúmenes residuales, prueba de difusión de CO (DLCO) y la evolución de las imágenes del TACAR pulmonar. Aunque no hay un acuerdo general al respecto, la evaluación de la respuesta al tratamiento debe realizarse cada 3-6 meses.

Disfagia

En casos graves puede iniciarse el tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas intravenosas a las dosis mencionadas anteriormente.

Enfermedad cutánea

El manejo de la enfermedad dermatológica en los pacientes con DM, y especialmente con DM amiopática es a veces complicado. No existe concordancia entre la respuesta a los tratamientos sistémicos de la enfermedad muscular y la enfermedad cutánea[79, 80]. Por otra parte, en esta última, el seguimiento se realizará en base exclusivamente a la respuesta clínica al no disponer de parámetros biológicos como en la enfermedad muscular (enzimas musculares).

Puede controlarse con la terapia local, corticoides sistémicos a dosis menores que las utilizadas en las manifestaciones musculares o hidroxicloroquina. En los casos resistentes se

precisa añadir un inmunosupresor como metotrexate o azatioprina. Las inmunoglobulinas intravenosas pueden mejorar las lesiones de los casos resistentes.

E. Tratamiento de la miositis por cuerpos de inclusión

La respuesta al tratamiento inmunosupresor es dudosa y en todo caso menor. A pesar de que se normalicen las cifras de CPK, los pacientes pueden presentar un deterioro de la función muscular. Se recomienda iniciar el tratamiento con corticoides (1mg/kg de prednisona) de forma similar a la DM/PM. Si la respuesta clínica no es satisfactoria en dos o tres meses se añade azatioprina o metotrexate, y si tras 6-9 con estos tratamientos no hay mejoría alguna, se aconseja su retirada gradual. En caso de respuesta clínica se continúa su administración a la mínima dosis de mantenimiento. Las inmunoglobulinas también han resultado eficaces en algunos pacientes.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

1) El tratamiento inicial de elección en pacientes con DM/PM son los corticoides en dosis altas (prednisona 1-2 mg/Kg/día), que se mantendrán durante varias semanas (4 - 8 semanas, generalmente), hasta obtener la mejoría clínica y enzimática, antes de iniciar el descenso paulatino.

2) En casos graves o resistentes al tratamiento corticoideo, se puede añadir preferentemente metotrexato o azatioprina. Otra opción posible, aunque menos estudiada es ciclosporina A.

3) En casos resistentes a un inmunosupresor, se podría usar la combinación de metotrexato con azatioprina.

4) En casos graves, las inmunoglobulinas endovenosas, en administración mensual durante 3 a 6 meses y los pulsos intravenosos de corticoides, pueden producir importantes mejorías a corto plazo. Suelen utilizarse como terapia puente hasta que los inmunosupresores muestren su eficacia.

5) En caso de EPI se deben administrar pulsos intravenosos de ciclofosfamida.

6) En casos refractarios a los tratamientos anteriores, rituximab, micofenolato, infliximab, etanercept o tacrolimus pueden ser opciones a considerar de forma individualizada, pero los datos existentes son muy escasos.

7) En último lugar, el recambio plasmático podría emplearse en casos refractarios a los tratamientos farmacológicos.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO[48]

Más de la mitad de los pacientes presentan remisiones y exacerbaciones múltiples a lo largo de la enfermedad. Los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión tienen un peor pronóstico funcional, aunque su tasa de supervivencia es buena debido a la rareza de la afección extramuscular. Los anticuerpos antisintetasa o anti-SRP predicen una respuesta parcial a corticoides, más frecuencia de recaídas y una mayor mortalidad. Otros factores implicados en un peor pronóstico y menor supervivencia son la edad avanzada, el retraso en iniciar la terapia con corticoides, la disfagia faríngea con neumonía por aspiración, la neoplasia, la EPI y la afectación miocárdica.

La discapacidad también se relaciona con las complicaciones del tratamiento con corticoides como pueden ser la necrosis ósea avascular y los aplastamientos vertebrales. Otras causas de morbimortalidad secundarias al tratamiento son las infecciones oportunistas, diabetes mellitus, cataratas, hipertensión y la úlcera péptica.

MIOPATIAS INFLAMATORIAS Y EMBARAZO

Existe poca experiencia sobre el desenlace de los embarazos en pacientes con PM o DM. Parece que hay menos complicaciones en las pacientes con la enfermedad bien controlada. Al igual que con otras conectivopatías como el LES, se aconseja que la enfermedad esté bien controlada y a ser posible en remisión antes de intentar un embarazo.

En caso de precisar tratamiento inmunosupresor durante el embarazo se puede utilizar la prednisona, y en situaciones estrictamente necesarias podría utilizarse la azatioprina. No se ha detectado un aumento de abortos ni de malformaciones fetales en pacientes embarazadas con trasplante renal o con LES tratadas con azatioprina. Este fármaco se ha clasificado en la categoria D de la FDA (es decir, evidencia de riesgo para el neonato, aunque los beneficios potenciales pueden compensar a los riesgos). No debe administrarse durante la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292(partI): 344-7
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292 (partII): 403-7.
3. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion -body myositis. N Eng J Med 1991; 325: 1487-98

4. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis):presentation of six new cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 959-66.
5. Cronin ME, Plotz PH. Idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 655.
6. Kaminsky A, Cáceres M, Charas V, Díaz M. Dermatomiositis. Med Cut Iber Lat Am 2002; 30: 39-52.
7. Lundberg IE, Dastmalchi M. Posibles mecanismos patogénicos de las miopatías inflamatorias. Rheum Dis Clin North Am (Edición española) 2002;4: 679-698.
8. Miller ML.Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymiosytis. In: UpToDate , Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.
9. Kovacs S, Kovacs SC. Dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 899-920.
10. Callen JP, Jorizzo JL. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). J Am Acad Dermatol 1992; 26: 505-6.
11. Stahl NI et al. A cutaneous lesion associated with myositis. Ann Intern Med 1979; 91: 577.
12. Mitra D et al. Clinical and histological features of "mechanic´s hands" in a patient with antibodies to Jo-1. A case report. Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 146.
13. Mittal R, Sharma VK, Prasad HRY et al. Mechanic's hands: A clinical diagnostic aid in Dermatomyositis. Acta Derm Venereol 2001; 81: 65-6.
14. Cheong WK et al Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. Br J Dermatol 1994; 131: 205.
15. Sontheimer RD. Dermatomiositis. En: Freedberg, Eisen, Wolf, Austen, Fithpatrick editores. Dermatología en Medicina general. Madrid: Editorial Medica Panamericana 2001: 2126-40
16. Miller ML. Pulmonary disease in dermatomyositis and polymiosistis. In: UpToDate , Rose BD(Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.
17. Sontheimer R, Miyagawa S.Potentially fatal interstitial lung disease can occur in clinically amyopathic dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 797-8.
18. Targoff IN. Dermatomyositis and polymyositis. Curr Probl Dermatol 1991; 3: 131.
19. Quecedo E, MI. Febrer MI, G. Serrano G. et al. Partial lypodystrophy associated with juvenile dermatomyositis: Report of two cases". Pediatric Dermatol 1996; 13: 477-82.
20. Kavanagh GM, Colaco CB, Kennedy CT. Juvenile dermatomyositis associated with partial lipoatrophy. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 348-51.
21. Corson JK. Sclerodermatomyositis. Arch Dermatol 1967; 96: 596.
22. Genth E, Mierau R, Genetzky P et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 1990; 33: 657-65.
23. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. N Eng J Med 1992; 326: 363-7.
24. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients con dermatomyositis:A population based study. J Rheumatol 1995; 22: 1300-3.
25. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants. Int J Dermatol 2002; 41: 625-30.
26. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocitoclastic vasculitis in dermatomyositis suggest malignancy. Dermatology 2001; 145: 202: 223-6
27. Mahe E. A hepful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis. Arch Dermatol 2003; 139; 539.
28. Burnouf M, Mahe E, Verpillat P et al. Cutaneous necrosisis predictive of cancer in adult dermatomyositis. Ann Dermatol Venereol 2003; 130: 313-6.
29. El-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: Retrospective revison of 37 cases. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 560-5.
30. Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. Arch Dermatol 2002; 138: 114-6.
31. Lam WWM, Chan H, Chan YL et al. MR imaging in amyopathic dermatomyositis. Acta Radiol 1998; 40: 69-72.
32. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 475-82.
33. Caproni M, Cardinali C, Parodi A et al. Amyopathic dermatomyositis. Arch Dermatol 2002; 138: 23-7.
34. Sontheimer RD. Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis in dermtologic aspects. Dermatol Clin 2002; 20 (3): 387-408.
35. Miller ML. Muscle examination in the evaluation of weakness. In: UpToDate , Rose BD(Ed), UpToDate,Wellesley,MA, 2003.
36. Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. En: Kelley WN , Harris DE, Ruddy S,Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology.6th ed. Philadelphia. WB Saunders Co. 2001; 1273-1296.
37. Villa-Alcazar LF, Sánchez-Atrio AI. Miopatías inflamatorias idiopáticas. En: Alonso A, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Blanch J. (eds).Manual SER de las enfermedades Reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000 : 324-35.
38. Hsiung SH, Chan EF, Elenitas R et al. Multicentric reticulohistyocitosis presenting with clinical features of dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 2003; 48 (2S): 11-4.
39. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 439-41
40. Rider LG. Valoración del desenlace en las miopatías inflamatorias juveniles y del adulto. Rheum Dis Clin North Am (Ed. Español) 2002; 4:797-832.
41. Sontheimer RD. Dermatomiositis. En: Freedberg, Eisen, Wolf, Austen, Fithpatrick editores.

Dermatología en Medicina general. Madrid: Editorial Medica Panamericana 2001: 2126-40
42. Werth VP, Bashir M, Zhang W. Photosensitivity in rheumatic diseases. J Investig Dermatol Symp Proc 2004; 9: 57-63.
43. Cheong WK et al Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. Br J Dermatol 1994; 131: 205.
44. Macaya A. Guía de tratamientos dermatológicosGrupo 2 Comunicación Médica, 2003
45. Ueda M, Makinodan R, Matsumura M et al. Successful treatment of amyopathic dermatomyositis with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2003; 148: 595-6.
46. Hollar CB, Jorizzo JL. Topical tacrolimus 0,1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study.
47. Miller Ml. Treatment of adult dermatomyositis and polymiositis. In: UpToDate , Rose BD(Ed), UpToDate,Wellesley,MA, 2004.
48. Oddis Ch V. Miopatía inflamatoria idiopática: Tratamiento y pronóstico. Rheum Dis Clin North Am (Ed. Español) 2002; 4. 833-852.
49. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL Fleischer AB, Feldman SR, Jorizzo JL. Pruritus in adult dermatomyositis. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 273.
50 Vencovsk_ J, Jarosová K, Machácek S, Stud_nková J, Kafková J, Bart_nková J, Nemcová D, Charvát F. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. Scand J Rheumatol. 2000;29(2):95-102.
51 Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, Amano K, Takeuchi T. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis J Rheumatol. 2005;32(9):1719-26.
52 Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. . Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003643.
53 Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, Kobayashi K. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. Rheumatology (Oxford). 2003 Feb;42(2):371-4.
54 Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, Logullo F, Salvi A, Piani M, Danieli G. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2002;61(1):37-41.
55. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. J Rheumatol. 2000;27(12):2855-9.
56 Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, Morrison C, Dastmalchi M, Ståhl-Hallengren C, Richards S, Thomas EL, Hamilton G, Bell JD, Lundberg IE, Scott DL. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007; 57(4):694 -702.
57 Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, Thornton BC, Burgess SH, Plotz PH, Miller FW. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. Arthritis Rheum. 1998;41(3):392-9.
58 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993;329(27):1993-2000.
59 Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. Arthritis Rheum. 2005;52(2):601-7.
60 Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 2006;33(5):1021-6.
61 Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. Arch Dermatol. 2007;143(6):763-7.
62 Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. Arthritis Rheum. 2007;56(9):3107-11.
63 Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. J Rheumatol. 2007 Sep;34(9):1864-8.
64 Dinh HV, McCormack C, Hall S, Prince HM. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):148-53.
65 Waldman MA, Callen JP. Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of mycophenolate mofetil and methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2004 Aug;51(2 Suppl):S124-30.
66 Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. Rheumatology (Oxford). 2005 Mar;44(3):386-9.
67 Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. Arch Dermatol. 2006 Jan;142(1):65-9.
68 Rowin J, Amato AA, Deisher N, Cursio J, Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? Neurology. 2006 Apr 25;66(8):1245-7.

69 Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. Rheumatology (Oxford). 2007 Mar;46(3):516-8.

70 Martín Nalda A, Modesto Caballero C, Arnal Guimeral C, Boronat Rom M, Barceló García P. Eficacia de tacrolimus (FK-506) en el tratamiento de la dermatomiositis juvenil recalcitrante:Estudio de 6 casos. Med Clin (Barc). 2006 Nov 11;127(18):697-701.

71 Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. Ann Rheum Dis. 2006 Sep;65(9):1233-6.

72 Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. Eur Neurol. 2003;50(1):10-5.

73 Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. J Rheumatol. 2006 Sep;33(9):1802-4.

74 Dau PC. Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. Arch Neurol. 1981;38(9):544-52.

75 Herson S, Lok C, Roujeau JC, Coutellier A, Etienne SD, Revuz J, Schooneman F, Gérard A, Godeau P. [Plasma exchange in dermatomyositis and polymyositis. Retrospective study of 38 cases of plasma exchange][Article in French] Ann Med Interne (Paris). 1989;140(6):453-5.

76 Bennington JL, Dau PC. Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy. Pathologic findings. Arch Neurol. 1981 Sep;38(9):553-60.

77 Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, Fraser DD, Dalakas M, Plotz PH.Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med. 1992;326:1380-4.

78 Fisler RE, Liang MG, Fuhlbridge RC et al. Aggressive treatment of juvenil dermatomyositis improve prognosis and reduce calcinosis incidence. J Am Acad Dermatol. 2002; 47:.

79 Dawkins MA, Jorizzo JL, Walker FO et al. Dermatomyositis: a dermatology-based cases series. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 397-404.

80 Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. Arch Dermatol 2002; 138: 114-6.

Esclerosis sistémica

J. J. Alegre Sancho, E. Beltrán Catalán, I. Chalmeta Verdejo, N. Fernández Llanio, J. Ivorra Cortés, J. A. Román Ivorra
Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

CONCEPTO

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por disfunción vascular y alteraciones microvasculares que conducen a fenómenos de isquemia y fibrosis de diversos tejidos y órganos: vasos sanguíneos, piel, articulaciones, músculos y órganos internos (tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón, principalmente). Se trata de una enfermedad autoinmune en cuya patogénesis se implican tanto la inmunidad celular como la humoral. Su curso clínico es muy heterogéneo, con diferentes grados de afectación de la piel y del resto de órganos, y su pronóstico depende del compromiso visceral, en especial de la afectación renal, pulmonar y cardíaca.

La esclerodermia (engrosamiento y endurecimiento de la piel) es la manifestación más característica de la enfermedad. La afectación cutánea proximal a las articulaciones metacarpofalángicas constituye el criterio mayor para la clasificación de la ES[1]. Este criterio es muy específico, de forma que lo podemos hallar en un 91% de casos de ES definitiva, en un 51% de casos probables, y sólo en un 0,2% en caso de otras conectivopatías. La existencia de esclerodactilia, lesiones isquémicas digitales y/o de fibrosis pulmonar bibasal constituyen el resto de criterios menores (Tabla 1). Para la clasificación de un paciente como ES se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores. La sensibilidad de estos criterios es del 97%, y su especificidad del 98%. El valor de estos criterios es, tan sólo, el de homogeneizar a los pacientes para estudios, pudiendo existir pacientes cuyo diagnóstico va a ser altamente probable pero que, sin embargo, no cumplen estrictamente estos criterios.

Es también en base a la extensión de la afectación cutánea que se han clasificado los pacientes en dos formas clínicas principales[2]: Esclerosis sistémica difusa (ESD) y esclerosis sistémica limitada (ESL). En este último grupo se incluye el síndrome de CREST y la ES "sine scleroderma", forma clínica esta última que cursa como la ESL pero en ausencia de afectación cutánea (Tabla 2). Ambas formas clínicas se asocian a autoanticuerpos específicos. La ESL se caracteriza por una afectación cutánea de la cara y distal a rodillas y codos, el compromiso visceral es menos frecuente y tardío, y la progresión más lenta. En la ESD la afectación de la piel es precoz y se extiende proximalmente (extremidades y tronco), la progresión es rápida y se asocia a compromiso visceral precoz, en los 5 primeros años de evolución. En algunos casos, los pacientes pueden presentar un síndrome de solapamiento, es decir, reúnen simultáneamente criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía. Algunos autores han propuesto el término "preesclerodermia", en el que se incluirían aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud asociado a alteraciones capilaroscópicas típicas y/o anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y/o lesiones digitales isquémicas.

Tabla 1: ***Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica (ARA*, 1980)***[1]

Criterio mayor:
- Esclerodermia proximal: engrosamiento, tensión e induración de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas

Criterios menores:
- Esclerodactilia: cambios limitados a dedos.
- Lesiones digitales isquémicas: cicatrices puntiformes o pérdida de sustancia en los pulpejos
- Fibrosis pulmonar bibasal. Estos cambios no pueden ser atribuidos a alguna enfermedad pulmonar primaria

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)
# Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad afecta con más frecuencia al sexo femenino (3-5:1), en la cuarta y quinta década de la vida (30-50 años)[3]. Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica. Se ha detectado una elevada prevalencia, muy superior a la detectada entre otros grupos étnicos, entre los indios Choctaw de Norteamérica (4.690/1.000.000). Las formas de

Tabla 2. ***Clasificación de la esclerosis sistémica (ES)***[2]

Esclerosis Sistémica Difusa (ESD)	Esclerosis Sistémica limitada (ESL)
Progresión rápida	Progresión lenta
Afectación cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afectación cutánea distal (a rodillas y codos) y perioral
Compromiso visceral precoz (5 años)	Compromiso visceral menos frecuente y tardío
Capilaroscopia: predominio de áreas avasculares sobre megaasas	Capilaroscopia: predominio de megaasas sobre áreas avasculares
Anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70): 30-40%. Anticuerpos anticentrómero < 5%	Anticuerpos anticentrómero hasta en el 80% de pacientes
	Síndrome de CREST
	ES sine scleroderma

+ Síndromes de solapamiento (pacientes que reúnen, simultáneamente, criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía).

afectación limitada son más frecuentes que las formas difusas, en la raza caucásica. En la raza negra, en cambio, predomina la ESD siendo, además, más grave y de inicio más precoz que en la población caucásica. En cuanto a la distribución geográfica, parece ser una enfermedad más frecuente en el continente americano que en el europeo. En EEUU se ha descrito una incidencia de 19 casos/1.000.000 de habitantes y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-5 casos/1.000.000 de habitantes y su prevalencia de 30-126 casos/1.000.000.

ETIOPATOGENIA

Su etiología es desconocida, pero cada vez se dispone de más conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que conducen a las diferentes alteraciones características de la enfermedad, como son las alteraciones de la microcirculación, la fibrosis y las alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Se considera que pueden contribuir factores genéticos y, aunque no existen claras asociaciones genéticas y la agregación familiar es rara, se ha descrito una relación de la enfermedad con los antígenos de histocompatibilidad HLA A1, B8, DR3, DR5 y Drw52; habiéndose relacionado el HLA DR5 con formas de ESD que progresan lentamente, y el Drw52 con una progresión rápida de la enfermedad y fibrosis pulmonar temprana. Existe, sin embargo, una clara asociación con factores ambientales, muchas veces en relación con exposición a diversos productos químicos y asociados a formas atípicas (Tabla 3). Una de las diferentes hipótesis patogénicas postula que la activación de las células endoteliales por estos y otros estímulos (hormona-

Tabla 3: ***Esclerosis sistémica. Etiología***

Factores genéticos
- Sexo femenino
- Asociación a grupos étnicos concretos
- Agregación familiar
- Asociaciones débiles con HLA
- Microquimerismo de células fetales ?

Factores ambientales

ES "típica"
- Polvo de sílice
- Silicona
- Solventes orgánicos: tricloroetileno, tricloroetano, benceno, xileno, cloruro de metileno, tolueno, percloroetileno, metafenilendiamina

Síndromes esclerodermiformes
- Aceite de colza adulterado
- Bleomicina
- Cloruro de polivinilo
- L-Triptófano contaminado
- Pentazocina
- Vapor de resina epoxy
- taxanes (paclitaxel, docetaxel)

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)
# Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

les, químicos, mecánicos, etc) daría lugar a un desequilibrio, con una reducción en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina) y de óxido nítrico, extravasación de células mononucleares de la sangre periférica y producción de mediadores extracelulares. La interacción entre fibroblastos, células linfo-monocitarias y células endoteliales, a través de diferentes interleuquinas y factores de crecimiento, daría lugar a los fenómenos de vasoconstricción, inflamación y fibrosis, característicos de la enfermedad.

Entre los mediadores extracelulares que se han implicado en la patogenia de la enfermedad destacan la ET-1 (Endotelina 1) y el TGF β1 (Factor transformador de crecimiento β1, seguidos del PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), el CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo) y el VEGF (Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular).

El TGF β (posee un potente efecto profibrótico, demostrado en diversos estudios in vitro e in vivo. Existen tres isoformas conocidas de este factor (TGF β1, TGF β2 y TGF β3; pero es la primera de ellas, el TGF β1, la que juega un papel más importante en la patogenia de la enfermedad. Este factor ejerce su acción a través de la unión a dos receptores específicos: el tipo I (TβRI) y el tipo II (TβRII). Se ha demostrado la sobreexpresión de TGF β1[4] y de sus receptores en lesiones cutáneas iniciales[5, 6] y en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica[7, 8].

La Endotelina-1 (ET-1) es otro de los principales mediadores extracelulares en la patogenia de la ES. Se trata de un polipéptido de 21 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el endotelio y que ejerce su acción a través de la unión a receptores específicos (ETA y ETB). Estos receptores se expresan en diversas líneas celulares, pero especialmente en fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales. La ET-1 puede detectarse en muchos tejidos (riñón, hígado, pulmones y piel) en las fases iniciales de la enfermedad, y su papel es clave en el desarrollo de los procesos de vasoconstricción, hipertrofia vascular, proliferación celular, inflamación y fibrosis, propios de la enfermedad. La ET-1 es uno de los más potentes vasoconstrictores, posee un efecto mitógeno, e incrementa la expresión de TGF β1, de la actina α del músculo liso (αSMA) y de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1). En pacientes con ES se ha demostrado un incremento de las concentraciones plasmáticas de ET-1[9], especialmente en la ESD y en estadíos precoces de la enfermedad, como un marcador de fibrosis y de disfunción vascular[10]. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada (HAP-ES), las concentraciones son aún más elevadas[11] y se correlacionan tanto con la gravedad de la HAP[12] como con la supervivencia[13].

Estudios recientes demuestran que la activación del sistema inmune constituye también un factor clave en el desarrollo de los fenómenos de lesión vascular, inflamación y fibrosis. Los linfocitos T (en especial las subpoblaciones de linfocitos Th2) y los macrófagos infiltran la piel en fases iniciales de la enfermedad y producen diferentes citoquinas (IL-4, IL-10, IL-17, TNFα, IL-1, IL-6,...) que participan en la patogenia de la enfermedad, directamente, o a través de la activación de otras células. La IL-4 tiene una especial relevancia en los procesos de fibrosis, ya que es capaz de activar directamente los fibroblastos e induce la producción de TGF β. La expansión oligoclonal de linfocitos T en la piel de pacientes con ES sugiere una respuesta mediada por antígenos. Tomando como base este hallazgo, se ha propuesto la hipótesis patogénica del microquimerismo fetal, la cual postula que la ES es una forma de enfermedad de injerto contra el huésped, en la que los antígenos contra los que reaccionarían los linfocitos T provendrían del intercambio de células maternas y fetales, en uno u otro sentido, que se produce fisiológicamente durante el embarazo[14].

Se ha demostrado, además, una activación de linfocitos B que también contribuye en la patogenia de la enfermedad a través de la síntesis de diferentes autoanticuerpos y de la producción de IL-6, IL-10 y TGF 1. La importancia de los linfocitos B ha sido evidenciada al demostrarse una reducción de la fibrosis en modelos animales asociados al déficit de poblaciones CD19. Las alteraciones de la inmunidad humoral (Ac anti célula endotelial y antifibroblasto,...) pueden participar iniciando o amplificando el daño vascular y, ello, conducirá finalmente a la fibrosis de los distintos órganos y sistemas[15].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ES es una enfermedad cuyo inicio, manifestaciones clínicas y curso son sumamente heterogéneos.

Manifestaciones vasculares

Las manifestaciones vasculares son dominantes en la ES. La afectación vascular se inicia como una anomalía funcional, la vasoconstricción, cuyo reflejo es el fenómeno de Raynaud (FR). Este se caracteriza por episodios de palidez y/o cianosis de los dedos, seguido por una fase de hiperemia con reperfusión de los tejidos, cuya intensidad, duración y frecuencia son variables. Puede aparecer en otras partes

acras (punta de la nariz, lóbulo de la oreja, etc) y se ha descrito también una afectación visceral, sobre todo de la vascularización renal, cardíaca, pulmonar y esofágica. Puede aparecer de forma espontánea, aunque generalmente es desencadenado por el frío y el estrés emocional. En la ES, el FR es grave y condiciona la aparición de lesiones isquémicas que dificultan el tratamiento y empeoran el pronóstico.

El FR representa la manifestación clínica más habitual y precoz en pacientes con ES, pero no resulta exclusivo de esta entidad, pudiendo aparecer en un 2,8-3,4% (varones y mujeres, respectivamente) de la población general[16] y en otras conectivopatías (Tabla 4). En pacientes con ES, se estima una prevalencia de FR del 80-90 %, y supone la manifestación inicial de la enfermedad en cerca del 100% de ESL y alrededor de un 70% de ESD. En ocasiones, y especialmente en la ESL, puede preceder en muchos años a la afectación de la piel y de los diferentes órganos y tejidos. En su patogenia se ha descrito un desequilibrio entre factores vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico, factor de relajación dependiente del endotelio -EDRF-, monoamino oxidasa endotelial,...) y vasoconstrictores (ET-1, tromboxano A2, serotonina,...), con un predominio de estos últimos.

Finalmente, el FR conduce al desarrollo de cambios estructurales vasculares permanentes, consistentes en hiperplasia de la media, proliferación de la íntima y fibrosis de la adventicia, con estenosis de la luz vascular (>75%) y fenómenos de trombosis "in situ". El FR y la vasculopatía obliterativa afectan por igual los diferentes órganos y tejidos, siendo responsables de fenómenos de hipoxia tisular, que conducen a muchas de las manifestaciones de la enfermedad. Existen múltiples evidencias de la existencia de un FR a nivel visceral y, asimismo, se ha descrito una incidencia aumentada de crisis renal esclerodérmica en los meses de invierno.

Un subgrupo de pacientes con ES no presenta FR; constituyen alrededor de un 5% del total y son predominantemente varones. Este rasgo clínico supone un factor de mal pronóstico, ya que el riesgo de afectación miocárdica y de crisis renal esclerodérmica es mayor en estos sujetos.

Las alteraciones de la microvascularización, propias de la enfermedad, son fácilmente detectables mediante una técnica sencilla, rápida, incruenta y accesible, como es la capilaroscopia del lecho ungueal. Los hallazgos consisten típicamente en una distorsión del patrón capilar con un aumento de la tortuosidad, dilataciones ("megacapilares") y pérdida de asas ("áreas avasculares").

En las manos, la afectación de las pequeñas arterias digitales puede causar la aparición de úlceras digitales isquémicas (UDI). Las UDI aparecen en un tercio de los pacientes con ES, tanto en la forma difusa como en la limitada, y se presentan fundamentalmente en los pulpejos de los dedos (fig.1), en las superficies de extensión de las articulaciones (principalmente las interfalángicas), y en asociación con calcinosis subyacente. Las UDI causan dolor local y limitación funcional, curan lentamente (3-15 meses), con cicatrización y reabsorción digital y, cuando se infectan, pueden causar osteomielitis o infecciones graves de los tejidos blandos. Finalmente, pueden llevar a la amputación (fig. 2). Así pues, su aparición va a limitar de forma importante la calidad de vida de estos pacientes[17].

Manifestaciones cutáneas

La esclerodermia es la manifestación más característica y evidenciable de la enfermedad. Es, además, una de las manifestaciones que más repercusión tienen sobre la capacidad funcional del

Tabla 4. ***Fenómeno de Raynaud en las enfermedades autoinmunes sistémicas***[40]

Enfermedad autoinmune	Frecuencia del fenómeno de Raynaud	Fenómeno de Raynaud como manifestación inicial
Esclerosis sistémica	95%	70%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	95%	70%
Lupus eritematoso sistémico	30-40%	< 5%
Dermatopolimiositis	20%	10%
Síndrome de Sjögren primario	13-30%	45%
Artritis Reumatoide	11,4%	??

paciente[18], sobre su calidad de vida y su percepción de la enfermedad[19], en especial cuando existe una afectación importante de las manos y de la cara. Sin embargo, la afectación cutánea no es una condición "sine qua non" de la enfermedad. Existe una forma de presentación clínica que se encuadra dentro de la ESL y que cursa con alteraciones sistémicas características, en ausencia de lesiones cutáneas (ES "sine scleroderma").

La afectación de la piel en la esclerodermia pasa por diferentes fases que se corresponden con hallazgos típicos en la histología[20]. Existe una fase inicial edematosa, debida a edema e inflamación perivascular, a la que sucede una fase indurativa, consecuencia del depósito de colágeno y matriz extracelular, con fibrosis de la dermis. Finalmente, la piel evoluciona a una fase de atrofia, con adelgazamiento de la misma[21]. Estos mismos cambios histopatológicos (lesión endotelial y fibrosis) son comunes, en su evolución y curso, a la afectación de otros órganos y tejidos[22]. De ahí la correlación existente entre el grado de afectación cutánea, el riesgo de alteración de los órganos internos y el pronóstico de la enfermedad.

Clínicamente, el patrón de afectación cutánea presenta una elevada heterogeneidad[23]. En general, los cambios suelen iniciarse distalmente en las manos como un edema de los dedos, al igual que puede suceder en ciertas formas de inicio de AR, LES y en síndromes de solapamiento ("puffy hands"). Esta fase de edema evoluciona hacia la induración cutánea y, finalmente, hasta la fibrosis (esclerodactilia); también aparece un aumento de la pigmentación y del brillo de la piel, junto a una pérdida de pliegues y de anejos cutáneos. Típicamente, la piel adopta un aspecto en "sal y pimienta", que consiste en la alternancia de áreas de hiper- e hipopigmentación, con un patrón punteado. A continuación o simultáneamente a la afectación de las manos, estos mismos cambios pueden extenderse proximalmente, en mayor o menor grado y, con rapidez variable, según la forma de presentación clínica de la enfermedad (ESD o ESL) o, incluso, según el paciente. En un mismo paciente resulta habitual la coexistencia de lesiones cutáneas en diferentes estadíos evolutivos; y se ha descrito, incluso, una regresión espontánea de los cambios cutáneos. Finalmente, la piel pasa a una fase de adelgazamiento y atrofia. En esta fase pueden reparecer los pliegues cutáneos pero no los anejos. Este estadío atrófico final suele afectar fundamentalmente la piel de manos y pies, pero puede extenderse proximalmente siguiendo el mismo patrón inicial de afectación cutánea.

Figura 1. ***Úlceras digitales isquémicas en pulpejos, en diferentes estadios evolutivos***

Figura 2. ***Amputación quirúgica en paciente con ESL y úlceras digitales isquémicas que presentó como complicación una osteitis de falange distal por St Aureus***

En la ESD, la afectación cutánea se inicia distal y precozmente, con edema e induración, acompañado con frecuencia de prurito, rigidez matutina de manos, artralgias y manifestaciones clínicas secundarias al compromiso del nervio mediano en el túnel del carpo. A continuación suele afectarse la piel de cara y cuello originando rigidez y pérdida de expresión facial, fruncimiento perioral y dificultad para la apertura completa de la boca. Resulta característica la palidez y esclerosis del frenillo lingual. Durante los primeros 2-3 años el curso es progresivo, con afectación proximal de extremidades y tronco. Aproximadamente a los 3 ó 4 años de evolución, la progresión de la piel suele estabilizarse, y es entonces cuando algunos pacientes pueden presentar una regresión parcial espontánea de las lesiones. Esta regresión, cuando ocurre, evoluciona a la inversa que la progresión inicial de la fibrosis cutánea (se inicia en el tronco y se extiende distalmente a las extremidades) y se asocia clínicamente a una recuperación de anejos cutáneos, mejoría del prurito y de la capacidad funcional del paciente. En la ESL es frecuente que el edema de las manos y el FR sean durante años la única manifestación clínica de la enfermedad, antes de que lleguen a apreciarse los cambios de fibrosis cutánea.

Otros hallazgos comunes en la piel de pacientes con ES, junto a los cambios de pigmentación, sequedad y pérdida del vello, son las telangiectasias, la calcinosis y las úlceras en los pulpejos de los dedos y sobre las articulaciones interfalángicas, pero éstas ya han sido comentadas ampliamente en el apartado previo. Las telangiectasias suelen aparecer de forma tardía, tanto en la ESL como en la ESD y tienden a evolucionar independientemente de la progresión de la enfermedad. Su localización más habitual es la cara palmar de las manos y dedos, la cara, labios y mucosa oral. La calcinosis subcutánea afecta a la mitad de los pacientes con ESL y a un 10 % de pacientes con ESD, siendo sus localizaciones más frecuentes las expuestas a traumas repetidos (fig. 3): pulpejos de los dedos, antebrazos y superficies de extensión (dedos, olecranon, prepatelar,...). En ocasiones pueden drenar espontáneamente, dando salida a un material blanco, denso, que recuerda la "pasta de dientes", simulando un tofo gotoso.

Figura 3. ***Calcinosis en antebrazo en paciente con una ESL***

Manifestaciones digestivas

Constituyen las manifestaciones más frecuentes tras el FR y la afectación cutánea. Todas las manifestaciones digestivas son la consecuencia última de la evolución de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis con hipomotilidad del tracto digestivo, así como dilataciones vasculares. La mayor parte de la sintomatología puede ser atribuida a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada, dando lugar a las siguientes manifestaciones:

- **Microstomía (boca "en bolsa de tabaco"):** La dificultad para la apertura completa de la boca genera problemas para una correcta alimentación e higiene bucal.
- **Afectación esofágica:** La dismotilidad esofágica distal (2/3 distales) condiciona disfagia baja y clínica de reflujo gastroesofágico (RGE) hasta en un 75-90% de los pacientes. El RGE grave con aspiraciones nocturnas puede agravar la afectación pulmonar en estos pacientes. En su evolución puede conducir a una esofagitis por RGE, a estenosis esofágica, hemorragia y esófago de Barrett. No existe una diferencia entre ESL y ESD en cuanto a la prevalencia y/o gravedad de esta afectación esofágica.
- **Afectación del estómago:** La hipomotilidad gástrica suele dar lugar a sintomatología generalmente leve (dispepsia, saciedad precoz,...), pero puede complicarse con un cuadro de gastroparesia. Otro hallazgo frecuente en los estudios endoscópicos es la presencia de telangiectasias en la mucosa gástrica. Cuando estas son muy abundantes y prominentes dan lugar al llamado "watermelon stomach" o ectasia vascular gástrica, cuya complicación más importante es la hemorragia digestiva. En caso de sangrado crónico, puede ser el origen de una anemia ferropénica. La posibilidad de hemorragia debe ser considerada especialmente en pacientes en los que pueda plantearse la necesidad de terapia anticoagulante.
- **Afectación intestinal:** La sintomatología debida a dismotilidad intestinal es frecuente en pacientes con ES (40%). La manifestación más frecuente es el estreñimiento crónico, que da lugar a la formación de divertículos colónicos y puede complicarse con cuadros de oclusión o suboclusión intestinal. Los divertículos en la ES aparecen característicamente en el borde antimesentérico de colon transverso y descendente, son de base ancha y no suelen asociarse a complicaciones (hemorragia y/o formación de abcesos). La diarrea puede aparecer por malabsorción o por sobrecrecimento bacteriano en áreas de éstasis. La complicación más temible en fases avanzadas de la enfermedad es la neumatosis intestinal quística, térmi-

no que define la presencia de gas en las paredes intestinales con disección de las mismas y riesgo de perforación. Otras complicaciones (vólvulos, etc...) son infrecuentes.

- **Incontinencia fecal:** Aparece por fibrosis y disfunción de los músculos del esfínter anal, y puede asociarse a prolapso rectal. Empeora enormemente la calidad de vida de los pacientes que la sufren, por lo que nunca se debe subestimar.
- **Afectación hepática:** La afectación primaria del hígado y vías biliares por la enfermedad es rara. Se han descrito cuadros similares a la colangitis esclerosante por fibrosis del tracto biliar. También se han descrito casos de hipertensión portal "primaria" en ausencia de hepatopatía, enfermedad venooclusiva y/o cardiopatía asociada. Resulta más común la asociación de la ES con cirrosis biliar primaria (CBP), especialmente en pacientes con formas de ESL de larga evolución. A esta asociación se la denomina síndrome de Reynolds. Desde el punto de vista analítico, se caracteriza por el hallazgo de un patrón de colostasis y por anticuerpos antimitocondriales positivos. La asociación de una hepatitis autoinmune resulta, en cambio, menos frecuente.

Manifestaciones pulmonares

Actualmente la afectación pulmonar es la principal determinante de la mortalidad en pacientes con ES. Las principales manifestaciones pulmonares de la ES, la fibrosis pulmonar (FP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), son la consecuencia última del desarrollo en el pulmón de los fenómenos de daño vascular, inflamación y fibrosis propios de la enfermedad. Su prevalencia es muy variable y con frecuencia concurren en el mismo paciente. Pero no son éstas las únicas complicaciones pulmonares de la enfermedad. En pacientes con afectación grave de la motilidad esofágica y RGE, las aspiraciones nocturnas repetidas dan lugar a un cuadro caracterizado por broncorreactividad, tos productiva y la posible aparición de infiltrados pulmonares. Puede aparecer hemoptisis secundaria a la existencia de telangiectasias bronquiales o a sobreinfección. Se ha descrito también la aparición de un síndrome renopulmonar, con insuficiencia renal rapidamente progresiva y hemorragia alveolar, como complicación muy infrecuente. El compromiso pleural, por otro lado, es infrecuente. También se ha observado una asociación de ES con el carcinoma broncoalveolar, el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de células pequeñas, probablemente debido a que la fibrosis intersticial supone un factor de riesgo para su desarrollo.

Tabla 5: ***Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar***(22)

Idiopática (HAPi)
Familiar
Relacionada con factores de riesgo u otras patologías: • Enfermedades del tejido conectivo • Cardiopatías congénitas • Hipertensión portal • VIH • Fármacos y tóxicos • Otros
HAP asociada a afectación capilar y/o venosa significativa
HAP persistente del recién nacido

* 3er Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar de la OMS; Venecia,

- **Fibrosis pulmonar:** Su prevalencia oscila entre un 33% y un 90 %, dependiendo del diseño de los estudios, de la raza, de la sensibilidad de la técnica utilizada para su diagnóstico (radiografía de tórax, TAC pulmonar de alta resolución (TACAR) o pruebas funcionales respiratorias) y de la forma de presentación de la ES. Sin embargo, sólo un 40% desarrollan un patrón restrictivo moderado o severo. Los pacientes con ESD tienen un riesgo superior de desarrollar una FP grave, progresiva; mientras que formas con afectación intersticial más limitada, oligosintomáticas, son más frecuentes en pacientes con ESL.

  Se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos seca, pero los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afectación es incipiente o cursa de forma insidiosa. En la exploración física destaca el hallazgo de crepitantes secos teleinspiratorios de predominio basal, ya que las lesiones iniciales se localizan subpleuralmente en segmentos posteriores de las bases pulmonares. No obstante, en algunas ocasiones los primeros crepitantes se auscultan en las líneas axilares de las zonas basales. Las alteraciones anatomopatológicas más frecuentes son la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonía intersticial usual (NIU).
- **Hipertensión arterial pulmonar:** La ES es la enfermedad del tejido conectivo con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación (Tabla 5)22, habiéndose estimado que su prevalencia es del 7%-15%, según la técnica empleada para el

diagnóstico. Sin embargo, un cribaje prospectivo y sistemático (evaluación clínica, ecocardiográfica y confirmación por cateterismo de cavidades cardíacas derechas) nos aproxima más a una prevalencia real del 12%[24]. Clásicamente se describió como una complicación que se daba sólo en estadíos avanzados de ESL, con FR de larga evolución y en ausencia de FP[25]. Aunque ésta es la situación clínica más frecuente y típica, se sabe que aparece tanto en la ESL como en la ESD y que con frecuencia se asocia, en mayor o menor grado, a afectación intersticial pulmonar. Así pues, aunque la clasificación por mecanismo patogénico divide la HAP relacionada con la ES (HAP-ES) en aislada o asociada a FP, en la mayoría de los casos resulta difícil dilucidar cuál es el principal determinante de la disnea en un determinado paciente.

La HAP es una complicación progresiva que se caracteriza por un aumento de presiones en la arteria pulmonar (PAP) y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, asociado a una vasculopatía marcada del lecho vascular pulmonar. Para su definición, en cambio, se utiliza el criterio hemodinámico: "Presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mm Hg en reposo, o > 30 mm Hg durante el esfuerzo, con presión de enclavamiento capilar pulmonar o telediastólica < 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood" (3er Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar de la OMS; Venecia, 2003)[26]. Resulta característica la lesión vascular proliferativa no inflamatoria o lesión plexiforme, que comparte características con las lesiones vasculares de la piel. El aumento de PAP conlleva una hipertrofia del ventrículo derecho, una disminución del gasto cardíaco y, finalmente, insuficiencia cardíaca y muerte.

Clínicamente, la HAP suele cursar de forma asintomática en las fases iniciales. El síntoma de presentación más frecuente es la disnea de esfuerzo, que se manifiesta durante el ejercicio o al realizar actividades que requieren un esfuerzo superior al habitual. La exploración física suele ser normal en estas fases iniciales. Con la progresión de la enfermedad, puede acompañarse de disnea, mareos y palpitaciones. Otros síntomas inespecíficos que pueden observarse durante la evolución de la enfermedad son la tos, el síncope recurrente y, más raramente, el dolor torácico de características pleuríticas o anginosas. Es frecuente encontrar un refuerzo del segundo tono pulmonar y, asimismo, puede auscultarse un soplo sistólico paraesternal izquierdo. En fases tardías pueden aparecer síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, tales como edema de los miembros inferiores, ascitis e incluso anasarca, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, hipotensión, etc. La muerte se produce principalmente por la propia insuficiencia cardíaca o por trastornos del ritmo asociados a la misma.

Tabla 6: ***Crisis renal esclerodérmica. Factores de riesgo***

- ESD con progresión cutánea rápida y roces tendinosos.
- Primeros 4 años de evolución (80%)
- Uso de corticoides *
- Deplección aguda de volumen
- Anemia reciente inexplicable
- Anticuerpos anti-RNA-polimerasa III y anti Scl-70

* Dosis superiores a 15 mg/d de prednisona (o equivalente)

Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca es muy frecuente en la ES, y su prevalencia puede alcanzar el 100% en función de la técnica utilizada para el diagnóstico[27]. La afectación cardíaca en la ES puede ser primaria o aparecer secundariamente en caso de HTA (miocardiopatía hipertensiva) o de HAP (Cor pulmonale). La afectación cardíaca primaria es, al igual que en otros tejidos y órganos, la consecuencia última de la evolución de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis, con trastornos de la contractilidad y de la conducción.

- La fibrosis miocárdica es una de las complicaciones más temibles y uno de los principales determinantes de la supervivencia en pacientes con ES. La distribución parcheada típica de las lesiones no guarda relación con la de los vasos coronarios, al contrario de lo que sucede en la miocardiopatía isquémica crónica. Se ha descrito como hallazgo necrópsico hasta en un 81 % de pacientes. Es más frecuente en la ESD (10%) que en la ESL (5%) y constituye un factor de mal pronóstico en el curso de la enfermedad. Afecta por igual a ambos ventrículos y cursa clínicamente como una insuficiencia cardíaca de desarrollo paulatino. Los hallazgos en la exploración física son tardíos e incluyen signos de fallo cardíaco, taquicardia con ritmo de galope y, ocasionalmente, el hallazgo de roce pericárdico.
- Se han descrito trastornos del ritmo cardíaco hasta en un 20 % del total de pacientes con ES, pero su prevalencia es muy superior en pacientes con ESD (~ 50%). La fibrosis del tejido de conducción es la responsable de la aparición de los trastornos de la conducción (bloqueos AV y de rama) y de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, éstas últimas asociadas a cuadros de muerte súbita.

Tabla 7: ***Esclerosis sistémica. Asociación a otras patologías***

Síndrome de Sjögren secundario

Afectación hepática:
- Cirrosis biliar primaria (Síndrome de Reynolds)
- Hepatitis autoinmune

Hipotiroidismo (generalmente subclínico)

Afectación neurológica periférica:
- Polineuropatía sensitiva simétrica
- Síndrome del túnel carpiano
- Neuropatía del trigémino

Depresión

Disfunción sexual

Presencia de anticuerpos anticardiolipina

- La pericarditis, asociada o no a derrame pericárdico, resulta también frecuente (40-50%) y suele cursar de forma subclínica. El hallazgo de derrame pericárdico se ha descrito también como hallazgo de mal pronóstico en pacientes con HAP.
- Puede aparecer ángor e IAM por vasoespasmo, con coronarias normales; aunque existen estudios en que se ha comprobado la existencia de cambios estructurales típicos en las coronarias. Sin embargo, no existe una diferencia en la prevalencia de muertes por IAM frente a la población normal.
- Por último, aunque infrecuente, pueden darse cuadros de miocardiopatía inflamatoria, especialmente en conectivopatías de solapamiento.

Manifestaciones renales

A pesar de que la crisis renal es la complicación renal más temible de la ES, su prevalencia es sólo de alrededor del 10%. Sin embargo, la afectación renal es muy frecuente en la ES. Así, se pueden observar cambios vasculares típicos en el 80% de los pacientes y distintos grados de disfunción renal en un 50% (insuficiencia renal crónica, HTA y/o sedimento anormal con presencia de proteinuria escasa y/o microhematuria).

La crisis renal era la principal causa de muerte en pacientes con ES hasta el uso de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) en su tratamiento. Puede desarrollarse en un 10% de los casos, pero es una complicación que afecta fundamentalmente a pacientes con ESD y ocurre, la mayoría de las veces, durante los primeros 4 años de la enfermedad[28]. Consiste en el desarrollo de una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva, asociado a la instauración abrupta de una HTA maligna, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y alteraciones del sedimento urinario (proteinuria y microhematuria) en un contexto de hiperreninemia. Alrededor del 10% de los casos pueden presentarse con un cuadro clínico indistinguible de descrito, aunque sin HTA. Histológicamente, los hallazgos consisten en una proliferación de la capa íntima de los vasos, con trombosis in situ, necrosis de la media y fibrosis perivascular, sin infiltrado inflamatorio significativo.

La evolución natural de este cuadro es hacia el fracaso renal agudo, con oligoanuria, de no realizarse un diagnóstico y tratamiento precoz. Incluso a pesar de recibir un tratamiento adecuado, una parte de los pacientes precisará tratamiento con hemodiálisis. Se han descrito unos factores de riesgo cuyo conocimiento puede ayudar a su detección precoz (Tabla 6). La elevación de renina plasmática, sin embargo, no resulta útil como factor predictor del desarrollo de una crisis renal, ya que se trata de un hallazgo común en pacientes con ES.

También se ha descrito, aunque de forma excepcional, la aparición de síndromes reno-pulmonares. Suelen cursar como una crisis renal esclerodérmica normotensiva, asociada a hemorragia alveolar.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

La afectación músculo-esquelética (ósea, articular, muscular o tendinosa) es más frecuente en la ESD que en la ESL, siendo características de aquel subtipo de enfermedad la afectación tendinosa con "roces tendinosos", las contracturas articulares en flexo y la acroosteolisis[29].

- Afectación articular: Se estima que entre el 46% y el 97% de los pacientes tienen afectación articular, habitualmente en forma de artralgias y rigidez matutina. La artritis, cuando aparece, remeda el patrón de la AR, aunque suele originar erosiones. Sin embargo, se ha descrito el hallazgo de una artropatía erosiva radiológica, con frecuente afectación de IFD, hasta en el 40% de pacientes con ES. En ocasiones, este hallazgo traduce la existencia de un solapamiento con la AR. Se ha descrito también una disfunción de la articulación témporomandibular, con osteolisis de los cóndilos mandibulares, cuando existe una afectación cutánea grave de la cara. Especialmente en las formas de afectación difusa, es frecuente la pérdida de funcionalidad de las manos, debido a la apari-

ción de contracturas articulares en flexo, secundarias al desarrollo fibrosis cutánea y/o tendinosa.

- Afectación tendinosa: Resulta típica la afectación estenosante y fibrosante, de las vainas tendinosas de los flexores de las manos, con el hallazgo clínico de "roces tendinosos". Estos roces pueden ser detectables en cualquier otra localización cuando exista afectación de vainas tendinosas y/o bursas. Las retracciones tendinosas son la consecuencia última de estas lesiones. Los roces tendinosos y la afectación esclerodérmica de la piel del tronco son dos signos clínicos precoces y muy orientativos de ESD.
- Afectación ósea: Es típica la resorción ósea de falanges distales de los dedos (acroosteólisis), en ES de larga evolución, asociada a UDI e HAP, como consecuencia de fenómenos de isquemia digital crónica.
- Afectación muscular: La debilidad muscular proximal es frecuente en pacientes con ES, y puede ser debida a atrofia por desuso o a afectación muscular inflamatoria en el contexto de la enfermedad. La miopatía inflamatoria, si no se trata de un síndrome de solapamiento, es una complicación rara y suele aparecer en pacientes con ESD precoz y una progresión rápida de la afectación cutánea. Es habitual que se acompañe de un cuadro constitucional y cursa con afectación proximal y elevación de enzimas musculares.
- La calcinosis puede ser muy extensa con afectación muscular, articular, tendinosa y bursal. La calcinosis de localización articular y periarticular se ha relacionado con el desarrollo de artropatía erosiva.

Manifestaciones sistémicas

La astenia es frecuente y contribuye a limitar aún más la calidad de vida de estos pacientes. También resulta habitual la pérdida de peso, incluso en ausencia de afectación intestinal.

Otras manifestaciones / patologías asociadas

Resulta muy frecuente el hallazgo concomitante de otras patologías asociadas a la ES (Tabla 7), en particular la existencia de un Síndrome de Sjögren (SS) secundario, el hipotiroidismo y la aparición de un síndrome del túnel carpiano (STC).

- Síndrome de Sjögren secundario (SS): Existe una elevada prevalencia de síndrome seco en la ES (68%), tanto en la ESL como en la ESD, consecuencia de la fibrosis glandular en más de la mitad de los casos. Sólo en un 14% puede detectarse sialoadenitis linfocitaria en la biopsia de glándula salival menor. Este subgrupo de pacientes corresponde en su mayoría a ESL con anticuerpos anticentrómero positivo[30]. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La, en cambio, no son marcadores específicos y pueden detectarse en un 50% de pacientes independientemente de la existencia de un síndrome seco. La sequedad oral suele ser la manifestación clínica predominante, sin embargo la hipertrofia parotídea es rara. Esta xerostomía no es el único determinante de una mala higiene oral y de un aumento de la patología dentaria en estos pacientes. A ello contribuyen también, en gran medida, las importantes limitaciones que presentan para una adecuada apertura oral y para la realización de cualquier actividad manual.
- Patología tiroidea: El hipotiroidismo es frecuente (25 %), pero suele ser subclínico en su presentación. La patología tiroidea resulta secundaria a fenómenos de fibrosis (20 %) o, más raramente, a inflamación glandular (tiroiditis autoinmune). En este último caso, se asocia a infiltración linfocitaria de la glándula y al hallazgo de anticuerpos antitiroideos positivos.
- Patología neurológica: Aunque suele aceptarse que la ES respeta el SNC, se ha descrito el hallazgo de anomalías en la perfusión cerebral con evidencia de pequeñas lesiones hipóxico-isquémicas en la RM[31]. Estas lesiones son habitualmente silentes, pero se han asociado a disfunción cognitiva. Resulta, por otro lado, mucho más frecuente la afectación neurológica periférica, la cual incluye neuropatías por atrapamiento, meralgia parestésica, polineuropatía sensitivo-motora, afectación de los pares craneales V y VII, y disfunción autonómica. El STC es la manifestación neurológica más frecuente, especialmente en formas de inicio de ESD con afectación de manos y "roces tendinosos".
- Cirrosis biliar primaria: La asociación de esta entidad con la ESL (síndrome de Reynolds) es característica.
- El trastorno ansioso es muy frecuente en pacientes con ES (83%), y casi un 50% de los pacientes pueden presentar un síndrome depresivo reactivo, especialmente en personas jóvenes con afectación cutánea extensa y/o cuando existe afectación grave de órganos internos[32].
- La disfunción sexual no resulta, tampoco, infrecuente. La impotencia aparece precozmente en varones con ES, y se cree que es debida a una disfunción vascular peneana. Otros factores que contribuyen a la aparición de una disfunción sexual son una afectación cutánea extensa (especialmente en varones cuando existe afectación peneana), la existencia de un cuadro depresivo asociado y el uso de ciertos tratamientos.

ES e infección

Existe un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes con ES, bien como consecuencia de la propia enfermedad o por el uso de terapias inmunosupresoras. La afectación esofágica predispone a sufrir neumonías por aspiración, y existe un aumento de infecciones cutáneas y de partes blandas favorecido por la hipoxia tisular, fenómenos de isquemia digital y/o calcicosis. El riesgo de infecciones oportunistas, por el contrario, se relaciona con el uso de ciertos fármacos inmunosupresores (ciclofosfamida,...).

ES y malignidad

Existen múltiples evidencias de la asociación entre ES y cáncer, especialmente con el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. El riesgo de cáncer en pacientes con ES aparece multiplicado por dos en la mayoría de los estudios, y este aumento de riesgo global se mantiene tanto para ESD como para la ESL. En el caso del cáncer de pulmón, este riesgo es superior (RR: 1.8-16.5). Se han propuesto diversas explicaciones para esta asociación, pudiendo todas ellas englobarse en dos grandes grupos: 1) ES como factor de riesgo para cáncer, y 2) ES secundaria a enfermedad neoplásica[33, 34].

ES como factor de riesgo para cáncer

Se ha postulado este mecanismo para el desarrollo de cáncer de pulmón y de esófago. Múltiples estudios relacionan el cáncer de pulmón con la FP que ocurre en la ES (FP-ES) de larga evolución (media de 9 años). Además, a diferencia de lo que sucede en población normal y tal como ocurre en pacientes con otras formas de FP, el tipo de de neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma bronquial, lo que apoya esta relación. De la misma manera, y aunque su incidencia es mucho menor, el carcinoma esofágico se ha relacionado con la dismotilidad esofágica, la esofagitis por reflujo y el esófago de Barrett. Algunos estudios también han puesto de manifiesto un incremento de neoplasias cutáneas, excluyendo el melanoma, así como de neoplasias hematológicas y hepáticas primarias. El posible efecto carcinogénico de los fármacos inmunosupresores empleados en el tratamiento no ha sido, en cambio, suficientemente estudiado.

ES secundaria a enfermedad neoplásica

Se ha comunicado en múltiples ocasiones el debut de una ES o de cuadros esclerodermiformes en relación con el cáncer de mama o en pacientes con otros tipos de neoplasias (síndrome carcinoide, linfoma,...). La relación causal viene apoyada, en algunos casos, por la comprobación clínica de una mejoría con el tratamiento del cáncer y, a su vez, un empeoramiento con la recidiva. Algunos autores estiman que entre un 3% y un 7 % de casos de ES pueden ser paraneoplásicos y, la mayoría de las veces, asociados al cáncer de mama. En estos casos, es común el debut tardío de la enfermedad (>50 años), la ausencia de ANA y la presencia de FP[35]. En su patogenia participarían alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como mecanismos inmunológicos y hormonales. Se ha descrito una sobreproducción de TGFβ en algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, riñón y ovario. La serotonina se ha implicado desde el punto de vista etiopatogénico en los casos de ES asociados al síndrome carcinoide. Por otro lado, es bien conocido la expresión de rasgos de autoinmunidad en diversas enfermedades neoplásicas, en especial las hematológicas.

La posibilidad de desarrollo de cuadros esclerodermiformes en relación con tratamientos quimioterápicos es ampliamente conocida, en especial en relación con la bleomicina. Sin embargo, existen otras combinaciones, como el uracilo-tegafur, el carboplatino y los taxanes que también se han relacionado con cuadros similares. Se han descrito, incluso, casos desencadenados por la radioterapia. Cabe destacar la asociación de diferentes taxanes, docetaxel (taxotere®) y paclitaxel (taxol®), con un cuadro cutáneo indistinguible de la ES, que se desarrolla 6-12 meses tras el inicio de la quimioterapia[36]; máxime cuando se ha descrito una mejoría "in vitro" de la fibrosis cutánea con dosis bajas de paclitaxel, actuando a través de la modulación de la señal del TGFβ[37].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esclerosis sistémica es principalmente clínico, y se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias. El desafío diagnóstico, en realidad, son las etapas tempranas de la enfermedad. El estudio analítico y la capilaroscopia son las técnicas fundamentales en que debemos apoyarnos para diferenciar inicialmente el FR primario de otras entidades clínicas que cursan con FR. La presencia de un patrón capilaroscópico característico y/o de anticuerpos anticentrómero y anti-Scl-70 es muy específico de ES aún en ausencia de afectación cutánea y obliga a una evaluación más exhaustiva (Preesclerodermia). Cuando se inicia la afectación cutánea, el estudio histológico no es necesario para confirmar el diagnóstico, pero puede resultar de ayuda en algunos casos para

diferenciar la ES de otros síndromes esclerodermiformes, los cuales se abordan más adelante.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio, a excepción del estudio de autoinmunidad, no contribuyen al diagnóstico de la ES, pero resultan imprescindibles en la monitorización clínica y terapéutica de los pacientes, así como en el diagnóstico de determinadas complicaciones.

- Aunque en general es normal, podemos encontrar alteraciones de todas las series. La anemia, cuando aparece, puede tener múltiples causas: anemia de proceso crónico, déficit de B12 y/o folatos, sangrado digestivo, hemólisis intravascular, fármacos, etc. Podemos encontrar leucopenia y linfopenia, en especial en pacientes con síndromes de solapamiento. Menos frecuente resulta la neutropenia en ausencia de fármacos. El hallazgo de plaquetopenia junto a anemia, con evidencia de esquistocitos en sangre periférica, nos debe alertar de una posible crisis renal
- Bioquímica: La función hepática no suele alterarse si no es por fármacos o por la existencia de una CBP asociada, en cuyo caso evidenciaremos un patrón analítico colostásico. La función renal debe vigilarse con regularidad debido al riesgo de afectación renal. Los enzimas musculares (CK, Aldolasa, AST y ALT) pueden elevarse en caso de miopatía inflamatoria, y pueden verse ligeramente elevados en la ESD de inicio, asociada a progesión cutánea rápida.
- Reactantes de fase aguda: Pueden ser normales aunque la enfermedad sea clínicamente activa. Una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteina C reactiva (PCR) sugiere, generalmente, la existencia de complicaciones, relacionadas o no, con la enfermedad (miopatía inflamatoria, artritis, infecciones, neoplasias, etc...). En determinadas ocasiones, se debe a la existencia de otra conectivopatía asociada (síndromes de solapamiento). Por último, puede también observarse en algunas formas de inicio de ESD. Un descenso de los niveles de complemento puede aparecer también en esta última situación clínica o en caso de solapamiento con otras conectivopatías.
- Proteinograma: Su determinación resulta fundamental en aquellos pacientes que presentan induración cutánea simétrica, en ausencia de FR, autoanticuerpos y/o alteraciones capiloroscópicas. En estos casos, es preciso descartar la existencia de una gammapatía monoclonal, que puede guardar relación con ciertos síndromes esclerodermiformes (escleromixedema, esclederma tipo II, síndrome POEMS y amiloidosis). El hallazgo de hipergamaglobulinemia policlonal es más común en el contexto de síndromes de superposición.
- Alteraciones hormonales: Resulta frecuente el hallazgo de un hipotiroidismo, en general subclínico. En casos atípicos de ES, debe considerarse la posibilidad de determinar los niveles de catecolaminas en sangre y orina, para descartar el

Tabla 8. ***Principales anticuerpos en ES. Asociaciones clínicas (Adaptado de Matucci et al)***

	ACA	Th/To	U1RNP	U3RNP	Scl-70	RNA Pol III	PM-Scl
Pacientes	Mujeres		EMTC	afroamericanos			PM-ES
Tipo de ES	ESL	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD	ESL
Piel				↑	↑	↑↑	DM-like
Articular	↓	↓	↑				↑
Muscular			↑	↑			↑
Calcinosis	↑						↑
Acroosteolisis	↑				↑		
UDI	Si				Si		
HAP / FP	HAP	HAP	HAP	HAP + FP	FP	↓↓ FP	Raro
Crisis renal				Si	Si	↑	

* ACA: Ac anticentrómero; RNA Pol III: Ac anti-RNA polimerasa III; ESL: Esclerosis sistémica limitada; ESD: Esclerosis sistémica difusa; UDI: Ulceras digitales isquémicas; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; FP: Fibrosis pulmonar; PM-ES: Síndrome de solapamiento PM-ES; DM-like: Lesiones cutáneas tipo DM y mano del maquinist.

feocromocitoma, así como los de ácido 5-OH-indolacético para excluir el síndrome carcinoide.

- Inmunidad humoral: La prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en la ES es del 90%, y puede detectarse la presencia de un factor reumatoide positivo en casi la mitad de los pacientes. Sin embargo, el hallazgo analítico más específico es la presencia de anticuerpos (Ac) anticentrómero (50%) y/o anti-Scl 70 (20-25%).

Los anticuerpos anticentrómero (AAC) son característicos de la ESL y resultan infrecuentes en otras conectivopatías. Así pues, el hallazgo de AAC tiene un elevado valor diagnóstico en el estudio de pacientes con FR. Entre un 50% y un 96% de pacientes con ESL tienen AAC positivos, frente a sólo un 10% de ESD. Su hallazgo, en pacientes con ESL, se relaciona con un mayor riesgo de telangiectasias y calcinosis, así como un riesgo menor de desarrollo de una afectación intersticial pulmonar.

Los Ac anti-Scl 70 se dirigen contra un antígeno nuclear extraíble de 70 kDa denominado DNA topoisomerasa I, un enzima intracelular que participa en el desdoblamiento del DNA previo a la transcripción y que contiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de algunos retrovirus. Entre un 20 y un 40% de pacientes con ESD tienen Ac anti-Scl 70, siendo infrecuentes en la ESL. Su hallazgo sugiere un mayor compromiso sistémico, especialmente pulmonar y cardíaco, así como un peor pronóstico.

Otros anticuerpos muy específicos de la enfermedad y vinculados a las formas más severas son los anticuerpos (Ac) antinucleolares, entre los que cabe destacar los Ac anti-RNA polimerasa I y III, antifibrilarina (anti-U3-RNP), anti-Scl-PM y anti-Th/To. Los Ac anti-RNA polimerasa se dirigen contra una enzima que interviene en la transcripción de genes que codifican el ARN ribosomal. Los pacientes con Ac anti-RNA polimerasa I presentan formas de ESD de inicio y progresión rápida, con frecuente afectación visceral. Los Ac anti-RNA polimerasa III se han encontrado también en pacientes con ESD, relacionándose con afectación cutánea extensa y con un mayor riesgo de crisis renal. Los Ac anti-U3-RNP van dirigidos contra la fibrilarina, una proteína del nucleólo que se encuentra aumentada en los fibroblastos de pacientes con ES, y se asocian con afectación intersticial pulmonar. Los anti-Scl-PM son característicos de un cuadro de solapamiento que cursa con miositis. Finalmente, los Ac anti-Th/To pueden detectarse en pacientes jóvenes, que presentan ESL con afectación cutánea extensa, HAP y un mayor compromiso gastrointestinal (Tabla 8).

Figura 4. ***Acroosteolisis en paciente con ESL y úlceras digitales isquémicas recurrentes***

Los Ac anti células endoteliales se detectan con mayor frecuencia en la ESD, asociados a isquemia digital e HAP. También pueden detectarse Ac anti fibroblastos, a los que se atribuye un papel proinflamatorio y de activación de los fibroblastos38. La presencia de Ac anti-DNA nativo, generalmente a títulos bajos, debe alertar sobre la posible existencia de un síndrome de solapamiento. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La aparecen en relación con la existencia de un SS, pero pueden detectarse aún en ausencia de síndrome seco. Cabe reseñar, por último, que se ha descrito el hallazgo de anticuerpos anticardiolipina positivos en el 14% de los pacientes, asociados a HAP y a marcadores de daño endotelial[39].

Pruebas de imagen

Radiología simple (Rx)

La Rx simple permite detectar de forma rápida y sencilla la existencia de calcinosis en cualquiera de sus localizaciones. Es típica la acroosteolisis en ES de larga evolución (resorción de falange distal que se inicia en la cara palmar del penacho y progresa con afilamiento de ésta- fig.4) y en algunos casos de síndromes esclerodermiformes asociados a tóxicos (acroosteolisis "en banda", descrita en casos relacionados con PVC). Ambos hallazgos son más frecuentes en pacientes con ES y otras manifestaciones vasculares. En caso de afectación articular, los hallazgos radiológicos más frecuentes son el aumento de partes blandas, el pinzamiento de la interlínea articular y las deformidades residuales, que ocurren como consecuencia de las contracturas articulares. No obstante, pueden evidenciarse erosiones radiológicas, con afectación de IFD, hasta en un 40% de pacientes con ES. Se ha descrito también la osteolisis de los cóndilos mandibulares asociada a afectación cutánea facial grave.

La radiografía de tórax es fundamental en el diagnóstico de complicaciones pulmonares, asociadas o no la enfermedad, así como para la monitorización de éstas. El principal inconveniente de la técnica es su escasa sensibilidad, lo que le da un valor limitado en la evaluación inicial y en el cribaje de FP o HAP. La existencia de un patrón intersticial, reticular o retículonodular, bilateral y de predominio en los dos tercios inferiores es característico de la FP (Fig. 5), pero el hallazgo de una Rx de tórax normal tampoco descarta la existencia de la misma. Los hallazgos típicos en la HAP son un aumento del tamaño de los hilios pulmonares con hiperclaridad pulmonar y crecimiento de las cavidades derechas del corazón. Sin embargo, estos hallazgos son tardíos y no se correlacionan con el grado y/o gravedad de la HAP.

Figura 5. ***Rx de tórax. Fibrosis pulmonar en bases***

Tomografía axial computerizada (TAC)

El estudio pulmonar por TAC de alta resolución (TACAR) es la técnica más sensible en el diagnóstico de FP, siendo capaz de mostrar la existencia de afectación intersticial en estadíos muy precoces, preclínicos, de la enfermedad. Los cambios se inician en las bases pulmonares y son de predominio subpleural. Podemos encontrar imágenes reticulares debidas al engrosamiento del intersticio y fibrosis (Fig. 6), y/o un patrón de afectación alveolar "en vidrio deslustrado" indicativo de alveolitis activa. Sin embargo, el patrón en vidrio deslustrado no es siempre indicativo de alveolitis, pudiendo representar conglomerados de fibrosis, cuando se acompaña de imágenes reticulares (patrón en vidrio deslustrado "con textura"), o aparecer en caso de infección, insuficiencia cardíaca o atelectasias. La afectación pasa a ser más extensa con la evolución de la enfermedad, y se acompaña de panalización y pérdida de volumen del parénquima pulmonar. Existen diferentes escalas para la cuantificación del daño pulmonar por TACAR, pero ninguna ha sido validada en la ES. Entre ellas, se ha propuesto el uso de la escala de Warrick, que tiene en cuenta la gravedad y la extensión de la afectación pulmonar[40].

El estudio con TAC torácico permite también evidenciar la existencia de dilataciones o estenosis esofágicas, cambios sugestivos de HAP (dilatación y engrosamiento de cavidades derechas cardíacas, aumento del calibre de las arterias pulmonares), así como otros hallazgos menos frecuentes (derrame pleural y/o pericárdico, etc...). La práctica de angio-TAC pulmonar puede ser necesaria en el estudio de una HAP-ES, cuando exista sospecha de TEP. La TAC tóraco-abdómino-pélvica puede ayudarnos en el diagnóstico de una posible neoplasia.

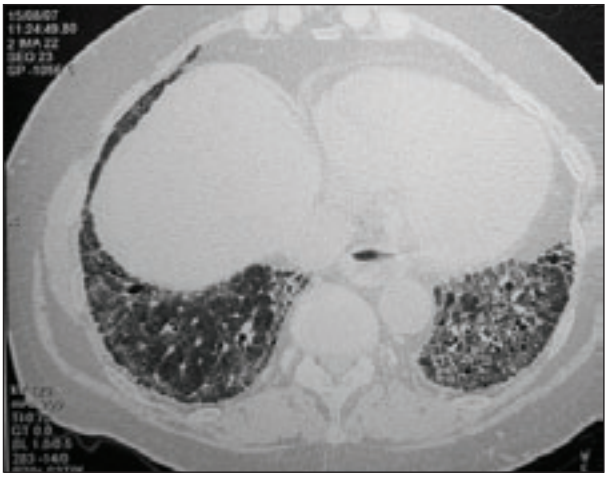

Figura 6. ***TAC pulmonar de alta resolución. Patrón de fibrosis en bases, con apanalamiento, sin evidencia de imágenes en vidrio deslustrado***

Ecografía Doppler cardíaca

Esta técnica es fundamental en el diagnóstico precoz y monitorización tanto de la afectación cardíaca como de la HAP. En la fibrosis miocárdica, el ecodoppler cardíaco nos revela precozmente la existencia de una disfunción ventricular diastólica. Esta disfunción se encuentra por igual en pacientes con ESD y ESL, y se ha relacionado con la duración de la enfermedad. Posteriormente, esta alteración evoluciona con un aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI), y con una afectación parcheada de ambos ventrículos; éstos sufren un engrosamiento e hipoquinesia de sus paredes y septos, lo cual origina una reducción de la fracción de eyección (FE)[41].

Por otro lado, la ecocardiografía Doppler es la técnica recomendada para el despistaje de HAP[42], a la vez que permite evaluar otras causas de HAP y

de disnea. Se trata de un método diagnóstico práctico y no invasivo que resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad y que, además, posee un valor pronóstico. Los hallazgos característicos de la HAP son: a) el crecimiento de las cavidades derechas del corazón (principalmente el ventrículo derecho -VD-); b) la movilidad anormal del tabique interventricular hacia la izquierda durante la diástole, produciendo un compromiso del volumen de llenado del VI y c) el llenado del VI guarda una marcada dependencia de la sístole auricular. La exploración con eco doppler permite estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) midiendo la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y añadiendo la presión estimada en aurícula derecha (PAD) corregida por el calibre de la vena cava inferior, según la siguiente fórmula: 4VRT2 + PAD. En general, y aunque todavía no se ha alcanzado un consenso al respecto, se considera que existe una HAP ligera cuando la PAPs es mayor de 35-40 mmHg o la VRT es superior a 2,5 m/s. Valores de PAPs > 50 mmHg o VRT > 3 m/s corresponderían a una HAP moderada.

A pesar de ser considerada actualmente la mejor herramienta de "screening", presenta una serie de limitaciones que debemos conocer. Se trata de una técnica cuyos resultados son muy dependientes de la experiencia y habilidad del sujeto que la realiza. Por otra parte, es necesaria una buena ventana acústica y una buena señal Doppler, adecuadamente alineada, para obtener unos resultados fiables. Además, esta determinación puede verse afectada en caso de estimar incorrectamente la PAD, como puede suceder en pacientes obesos. Con el fín de minimizar estos inconvenientes, se ha propuesto utilizar únicamente la VRT para estimar la existencia de una posible HAP. Sin embargo, se sabe que la regurgitación tricuspídea es detectable, en el mejor de los casos, sólo en un 85% de los pacientes con HAP[43].

En cualquier caso, se sabe que no existe una buena correlación entre la eco-Doppler y el estudio hemodinámico, en la población de HAP-ES, a diferencia de lo que sucede en formas de HAP idiopática. Se ha descrito también una mayor discordancia en pacientes más graves (PAPs > 100 mm Hg y clase IV), en las formas asociadas a enfermedad pulmonar avanzada y en valores límites (PAPs < 50 mmHg y/o VRT < 3m/s)[44]. Por lo tanto, si la ecocardiografía sugiere HAP, deberá practicarse siempre un cateterismo cardíaco para confirmar el diagnóstico y excluir otras etiologías (p. ej., cortocircuitos cardíacos).

El estudio cardíaco con ecografía doppler nos aporta, además, una valiosa información pronóstica. Se han descrito unos marcadores ecocardiográficos de mal pronóstico, como son el hallazgo de derrame pericárdico y de dilatación de la aurícula derecha, así como unos índices que nos informan de la repercusión de la HAP avanzada sobre los ventrículos: el índice de excentricidad del VI y el índice Tei.

La ecocardiografía de esfuerzo es una técnica sensible para identificar a aquellos pacientes que sólo presentan una elevación de las resistencias vasculares pulmonares con el ejercicio, pero requiere un laboratorio ecocardiográfico con experiencia, aún no se ha concretado el rango de presiones fisiológicas (se han encontrado valores más elevados en atletas, por ejemplo), y sólo ha demostrado ser capaz de predecir el desarrollo de una HAP de reposo en algunas formas familiares de HAP. Se necesitan, pues, más estudios para precisar su utilidad como screening pre-clínico en la HAP-ES, así como su posible valor pronóstico.

Resonancia Magnética (RM)

La RM cardíaca permite una evaluación cuantitativa no invasiva de la perfusión miocárdica, analizando el primer paso miocárdico del agente de contraste. Con el uso de la alta resolución se pueden detectar

Tabla 9. ***Capilaroscopia en la ES. Patrones evolutivos***[34]

	PRECOZ	**ACTIVO**	**TARDIO**
Hemorragias	++	++++	+
Dilataciones	++	++++ (Megaasas)	+
Desestructuración	No/Leve	++	++++
Pérdida capilar	No	++	++++ (áreas avasculares)
Ramificaciones	No	+	+++

defectos subendocárdicos en áreas que no se corresponden con la distribución de los vasos coronarios. Se ha propuesto también su uso para el estudio de la disfunción cardíaca en la HAP[45]. Mediante esta técnica se puede evaluar el diámetro de la arteria pulmonar, así como el grosor y la masa estimada del ventrículo derecho, habiéndose demostrado una buena correlación entre todas estas variables y la PAPm[46]. A pesar de ello, no ha podido demostrarse que esta técnica sea superior a la ecografía-doppler cardíaca en el cribado sistemático de la HAP en pacientes con ES.

El estudio del SNC con RM permite detectar pequeñas lesiones hipóxico-isquémicas asociadas, en ocasiones, a cuadros de disfunción cognitiva[27]. La angio-RM, al igual que la arteriografía y la ecografía-Doppler, son útiles en la evaluación de oclusiones vasculares y de la afectación de grandes vasos[47]. La RM también permite el diagnóstico precoz de la afectación articular (sinovitis y erosiones).

Medicina Nuclear

Se ha utilizado el SPECT con Tc99m-HMPAO para el estudio de la perfusión cerebral regional en pacientes con ES, habiéndose detectado hipoperfusión de dos o más regiones cerebrales en la mitad de los pacientes sin evidencia clínica de afectación del SNC[48].

El SPECT con Talio-201 es útil en el estudio de la perfusión miocárdica, pero tiene la desventaja de permitir, como mucho, una evaluación semicuantitativa.

El uso de la ventriculografía isotópica permite evaluar la disfunción segmentaria característica de la fibrosis miocárdica, unido con frecuencia a una hipoquinesia del VI y a una reducción de la fracción de eyección (FE) que se incrementan con el ejercicio[49]. En general, los pacientes con defectos en el estudio con talio muestran una peor FE, y viceversa.

Otras exploraciones complementarias

Capilaroscopia del lecho ungueal

La capilaroscopia del lecho ungueal es la técnica más utilizada en el estudio de la microcirculación en pacientes con enfermedades del tejido conectivo desde hace más de 25 años. Se trata de una técnica no invasiva que mediante un sistema óptico y una fuente de luz fría permite determinar la morfología, el tamaño, la distribución y la densidad de los capilares, los cuales son fácilmente visualizables en el lecho ungueal por la especial distribución de las papilas dérmicas[50]. Las asas capilares se disponen paralelas a la superficie epidérmica y perpendiculares a la cutícula, con una morfología filiforme en "U", siendo el asa eferente (venosa) de mayor calibre que la aferente (arterial).

Tabla 10. ***Valor diagnóstico del cociente espirométrico FVC (%) / DLCO (%) en la ES***

FVC (%) / DLCO (%) < 1,4	**FP aislada** (reducción simultánea de FVC y DLCO)
FVC (%) / DLCO (%) > 1,8	**HAP aislada** (reducción desproporcionada de la DLCO)
FVC (%) / DLCO (%) entre 1,4 y 1,8	**Afectación pulmonar mixta** (HAP + FP)

Es una técnica de gran utilidad en la evaluación del FR, permitiendo la distinción entre FR primario y secundario. La capilaroscopia posee, además, un indudable valor diagnóstico y pronóstico en fases iniciales de la ES, constituyendo uno de los instrumentos más útiles en el diagnóstico precoz de la enfermedad[51, 52]. El FR unido a alteraciones capilaroscopicas típicas constituye, de hecho, la única manifestación de la enfermedad durante años en muchos pacientes con ESL.

Se ha descrito un patrón de anormalidad en la capilaroscopia característico de la ES, presente en más del 95% de los pacientes[53]. El patrón esclerodérmico se caracteriza por la combinación, en grado variable, de los siguientes hallazgos: hemorragias, dilataciones (megacapilares), y alteración de la arquitectura del lecho vascular con pérdida (áreas avasculares) y neoformación de asas capilares (ramificaciones)[54]. El hallazgo de este patrón tiene una sensibilidad del 82-97% y una especificidad del 89-97% para el diagnóstico de ES. Sin embargo, pueden también encontrarse dilataciones vasculares, hemorragias y ramificaciones en otras conectivopatías, principalmente en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y dermatomiositis. Cutolo et al establecen tres sub-patrones dentro del patrón esclerodérmico (precoz, activo y tardío), atribuyéndoles un valor evolutivo (Tabla 9). Se considera que existe progresión del daño microangiopático cuando se observa una desorganización de la distribución capilar y una progresiva disminución de la densidad capilar, asociada a extensas áreas avasculares en el lecho ungueal[34,35]. Se han publicado diversos estudios que correlacionan los patrones capilaroscópicos más avanzados, con las formas difusas de ES, con la positividad de los anticuerpos anti-Scl70 y con la existencia de afectación microvascular en otros órganos y sistemas[37,55].

La técnica de capilaroscopia más utilizada se basa en una observación directa del lecho capilar con un microscopio óptico adaptado a una cámara y, con una fuente de iluminación de luz fría, externa, con un ángulo de incidencia de 45º. Habitualmente, la visión a 30-50 aumentos es suficiente para valorar aspectos morfológicos del asa capilar. Técnicas más sofisticadas como la videocapilaroscopia (con o sin tinción) con sonda óptica y lentes de diferentes aumentos (100x , 200x), conectada a un monitor y con un software específico, permiten almacenar, procesar las imágenes y monitorizar la evolución de los hallazgos[56]. Algunos autores han postulado el uso del oftalmoscopio o de lupas de 30 aumentos, con luz propia, para realizar el examen capilaroscópico; aunque esta técnica tiene el inconveniente de obtener un campo pequeño para el estudio del lecho vascular[57], su utilidad en la práctica clínica está fuera de toda duda. Más ventajas parece aportar el uso de dermatoscopios, con una buena sensibilidad y especificidad en la detección de alteraciones capilaroscópicas en diferentes conectivopatías[58]. En este sentido, se ha comunicado la utilidad de un dispositivo de epiluminiscencia digital 30x, y se ha propuesto su uso dada su disponibilidad, fácil manejo y posibilidad de registro digital de las imágenes, permitiendo la comparación de las mismas[59].

Electrocardiograma (ECG)

Aunque los hallazgos son generalmente inespecíficos, es una exploración útil en el diagnóstico de la HAP y resulta imprescindible para descartar trastornos del ritmo cardíaco. En la HAP los hallazgos son tardíos e indican sobrecarga de cavidades derechas, siendo los más frecuentes la hipertrofia ventricular derecha (87%) y la desviación del eje a la derecha (79%). Su sensibilidad es baja como herramienta de "screening", pero puede aportar una valiosa información pronóstica en pacientes con HAP conocida. De hecho, el riesgo de muerte a los 6 años de evolución se triplica en pacientes con evidencia de dilatación de la aurícula derecha en el ECG (aumento de la amplitud de la onda P >2,5 mm en D II, D III y aVF)[60].

Exploración funcional respiratoria (EFR)

La EFR, en la que debe incluirse la determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), es una pieza clave en el diagnóstico precoz y en la monitorización de las complicaciones pulmonares (HAP y FP) en la ES. Algunos pacientes pueden tener dificultad para realizar el estudio, si la microstomía es marcada, y precisar el uso de boquillas pediátricas. Los pacientes con FP presentan un patrón espirométrico restrictivo con reducción proporcional de volúmenes y de la DLCO. La reducción aislada o desproporcionada de la DLCO, en cambio, es característico de la HAP. Sin embargo, es frecuente la combinación de FP y HAP en un mismo paciente. La EFR con DLCO también resulta una técnica muy útil para diferenciar cuál es el principal determinante de la clínica, bien la afectación intersticial o la HAP-ES. Para ello se utiliza el cociente entre capacidad vital forzada (FVC) y DLCO. Se considera que valores por debajo de 1,4 son propios de FP, y que cocientes > 1,8 son característicos de la HAP aislada. Valores de FVC (%) / DLCO (%) entre 1,4 y 1,8 indicarían una afectación pulmonar mixta (Tabla 10). Finalmente, en algunos pacientes no ha de resultar extraño encontrar un patrón obstructivo o mixto, que se asocia a FP avanzada, con fibrosis peribronquial, al hábito tabáquico o a la existencia de aspiración repetida. Debemos considerar que una afectación cutánea extensa o una atrofia de la musculatura respiratoria condicionan también un patrón restrictivo y pueden agravar o artefactar la EFR.

La EFR, además, tiene un importante valor pronóstico. Una DLCO baja (< 55 %) y un cociente FVC/DLCO elevados (>1,8) basalmente, son excelentes predictores del desarrollo de HAP en pacientes con ES[61]. El hallazgo de una DLCO aislada < 40 % confiere un mal pronóstico vital a pacientes con HAP-ES y FP. Asimismo, una FVC basal < 75 % en el primer año de la ES o una reducción de la FVC superior al 10 % anual son factores que ensombrecen el pronóstico en la FP y que se utilizan como herramientas de decisión para seleccionar aquellos pacientes que serían tributarios de tratamiento específico.

Fibrobroncoscopia (FBS)

La FBS con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB) permite confirmar la existencia de alveolitis activa, así como descartar otras complicaciones (infección, hemorragia, malignización); razón por la cual debería realizarse a todo paciente sintomático con TACAR patológico y en el que se plantee iniciar tratamiento específico. Puede encontrarse un aumento de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, así como de inmunocomplejos y fibronectina. Se considera que existe alveolitis activa cuando existe más de un 3% de polimorfonucleares (PMN) y/o un mínimo del 2% de eosinófilos. La neutrofilia se ha relacionado con la extensión, y la eosinofilia con la progresión.

Cateterismo cardíaco de cavidades derechas
El cateterismo cardíaco de cavidades derechas es el "patrón-oro" en el diagnóstico de la HAP. Se considera que existe HAP cuando se objetiva una PAPm > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el esfuerzo, con una presión de enclavamiento capilar pulmonar o telediastólica < 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Word. Esta técnica permite, asimismo, excluir otras causas y practicar un test vasodilatador (Vd) agudo o de vasorreactividad. En el test de vasorreactividad se puede emplear la adenosina y el epoprostenol endovenosos (ev) o el óxido nítrico inhalado, para inducir la respuesta vasodilatadora. El objetivo es reducir las resistencias vasculares pulmonares o la PAPm por debajo de un valor preestablecido. Sin embargo, no se ha acabado de alcanzar un consenso sobre cuál debería ser ese valor. De momento, la definición más aceptada de "respuesta positiva" sería: "Reducción de la PAPm superior al 10% hasta valores por debajo de 40 mmHg, acompañado de un aumento o no modificación del gasto cardíaco"[62]. Sin embargo, la respuesta global al test Vd es muy escasa en pacientes con HAP-ES (8,6%), y sólo la mitad de los respondedores la mantienen todavía al año. Además, una respuesta al test Vd agudo sólo es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con calcio-antagonistas.

Criterios diagnósticos o de clasificación
Ver apartado Concepto (tabla 1).

Exploraciones sistemáticas
Todo paciente con preesclerodermia o con diagnóstico clínico de ES debe ser sometido a un estudio inicial que debe constar de las siguientes exploraciones:

- Laboratorio:
  – Analítica general, que incluya: hemograma, bioquímica completa (incluyendo glucosa, creatinina, urea, Na, K, P, Ca, CK, LDH, ALT, AST, GGT, FA, albúmina y proteinas totales), VSG, PCR, C3/C4, proteinograma, coagulación, TSH/T4 y estudio básico de orina.
  – Estudio inmunológico: ANA, anti-DNA, anti-ENA (Ro, La, Sm y RNP), Ac anti-centrómero y anti-Scl-70. Los ac anti-RNA-polimerasa III pueden aportarnos información pronóstica en caso de formas de ESD, pero no se realizan en la mayoría de centros. Puede ser útil la determinación de anti PM-Scl en caso de que existan, de entrada, datos de miopatía.
- Rx de tórax PA y lateral.
- Electrocardiograma.
- Capilaroscopia periungueal.
- Tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD).
- Exploración funcional respiratoria con DLCO.
- TACAR pulmonar, en pacientes con ESD de corta evolución.
- Ecografía Doppler cardíaca.

Exploraciones orientadas / seleccionadas en cada paciente
Paciente con manifestaciones digestivas
Cuando el TEGD aún no es diagnóstico, especialmente en fases precoces de la enfermedad, puede ser necesario completar el estudio de la afectación esofágica con una manometría y una pHmetría. Si existe sospecha de complicaciones (esofagitis, estenosis esofágica, esófago de Barrett,...), debe solicitarse una fibrogastroscopia. Puede ser necesario el estudio de malabsorción (D-xilosa,...), o la práctica de cultivos y test del aliento para descartar sobrecrecimiento bacteriano. El tránsito con un contraste baritado es la técnica de elección para confirmar la afectación intestinal en pacientes sintomáticos. Debemos evitar la práctica de enemas opacos en caso de afectación intestinal grave, por el riesgo de pseudoobstrucción. Finalmente, podemos solicitar una manometría de esfínter anal y un estudio de suelo pélvico si existe incontinencia.
Paciente con manifestaciones músculoesqueléticas.
Practicaremos estudio radiológico de las áreas anatómicas con afectación articular y/o calcinosis. Esta evaluación puede completarse con un estudio ecográfico. En caso de afectación muscular, solicitaremos la aldolasa plasmática y consideraremos otras causas de miopatía (ver capítulo de miopatías inflamatorias). Puede ser necesaria la práctica de un EMG y biopsia muscular para completar el estudio. El hallazgo más habitual en la biopsia es una atrofia de fibras y fibrosis intersticial, en ocasiones acompañada de un escaso infiltrado inflamatorio (a diferencia de la DM/PM).

Paciente con manifestaciones vasculares graves.
En caso de isquemia crítica, claudicación intermitente u otras manifestaciones isquémicas, debemos descartar una posible afectación vascular oclusiva proximal con eco-doppler, angio-RM y/o arteriografía. Determinadas maniobras (test de Allen,..) son de gran utilidad en la evaluación inicial del paciente con estas complicaciones. En estos casos, es recomendable completar la evaluación del paciente con un estudio de trombofilia.

Paciente con HTA y/o afectación renal
Se completará el estudio renal con una proteinuria de 24 horas; también se ha de valorar la posible

repercusión de la HTA, en caso de que exista, sobre otros órganos (fondo de ojo,...) y se debe realizar una eco-doppler renal. La HTA, el análisis de orina y la función renal deben vigilarse estrechamente, sobre todo en pacientes con formas tempranas de ESD. En caso de elevación de las cifras tensionales y/o nueva aparición de microhematuria, proteinuria, anemia con esquistocitos en sangre periférica, trombocitopenia y/o deterioro de la función renal, debemos sospechar una posible crisis renal esclerodérmica e iniciar el tratamiento cuanto antes. La biopsia renal nos ayuda a confirmar el diagnóstico, especialmente en las formas normotensivas, así como a descartar otras causas de fallo renal.

Paciente con clínica cardiopulmonar

En caso de disnea, dolor torácico, presíncope y/o palpitaciones, orientaremos inicialmente el cuadro (causa pulmonar y/o cardíaca) con el ECG, Rx de tórax, eco-doppler cardíaco y EFR solicitados inicialmente. La determinación del fragmento N-terminal del pro-BNP (brain natriuretic peptide) en plasma no supone una gran ayuda en el diagnóstico, ya que su elevación se ha encontrado en muchas enfermedades que implican una sobrecarga cardíaca izquierda o derecha, pero no distingue la causa. Algunos estudios han mostrado su utilidad en la HAP como marcador de gravedad, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y como factor de riesgo de mortalidad.

Si se evidencia o existe la sospecha de un trastorno del ritmo cardíaco, solicitaremos un estudio Holter. Si se evidencian hallazgos compatibles con afectación miocárdica, podemos completar el estudio con una RM cardíaca, gammagrafía con Talio, o ventriculografía isotópica.

Realizaremos un TACAR pulmonar (en aquellos

Tabla 11. ***Fenómeno de Raynaud. Diagnóstico diferencial***

Idiopático	Raynaud 1º
Inmunomediado	ES, EMTC, SS 1º, LES, PM-DM, S. solapamiento, AR, arteritis de grandes vasos (Takayasu, células gigantes), SAF, CBP, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por crioaglutininas.
Ocupacional	Factores físicos (frío, vibración,) tóxicos (cloruro de polivinilo, solventes orgánicos,)
Enfermedad vascular obstructiva	Arterioesclerosis, microembolias, tromboangeitis obliterante, síndromes de desfiladero torácico, presión axilar por muletas, microangiopatía diabética.
Enfermedades endocrinometabólicas	Hipotiroidismo, sd. carcinoide, feocromocitoma, uremia
Fármacos / Drogas	Ergóticos y otros antimigrañosos, betabloqueantes, citotóxicos, metisergida, ciclosporina, bromocriptina, clonidina, sulfasalazina, minociclina, interferón y , cocaína, efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, anfetaminas,.
Infecciones	Hepatopatías crónicas por VHB y VHC, CMV, PVB19, VIH, H.Pylorii,
Síndromes de hiperviscosidad	Paraproteinemias, policitemias.
Miscelánea	Enfermedades vasoespásticas (Prinzmetal, migraña,), fístula arteriovenosa, Síndrome POEMS, neoplasias, trastornos de la conducta alimentaria, encefalitis miálgica, fibromialgia, trastornos por ansiedad,

ES: Esclerosis Sistémica, EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo, SS 1º: Síndrome de Sjögren 1º, LES: Lupus eritematoso sistémico, PM-DM: Polimiositis-Dermatomiositis, AR: Artritis reumatoide, SAF: Síndrome antifosfolipídico, CBP: Cirrosis biliar primaria, VHB: Virus de la hepatitis B, VHC: Virus de la hepatitis C, CMV: Citomegalovirus, PVB19: Parvovirus B19, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, DSR: Distrofia simpático refleja.

Tabla 12. ***Síndromes esclerodermiformes. Diagnóstico diferencial***

Síndromes esclerodermiformes con afectación de dedos de las manos	**Síndromes esclerodermiformes que respetan los dedos de las manos**
• Queiroartropatía diabética	• Escleredema adultorum de Buschke
• Sd esclerodermiformes por bleomicina	• Escleromixedema (mucinosis)
• Sd esclerodermiformes por PVC	• Fascitis eosinofílica
• ES asociada a neoplasia	• Síndrome eosinofilia-mialgia
• Distrofia simpático refleja crónica	• Síndrome del aceite tóxico
• Enfermedad por vibración	• Morfea generalizada
• EICH crónica esclerodermiforme	• Sd esclerodermiformes por pentazocina
• Acrodermatitis crónica atrófica	• Síndrome carcinoide
• Amiloidosis primaria	• EICH
• Enfermedad celíaca del adulto	• Síndrome carcinoide
• Síndrome POEMS	• Porfiria cutánea tarda

* EICH: Enfermedad de injerto contra huésped.

pacientes en los que todavía no se haya realizado) para descartar afectación intersticial pulmonar, si se evidencia un patrón restrictivo en la EFR, si existe un patrón sugestivo en la Rx de tórax y/o existe sospecha clínica de ésta. Si se evidencia patrón en vidrio deslustrado en el TACAR, solicitaremos fibrobroncoscopia con BAL. Se ha de considerar la práctica de biopsia transbronquial sólo si deseamos descartar otras causas del infiltrado y el balance riesgo-beneficio pudiera resultar favorable (no practicar si el riesgo de hemorragia es elevado).

En pacientes sintomáticos con evidencia ecográfica de hipertensión arterial pulmonar, el diagnóstico ha de confirmarse siempre con un cateterismo cardíaco de cavidades derechas (ver Evaluación de la enfermedad, más adelante, en este mismo capítulo).

Otras exploraciones

Solicitaremos un estudio electrofisiológico (EMG, ENG) en caso de sospechar afectación neurológica periférica. En caso de existir un síndrome seco, completaremos su estudio con las exploraciones pertinentes (serologías de VHC y HIV, test de Schirmer, flujo salival basal, etc.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En fases iniciales de la enfermedad, cuando sólo existe el FR, debemos considerar todas las posibles causas que pueden desencadenarlo y/o agravarlo (Tabla 11). Una vez aparecen otros hallazgos, pero en ausencia de afectación cutánea, el diagnóstico diferencial abarca la AR, LES y otras conectivopatías, con las que puede compartir rasgos clínicos y analíticos. Debemos considerar, lógicamente, la posibilidad de un síndrome de solapamiento, siendo las asociaciones de la ES con la AR, el SS o DM/PM, las más frecuentes.

Una vez se afecta la piel, el diagnóstico diferencial debe incluir otras entidades que cursan con induración cutánea similar a la ES (Tabla 12). Algunas de ellas mimetizan clínica e histológicamente la ES, pero carecen de hallazgos típicos en la capilaroscopia y pueden cursar sin FR ni autoanticuerpos característicos. Aquí se incluyen los síndromes esclerodermiformes asociados a cáncer (ver ES y malignidad) y a tóxicos/fármacos (PVC, quimioterapia antineoplásica, resinas epoxy,...), así como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el síndrome POEMS. Otras son enfermedades con unas manifestaciones clínicas e histológicas características y diferentes a la ES, entre las que destaca la fascitis eosinofílica, el síndrome eosinofilia-mialgia, la porfiria cutánea tarda, el escleredema adultorum de Buschke y las mucinosis. Finalmente, cabe considerar también la posibilidad de una morfea generalizada, que cursa sin afectación sistémica

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénico (18-56%). Las formas crónicas cursan con afectación cutánea en el 90-100% de casos y suelen debutar a los 3-6 meses del trasplante, pero pueden parecer incluso años después. Existen dos formas de presentación, una liquenoide y otra esclerodermiforme. Se ha estimado que la incidencia acumulada de esta última forma clínica es del 15,5% a los 5 años en pacientes con EICH crónica.

La EICH crónica esclerodermiforme puede presentarse con una afectación cutánea difusa, indistin-

guible de la ES, o en forma de placas hiper o hipopigmentadas, como la morfea. Histológicamente, se caracteriza por el depósito de haces de colágeno en la dermis papilar, afectándose progresivamente la dermis profunda y en ocasiones la hipodermis. Aunque, en general, tiende a producir una afectación más central (tronco, nalgas y muslos), en las formas difusas también se ven implicados manos y pies produciendo contracturas en flexión y una importante limitación funcional y de la calidad de vida del paciente. Clínicamente asocia un síndrome constitucional y, con frecuencia, un síndrome seco y clínica de disestesias acras, pero no suele acompañarse de FR. Estos casos generalizados suelen cursar de forma progresiva y presentan una mala respuesta al tratamiento inmunosupresor. La presencia de eosinofilia en sangre periférica, la positividad de los ANA y el desarrollo de hiperpigmentación previo son los factores que se han asociado al desarrollo de esta complicación[63].

Síndrome POEMS

El síndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) es un tipo raro de enfermedad proliferativa de células plasmáticas que cursa con afectación multiorgánica y manifestaciones clínicas variadas. Los rasgos que lo definen son la coexistencia de una polineuropatía sensitivomotora periférica desmielinizante, poliadenopatías, visceromegalias, endocrinopatías y cambios cutáneos característicos (lesiones esclerodermiformes, angiomas, hiperpigmentación y/o hipertricosis). Se asocia a una gammapatía policlonal IgG o IgA con un componente de cadenas ligeras λ. También puede aparecer afectación de serosas, FR, síndrome seco, glomerulonefritis, etc. Todo ello hace que su diagnóstico diferencial abarque diversas conectivopatías, principalmente la ES. El síndrome POEMS cursa con lesiones cutáneas localizadas o difusas, idénticas a la ES; pero la normalidad en la capilaroscopia, la ausencia de autoanticuerpos y la presencia del componente monoclonal típico permiten realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. El tratamiento de esta enfermedad es difícil, habiéndose descrito mejorías de la piel al desaparecer el componente monoclonal en sangre periférica[64].

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica[65] cursa con inflamación y engrosamiento de las fascias musculares que se extiende superficialmente a la dermis, y que se acompaña del hallazgo de eosinofilia en sangre periférica. Resulta más frecuente en varones y suele iniciarse tras una sobrecarga o esfuerzo no habitual afectando antebrazos y piernas, pudiéndose luego extender a manos, pies y tronco, pero respetando los dedos. Algunos casos se han asociado a infección por B.Burgdorferi. El cuadro clínico debuta habitualmente con dolor y edematización distal de extremidades, simétrica, con un aspecto "en piel de naranja". El cuadro evoluciona rápidamente con una induración de la piel que puede recordar a la esclerodermia, sin embargo, presenta un aspecto "en empedrado" y, a la palpación, se aprecia una localización más profunda de la zona indurada. Con frecuencia se acompaña de la aparición de un síndrome del túnel carpiano y puede originar, de forma rápida, contracturas articulares en flexión. Resulta característico observar una depresión lineal en la cara interna de los brazos, secundaria a la ausencia de fibrosis a lo largo de los trayectos vasculares ("signo del canal"). No es infrecuente la concurrencia de placas de morfea (esclerodermia localizada) en el mismo paciente. A diferencia de la ES, esta entidad no se acompaña de FR ni de afectación de órganos internos. Puede aparecer afectación articular en forma de poliartritis simétrica. Las alteraciones analíticas características son la eosinofilia en sangre periférica, la hipergammaglobulinemia policlonal y la elevación de VSG. El diagnóstico se confirma con una biopsia profunda, en cuña, que incluya piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo. Desde el punto de vista histopatológico se observa un engrosamiento de la fascia, con edema, y un infiltrado inflamatorio que afecta a la fascia y dermis profunda, extendiéndose a planos adyacentes. Es característico el hallazgo de infiltrados eosinófilos en la intersección dermis-hipodermis.

La evolución y el pronóstico de esta enfermedad son muy variables. Se ha descrito la evolución natural hacia la mejoría e incluso la resolución completa en algunos pacientes. En otros, esta mejoría acontece en un plazo de 2 a 5 años tras iniciar tratamiento corticoideo. Finalmente, la enfermedad sigue un curso crónico con exacerbaciones en otros pacientes, en los cuales es necesario el uso de fármacos modificadores de la enfermedad.

Síndrome eosinofilia-mialgia

Este síndrome fue descrito en 1989 en EEUU afectando una cohorte de pacientes que ingirieron L-triptófano como "suplemento dietético" para el tratamiento del insomnio y la depresión. El cuadro se relacionó con la utilización de una nueva

cepa de Bacillus amyloliquefaciens en la fabricación del producto, a la vez que se redujo el uso de carbón activado en su proceso de purificación. Se trataba de una enfermedad inflamatoria de la fascia muscular, dermis y perimisio. Las manifestaciones clínicas fueron fiebre, induración cutánea de extremidades (con predominio en las extremidades inferiores), mialgias incapacitantes, eosinofilia periférica, síntomas respiratorios (disnea, tos seca e hipoxemia secundarios a neumonitis eosinofílica), neuropatía periférica y hepatitis. Se han descrito cuadros similares en relación con otros tóxicos, como sucedió en España con el síndrome del aceite tóxico.

Porfiria cutánea tarda

Entre un 18 y un 27% de pacientes con porfiria cutánea tarda (PCT) pueden presentar lesiones esclerodermiformes. Estas aparecen generalmente en las formas de larga evolución no tratadas, no se asocian a FR, y tienen predilección por la cara y las manos, a las que confiere aspecto de ES. Por otro lado, es conocida la asociación de la PCT a diferentes conectivopatías, habiéndose descrito casos aislados de asociación a ES. El diagnóstico diferencial se establece en base a la anatomía patológica, al hallazgo o no de un patrón esclerodérmico en la capilaroscopia, a la existencia o no de FR y de afectación visceral[66].

Escleredema adultorum de Buschke

El escleredema adultorum de Buschke es una enfermedad caracterizada por el depósito de colágeno y ácido hialurónico en la dermis e hipodermis, con engrosamiento e induración de las mismas. Clínicamente cursa con la aparición de placas induradas, brillantes, bien delimitadas, que afectan la piel de la cara, cuello, tronco y regiones proximales de las extremidades, respetando manos y pies. Su distribución, junto a la ausencia de FR y de afectación sistémica, permite diferenciarla de la ES. Se han descrito tres formas clínicas diferenciadas, con un curso y un pronóstico totalmente diferentes; en algunos casos se asocia a paraproteinemias (tipo 2) y diabetes mellitus (tipo 3)[67].

Mucinosis

Son enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por el depósito de mucina (sustancia amorfa gelatinosa compuesta de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos sulfatados) en la dermis, rechazando las fibras de colágeno. Se han clasificado en primarias y secundarias[68]. En las formas secundarias, el depósito de mucina es un hallazgo adicional que se superpone a otras enfermedades, sin significado clínico, y puede ser un hallazgo en la ES así como en LES y DM. En las formas primarias se incluye el escleromixedema, el liquen mixedematoso y la mucinosis reticular eritematosa, pero también se ha descrito un cuadro asociado a insuficiencia renal crónica al que se ha denominado dermopatía fibrosante nefrogénica. Clínicamente cursa como una erupción papular liquenoide, confluente, que puede aparecer en manos, codos, antebrazos, cara y cuello. En el escleromixedema la induración cutánea es difusa, se acompaña de afectación sistémica (neurológica, miopática, esofágica y vascular) y puede asociarse a gammapatía monoclonal IgG lambda, por lo que se requiere la confirmación histológica para el diagnóstico diferencial de la ES[69].

Morfea generalizada

Se trata de una variedad de esclerodermia localizada poco frecuente en adultos y caracterizada por la aparición de placas de morfea en múltiples localizaciones. Las lesiones pueden aparecer simultánea o paulatinamente y pueden evolucionar a la atrofia con hiperpigmentación residual, pueden mejorar o incluso resolverse espontáneamente. Estas lesiones confluyen y dan lugar a una afectación indistinguible de la ES. La evolución de la afectación cutánea y la ausencia de afectación sistémica permiten el diagnóstico diferencial.

Así pues, en un paciente con sospecha de ES debemos considerar la existencia de otras causas de FR, así como la posible existencia de un síndrome de solapamiento. Una posible exposición a tóxicos, drogas o fármacos debe recogerse siempre en la anamnesis inicial del paciente. Hay que considerar, además, que existe una larga lista de patologías que puedan cursar con induración cutánea, y debemos descartarlas razonablemente ante la existencia de una distribución atípica de la afectación cutánea o si el cuadro se acompaña de otras manifestaciones/hallazgos atípicos (patologías endocrinometabólicas, neoplasias, gammapatías monoclonales, infecciones,...). Una serie de datos deben alertarnos de la posible existencia de una neoplasia subyacente y/o concurrente, obligando a su despistaje, como son un inicio tardío de la enfermedad (>50 años), una progresión rápida con rasgos atípicos (distribución cutánea, ausencia de FR,...) y la ausencia de autoanticuerpos. En caso de duda diagnóstica, finalmente, es recomendable practicar una biopsia cutánea, la cual debería incluir tejido celular subcutáneo, fascia y músculo.

EVALUACION Y MONITORIZACION DE LA ENFERMEDAD

Una vez diagnosticada la enfermedad, todo paciente debe ser sometido a un estudio exhaustivo que permita evaluar la posible afectación de órganos internos, así como la extensión y gravedad de ésta. Una buena evaluación del paciente con ES se fundamenta en una anamnesis dirigida detallada y en una exploración física, general y por aparatos, minuciosa. A pesar de todo, como ya se ha comentado, la afectación de muchos órganos pasa por ser silente en fases iniciales, lo que obliga a ser muy metódicos en la evaluación y monitorización de los pacientes, conociendo siempre la utilidad y limitaciones de las diferentes pruebas complementarias para el diagnóstico de cada complicación. Esta monitorización debe ser especialmente estrecha en pacientes con ESD de corta evolución (< 3 años), por el elevado riesgo de afectación orgánica precoz. Se recomienda evaluar trimestralmente a los pacientes con ESD precoz, mientras que en el resto de pacientes suele bastar con un control semestral. Esta evaluación periódica incluye una anamnesis dirigida, una exploración física completa, analítica con función renal y orina elemental (ver exploraciones sistemáticas), y evaluación de la afectación cutánea. La monitorización cardiopulmonar, con EFR y eco-doppler cardíaco, es generalmente anual. En cualquier caso, si la situación clínica o el tratamiento lo requieren, se realizarán los controles que sean oportunos. Sólo de esta manera seremos capaces de optimizar el resultado de los diferentes tratamientos, para poder así mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Por su simplicidad, accesibilidad y relevancia de la información que puede aportar, debemos evaluar de una forma sistemática la afectación cutánea, en todos los casos. Asimismo, es necesario evaluar y monitorizar las complicaciones pulmonares, en especial la HAP, por su importante repercusión pronóstica.

Evaluación de la afectación cutánea en la ES

La evaluación de la afectación cutánea es necesaria para el diagnóstico y la clasificación de la ES, y permite monitorizar tanto la evolución de la enfermedad (rapidez de la progresión) como la respuesta a intervenciones terapéuticas. Tiene, además, un enorme valor como factor pronóstico.

La evaluación clínica de la afectación cutánea por palpación es la técnica más utilizada frente a la biopsia cutánea, la ecografía de alta frecuencia u otras técnicas, por su sencillez, rapidez y aplicabilidad[70]. Se han descrito y utilizado diversas escalas o "scores" que miden diferentes características de la piel, fácilmente detectables por palpación de la misma, como son la movilidad (score de Furst/UCLA)[71] o el engrosamiento cutáneo (scores de Rodnan[72] y de Kahaleh)[73]. Se trata de una evaluación semicuantitativa y dependiente del explorador, pero proporcionan una valoración global, sencilla, rápida, accesible y barata, por lo que resultan muy útiles en la práctica clínica. De todos ellos, el score cutáneo de Rodnan modificado (mRSS) es el más utilizado tanto en la práctica clínica habitual como en ensayos clínicos. El mRSS mide de forma semicuantitativa y global la induración o engrosamiento cutáneo mediante la palpación de 17 áreas anatómicas y su valoración con una escala del 0 al 3 (Apéndice 1)[74]. Las recomendaciones sobre cómo situar al paciente y cómo valorar las distintas áreas anatómicas son las siguientes:

- Cara: Area entre el arco zigomático y la mandíbula en cada hemicara, hasta surco nasogeniano por delante. No debe valorarse la frente.
- Brazos y antebrazos: Puede examinarse la región volar pero debe centrarse la atención en la afectación de la superficie dorsal.
- Manos: Dorso de la mano, entre MCF y muñecas.
- Dedos: Dorso de los dedos, principalmente entre MCF e IFP, ya que distalmente a las IFP es más difícil de evaluar.
- Tórax: Cara anterior, del manubrio esternal a xifoides y lateralmente hasta la línea axilar media. La piel de la zona mamaria debe ser evaluada pero suele afectarse en menor medida, por lo que no resulta necesaria su valoración. El paciente debería permanecer sentado.
- Abdomen: Desde la apófisis xifoides y arcada costal inferior hasta la pelvis, realizando la exploración en decúbito supino.
- Muslos y piernas: Se explora la región anterior, fundamentalmente, con el sujeto en decúbito supino y con las caderas, rodillas y tobillos ligeramente flexionados.
- Pies: Sólo se evalúa la piel del dorso del pie, con el tobillo flexionado.

Se recomienda promediar los hallazgos en el momento de asignar un valor a cada área, recordando que valoramos la induración y no la adherencia a planos profundos. Así, la puntuación que asignaríamos a un área en que la piel aparece delgada y atrófica pero adherida debería ser un 0. El total de los valores parciales de cada región se suma para obtener un valor global, entre 0 y 51. Resulta fundamental mantener esta metodología en la evaluación del mRSS para optimizar la fiabilidad y reproducibilidad de la técnica[75].

Se ha demostrado que el mRSS se correlaciona con diferentes variables de evaluación de la enfermedad (HAQ-DI, recuento articular, distancia dedo-mano, etc.) y que tiene un valor pronóstico. Valores elevados de mRSS[20] predicen el desarrollo de crisis renal (OR 10) y son predictivos de mortalidad (OR 3,59) en un plazo de 4 años, en pacientes con ESD precoz[76]. Asimismo, una mejoría en el mRSS, ya sea espontánea o como respuesta al tratamiento, se asocia con una mejoría de la supervivencia[77].

Se ha estudiado la fiabilidad de la técnica en diversos trabajos, habiéndose estimado un coeficiente de variación (CV) interobservador del 25% y un CV intraobservador del 12%. Este es similar al encontrado para el recuento articular de 64/66 articulaciones o para el índice de Ritchie en la artritis reumatoide[78]. Sin embargo, la variabilidad de la técnica puede ser elevada si la formación y la experiencia del observador no es la adecuada[79]. Otras limitaciones de la técnica son la poca sensibilidad al cambio, y la incapacidad para diferenciar entre engrosamiento y edema, frente a otras técnicas.

A pesar de estas limitaciones, el mRSS es la técnica de elección, y la única totalmente validada, en la evaluación y monitorización de la afectación cutánea en la ES. No obstante, esta afirmación únicamente es cierta si los pacientes son monitorizados siempre por el mismo observador[80].

Evaluación y monitorización de la hipertensión arterial pulmonar

El síntoma prínceps de la HAP-ES es la disnea de esfuerzo, pero éste es un síntoma tardío e inespecífico, atribuible a múltiples causas en pacientes con ES (atrofia muscular, miopatía, anemia, afectación cardíaca, FP, trastornos psicológicos, etc...), y que no ayuda en el diagnóstico de la HAP. Sin embargo, resulta fundamental evaluar periódicamente el grado de disnea de forma cualitativa (clase funcional de la NYHA/OMS) y cuantitativa (valoración de la capacidad de esfuerzo mediante el test de los 6 minutos de marcha y la escala de Borg), dado que tienen valor pronóstico (Apéndices 2 y 3). Valores reducidos en el test de 6 minutos de marcha (<332-380 m) se consideran de mal pronóstico en otras formas de HAP[81], pero este test no ha podido ser totalmente validado en la ES, por la existencia de múltiples variables de confusión que pueden artefactar su resultado (afectación articular y/o cardíaca, FP,...). Se ha de valorar la frecuencia cardíaca y la sO2 antes y después del test (esta última difícil, por el vasospasmo inducido por la hipoxia), ya que desaturaciones mayores del 10% también se asocian a una mayor mortalidad.

El diagnóstico precoz de la HAP-ES es vital para poder iniciar rápidamente un tratamiento específico y, mejorar así, el pronóstico de nuestros pacientes. Dado que la clínica no resulta útil para ello, debemos practicar sistemáticamente un screening anual de HAP en todo paciente asintomático y estar atentos a la posible aparición de clínica o a cambios en la exploración física, ECG y Rx de tórax que sugieran el desarrollo o progresión de esta complicación (Figura 7). La ecocardiografía Doppler es la técnica de elección para el despistaje de HAP en pacientes con ES, pero también es importante la

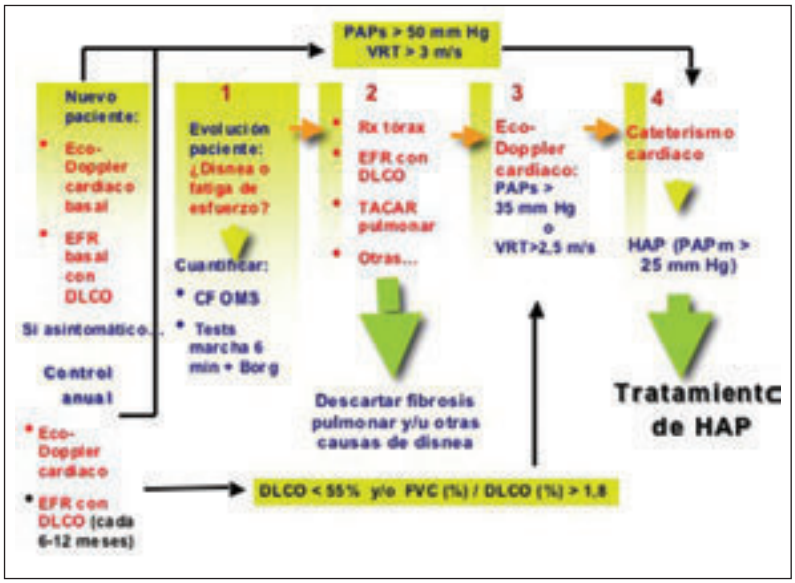

Figura 7. ***Manejo clínico de la HAP en pacientes con ES****

* Basado en ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 36S / European Society of Cardiology Guidelines / American College of Chest Physicians Consensus Statement 2003 / Symposium de la OMS, Venecia 2003 / Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar 2001.
# Abreviaturas: CF OMS: clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EFR: exploración funcional respiratoria; FVC: capacidad vital forzada; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ES: esclerosis sistémica; PAPm: presión media arteria pulmonar; PAPs: Presión sistólica arteria pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

exploración funcional respiratoria por su doble valor, diagnóstico y pronóstico. El diagnóstico definitivo requiere siempre de una confirmación mediante cateterismo derecho y de la exclusión de otras posibles etiologías mediante las pruebas oportunas (p. ej., cortocircuitos cardíacos, TEP crónico, etc). En este caso, el test vasodilatador sólo puede considerarse útil, con limitaciones, si se plantea tratamiento con calcio-antagonistas.

Evaluación y monitorización de la afectación intersticial pulmonar

El estudio incluye la Rx de tórax (poco sensible), TACAR pulmonar (permite evaluar la presencia, extensión, actividad y daño residual), EFR y fibrobroncoscopia (sólo en caso de ser requerida). La técnica de elección para la monitorización de la FP es la EFR, que debemos realizar basalmente en todos los pacientes. En casos de ESD precoz, con Ac anti-Scl-70 positivos, o con FVC basal < 75%, se recomienda repetir esta prueba cada 3-6 meses durante 3 años, o hasta la estabilización del paciente, y seguir luego con evaluaciones anuales. En el resto de pacientes, los controles deben ser anuales. En cualquier caso, ante un cambio sustancial en la clínica, con un aumento de la disnea, debe reevaluarse completamente al paciente para descartar todas las posibles causas (ver figura 1). Un deterioro paralelo de volúmenes y DLCO en la EFR sugiere un empeoramiento de la FP, pero también puede ser debido a una extensión al tronco de la afectación cutánea, al desarrollo de una miopatía, o a otra patología pulmonar (infecciosa, neoplásica,...). Se debe complementar el estudio con una Rx de tórax y un TACAR pulmonar. El hallazgo en esta última prueba de un patrón en vidrio deslustrado es muy sugestivo de alveolitis, pero no patognomónico, por ello debería confirmarse siempre con un estudio fibrobroncoscópico y BAL. Si el deterioro del paciente se atribuye finalmente a la FP, y siempre tras haber descartado la posibilidad de HAP como causa del agravamiento de la disnea, debemos considerar la necesidad de ajuste o de inicio de tratamiento específico, sobre todo en pacientes con una caída de volúmenes > 10% en la EFR, con un patrón en vidrio deslustrado en el TACAR y, especialmente, si existe un aumento de PMN> 3% y de eosinófilos> 2% en el BAL.

Otras herramientas en la evaluación de los pacientes con ES

Se han propuesto escalas de actividad[82] y de gravedad[83] para la valoración de la actividad, el daño y la gravedad de la enfermedad, pero todavía presentan muchas limitaciones y se encuentran en fase de validación. En la evaluación del FR podemos utilizar un instrumento de medida específico, el "Raynaud's Condition Score". Finalmente, en la evaluación práctica de los pacientes con ES debemos incluir herramientas que nos permitan valorar su capacidad funcional y calidad de vida. Tanto el HAQ, como el SF-36 y las escalas analógicas visuales han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos y como variables de respuesta terapéutica (Apéndice 4).

TRATAMIENTO

En la actualidad no disponemos aun de un fármaco modificador de la evolución de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de las manifestaciones y/o complicaciones que pueda presentar[84]. Sin embargo, se emplean habitualmente fármacos cuyas evidencias de eficacia en el tratamiento de la ES son, en general, débiles y derivan fundamentalmente de estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos. La escasez de estudios randomizados controlados para la evaluación de las distintas opciones terapéuticas es, en gran parte, consecuencia de la escasa prevalencia de la enfermedad y de la gran variabilidad en su expresión clínica, lo que ha dificultado el desarrollo de este tipo de estudios. Además, el análisis de los trabajos de investigación clínica sobre la ES es generalmente difícil, dada la gran variabilidad en sus diseños y en las medidas de desenlace elegidas para la evaluación de los diferentes parámetros de eficacia. El problema se incrementa cuando los estudios se plantean a largo plazo y cuando se evalúa el potencial efecto modificador de la enfermedad de algunos fármacos[85]. A pesar de todas estas limitaciones, la mejoría en el conocimiento sobre la fisiopatogenia de la ES en la última década ha permitido la detección de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de fármacos capaces de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.

El tratamiento general de la enfermedad busca el control de los dos grandes fenómenos que caracterizan la enfermedad: el daño vascular y la fibrosis.

Tratamiento del daño vascular

Para el control del FR y sus complicaciones en la ES, se han empleado varios fármacos que actúan en diferentes puntos de la secuencia reguladora de la microcirculación (ver Fenómeno de Raynaud.

Tratamiento). Ninguno de ellos ha demostrado, hasta la fecha, poder frenar y/o impedir el daño estructural vascular y evitar así las temibles complicaciones derivadas del mismo. Con los antagonistas del calcio se consigue, en el mejor de los casos, sólo una mejoría moderada[86]. El losartán podría añadir el beneficio de un efecto antifibrótico, lo cual no ha pasado de ser sólo una sugerencia en pacientes con ES[87]. El uso de prostanoides es habitual en caso de FR severo, ya que es frecuente el fracaso terapéutico con los fármacos convencionales. Entre ellos, el iloprost endovenoso (ev) ha demostrado ser eficaz a corto y a largo plazo, aporta un efecto adicional antiagregante y antifibrótico, y podría modificar la evolución del FR y de la ES[63, 88]. Desde que se conoce la posibilidad de efecto "rebote"(incremento brusco de las resistencias pulmonares que se produce tras su retirada)[89], se ha recomendado evitar su uso intermitente en pacientes con HAP-ES por el riesgo de deterioro, pero este supuesto no ha sido confirmado[90]. Una buena alternativa oral al uso de prostanoides son los ARE o antagonistas de receptores de ET-1 (bosentan, sitaxsentan,...) y los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (sildenafilo, tadalafilo,...), fármacos eficaces en el tratamiento del FR, así como de otras complicaciones de la ES[91, 92]. La posibilidad de incremento del RGE con nifedipino es ampliamente conocida, sin embargo ésto también puede suceder con los ARE y con los inhibidores de fosfodiesterasa.

Tratamiento de la fibrosis

A pesar de que se han ensayado múltiples tratamientos con distintos inmunosupresores y antifibróticos, tampoco existe ninguno que haya demostrado ser capaz de frenar los procesos de fibrosis cutánea y multiorgánica en un ensayo adecuadamente diseñado[93]. Las dosis bajas de corticoides son útiles para reducir el edema, en fases iniciales de la enfermedad, pero debemos evitar su uso en dosis elevadas por su escasa utilidad y por el riesgo de desencadenar una crisis renal, especialmente en la ESD. La D-Penicilamina ha sido utilizada durante años en el tratamiento de estos pacientes en base a los resultados de varios estudios no controlados; sin embargo, su eficacia quedó en entredicho finalmente en un ensayo clínico aleatorizado controlado (EAC) al no encontrar diferencias entre el uso de dosis altas (750-1000 mg/d) o bajas (125 mg/días alternos) del fármaco[94]. Tanto el metotrexato[95] como la ciclosporina A[96] y la fotoaféresis extracorpórea, también demostraron una eficacia modesta sobre la fibrosis cutánea en pequeños ensayos, pero esta eficacia no ha podido confirmarse en estudios con un mayor número de pacientes. Además, en alguno de estos ensayos, el metotrexato se asoció a fibrosis hepática[97], y la ciclosporina A duplicó el riesgo de crisis renal[98]. Ni el interferón-α, ni el interferón-γ han demostrado ser útiles en dos EAC[99, 100]. La relaxina recombinante humana demostró un beneficio inicial, a las 24 semanas, en otro EAC; sin embargo, se comprobó que su eficacia se desvanecía a largo plazo y el ensayo se concluyó prematuramente[101]. Se han descrito mejorías de la fibrosis cutánea, además de la pulmonar, en pacientes tratados con ciclofosfamida (CYC)[102]; así como en pacientes en tratamiento con iloprost ev[103]. El tratamiento con inmunoglobulinas ev logró una mejoría significativa de la afectación cutánea y articular en un pequeño estudio piloto[104]. El antagonismo de la ET-1 con bosentan, asimismo, también ha demostrado un beneficio a largo plazo sobre la piel en la ES, logrando mejorías del 46% tanto en ESD como en ESL[105]. Finalmente, y aunque el tratamiento con un anti-TGF β1 (CAT-192) fue ineficaz en un ensayo fase I/II[106], existen amplias esperanzas depositadas en nuevas terapias antifibróticas dirigidas contra varios mediadores intracelulares del TGFβ, las cuales minimizarían los importantes efectos adversos asociados a un bloqueo directo de esta citoquina[107]. En este sentido, el imatinib mesilato (Glivec®), un fármaco utilizado en el tratamiento de tumores estromales gastrointestinales y en la leucemia mieloide crónica y que actúa inhibiendo la tirosin-kinasa, un enzima clave en la vía del TGFβ y del PDGF, ha demostrado inhibir la fibrosis cutánea, tanto "in vitro" como "in vivo", en un estudio preclínico reciente[108]. Fasudil, un inhibidor de la Rho-kinasa ha demostrado ser eficaz en diferentes modelos de fibrosis, pero no se ha testado en pacientes con ES.

Ante la ausencia de tratamientos que permitan un control "global" de la enfermedad, debemos conocer todas y cada una de las distintas opciones terapéuticas que podemos y debemos ofrecer a nuestros pacientes en cada situación clínica.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Tratamiento de las úlceras digitales isquémicas

El tratamiento de las UDI se basa en el control de cada uno de los mecanismos implicados en su génesis, prestando una especial atención al control del FR. Debe evitarse la exposición al frío, el consumo de tabaco y el uso de drogas o fármacos con acción vasoconstrictora, así como la sobreinfección y los traumatismos locales, para lo que resultan útiles las curas oclusivas con apósitos hidrocoloides. En su tratamiento se utilizan los mismos fármacos que

para el manejo del FR a pesar de que sólo nifedipino[109], sildenafilo[110, 111], bosentan[112, 113, 114] y algunos prostanoides parenterales (iloprost ev[115, 116], epoprostenol ev[117] y treprostinil sc[118] tienen hasta la fecha evidencias de eficacia en la prevención y/o curación de UDI. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos son comunicaciones de casos aislados, series de casos tratados por FR resistente o ensayos con escasos pacientes y cuyo criterio de inclusión era el FR. Actualmente, sólo bosentan dispone de EAC cuya medida de desenlace primario son las UDI. En los estudios RAPIDS-1[119] y RAPIDS 2[120], bosentan demostró su eficacia en la prevención de UDI, mejorando la funcionalidad de las manos y la calidad de vida de los pacientes, pero no pudo demostrar en un EAC (RAPIDS-2) sus datos previos de eficacia en la curación de UDI. Este fármaco es, de hecho, el único aprobado por la EMEA para reducir el número de nuevas UDI en pacientes con ES. En cualquier caso, se aconseja complementar el tratamiento con el uso de analgésicos y antiagregantes, así como añadir antibióticos en caso de UDI crónicas (se recomienda el uso de cloxacilina, cefalexina o ciprofloxacino como primera línea de tratamiento).

En caso de isquemia crítica se recomienda hospitalizar al paciente para iniciar tratamiento con análogos de prostaciclina en perfusión intravenosa (iloprost ev 0,5-2 ng/Kg/min), antibioterapia ev y anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular. Resulta fundamental tratar intensamente el dolor y evaluar la posible existencia de obstrucciones fijas al flujo vascular mediante el test de Allen. Una alternativa eficaz en estos casos refractarios puede ser la administración local de anestésicos locales o toxina botulínica en la base de los dedos[121], simpatectomía selectiva de las arterias digitales[122] o la revascularización microquirúrgica de las arterias radial o cubital, cuando se demuestre una oclusión de éstas. Lamentablemente, en algunos casos ha de recurrirse a la amputación[123].

Tratamiento de la calcinosis

Se han empleado diversos tratamientos con escasos resultados: Hidróxido de aluminio, probenecid, colchicina (0,6-1,2 mg al día durante 7-14 días) y diltiazem (240-480 mg/día) entre otros[124]. Se ha descrito una mejoría con warfarina a dosis de 1 mg/d vo, sin necesidad de monitorización del INR[125]. Puede ser necesario recurrir a la excisión quirúrgica, especialmente cuando el paciente presenta úlceras asociadas a esta calcinosis. En ocasiones, pueden fistulizar y sobreinfectarse, en cuyo caso debemos informar al paciente de la necesidad de iniciar precozmente tratamiento antibiótico en caso de infección local.

Tratamiento de las manifestaciones renales

Hipertensión arterial (HTA)

Los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA son los IECA o, en su defecto, los ARA-2. Este tratamiento debe iniciarse cuando las cifras tensionales sean superiores a 140/90 mmHg. En caso de falta de respuesta a estos fármacos, pueden añadirse calcio-antagonistas (en pacientes que aún no los reciban). El uso de diuréticos debe restringirse por el riesgo de crisis renal.

Crisis renal esclerodérmica

Se trata de una urgencia vital que requiere siempre el ingreso del paciente. El tratamiento de elección son los IECA; sin embargo, la clave para conseguir un buen resultado terapéutico y un buen pronóstico es el diagnóstico precoz y un inicio temprano de este tratamiento. A pesar del deterioro inicial de la función renal al iniciar los IECA, es importante ajustar adecuadamente las dosis para conseguir un control rápido y estricto de las cifras tensionales. El objetivo es mantener tensiones diastólicas por debajo de 80 mm Hg, para lo que podemos valernos de la adición de calcio-antagonistas o, incluso, iloprost ev. No obstante, a pesar de recibir un tratamiento adecuado, una parte de los pacientes acaba precisando hemodialización. Afortunadamente, el 30-40% de los pacientes que requieren diálisis recuperan la función renal. Puede plantearse el trasplante renal tras 2 años en hemodiálisis.

Tratamiento de las manifestaciones pulmonares

Existen una serie de medidas generales aplicables a todo paciente con afectación pulmonar, como es el tratamiento adecuado del RGE, para prevenir aspiraciones que agravarían el cuadro. Debemos, asimismo, informarles de la necesidad de la vacunación antigripal y antineumocócica, y es necesario concienciarles sobre la necesidad de tratamiento precoz de las infecciones respiratorias, en caso de que aparezcan. Finalmente, el uso de O2 debería considerarse en todo paciente que mantenga saturación de O2 < 90%.

Tratamiento de la fibrosis pulmonar

Como sucede en otras complicaciones de la ES, ningún tratamiento ha sido capaz hasta la fecha de frenar la progresión de la FP. La ciclofosfamida sigue siendo el inmunosupresor de elección, no existiendo todavía ningún fármaco con propiedades antifibróticas que haya demostrado eficacia en su tratamiento (dos EAC con bosentan, BUILD-1 y BUILD-2, no consiguieron demos-

trar una mejoría en las medidas de desenlace analizadas[126]. Son muchas las publicaciones que confirman el beneficio de la CYC en el tratamiento de la afectación intersticial en la ES, pero el beneficio no pasa de ser ligero-moderado, no ha podido demostrar concluyentemente que sea capaz de modificar la evolución de la FP, y no existe un consenso sobre la mejor pauta a emplear, duración de la misma ni sobre cuál debería ser el subsiguiente tratamiento de mantenimiento. Dos recientes EAC evalúan dos pautas diferentes de CYC. El Scleroderma Lung Study (SLS), desarrollado en EEUU, incluyó 158 pacientes que recibieron CYC oral a dosis entre 1,5 y 2 mg/Kg/día frente a placebo durante un año, y fueron seguidos un año más. Completaron el seguimiento cerca del 70% de los pacientes. Se observó una mejoría pequeña pero significativa en el grupo tratado con CYC, en cuanto a la FVC, afectación cutánea, índice de disnea y calidad de vida a los 12 meses, que se mantuvo hasta los 24 meses; siendo mayor el beneficio en los casos más graves. Cabe destacar de este estudio que ni el BAL ni el TACAR previo fueron predictores de la respuesta al tratamiento[127]. No hubo diferencias en la respuesta entre ESD y ESL, excepto para la mejoría cutánea (superior en ESD)[128]. El otro estudio europeo, denominado FAST (Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial), incluyó 45 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 6 pulsos mensuales de CYC ev (600 mg/m2) seguidos de azatioprina (AZA) más 20 mg de prednisolona/día vs placebo durante un año. Completaron el seguimiento el 62% de los pacientes. Se observó sólo una tendencia a la mejoría, no significativa, en el grupo activo en cuanto a la FVC, no encontrando diferencias en la DLCO, TACAR ni en el índice de disnea. Por todo ello, se propone seleccionar adecuadamente los pacientes más graves, con progresión de la enfermedad, para iniciar tratamiento con CYC[129]. En cuanto al uso de corticoides, y a pesar de que se han descrito buenos resultados tanto con dosis bajas como elevadas, existe controversia sobre su uso por el riesgo de crisis renal. En un estudio de Pakas et al se demostró un beneficio mayor con dosis de 1 mg/kg/día frente a dosis bajas (<10 mg/día); en dicho ensayo se evaluaba la eficacia de pulsos mensuales de CYC[130].

Existen pocas evidencias de otros fármacos en la FP-ES. Sólo el micofenolato mofetilo (MM) la AZA han demostrado poder ser eficaces en la estabilización clínica de la enfermedad.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

En la última reunión de la OMS sobre HAP de 2003, en Venecia, se establecieron unas directrices para su manejo y tratamiento. En esa reunión se consensuó un algoritmo de tratamiento que aún sigue vigente basado en las evidencias disponibles hasta ese momento (Figura 8). Dado que los estudios disponibles incluyeron fundamentalmente a pacientes en clase funcional III y IV, este algoritmo debería utilizarse en la toma de decisiones sólo en este subgrupo de pacientes o, como mucho, en pacientes en clase II. En los pacientes en clase funcional III, el tratamiento que se considera de primera línea es el bosentan; y, en la clase IV, el epoprostenol. En clase II, existen evidencias de que bosentan consigue una mejoría hemodinámica y un retraso en la progresión (estudio EARLY)[131], por lo que también podría considerarse la primera línea de tratamiento. Para pacientes en clase I todavía no existe ninguna opción terapéutica que haya demostrado aportar algún beneficio.

En cualquier caso, la HAP-ES presenta unas particularidades que debemos conocer antes de aplicar este algoritmo terapéutico. Así, y respecto a las recomendaciones generales, cabe destacar, en primer lugar, que la respuesta a calcioantagonistas es muy pobre (<10%). No obstante, en caso de decidir su uso, se recomienda evitar los inotropos negativos (verapamil), utilizar nifedipino si existe bradicardia y diltiazem en caso de taquicardia. El amlodipino no merece una consideración especial, ya que tiene poco efecto sobre el cronotropismo cardíaco. Por otro lado, los anticoagulantes orales han demostrado mejorar la supervivencia en HAPi pero no han sido evaluados en HAP-ES, por lo que se recomienda evaluar el balance riesgo-beneficio antes de considerar su uso (riesgo de sangrado digestivo...). Los diuréticos pueden ser necesarios en caso de cor pulmonale, pero debemos manejarlos con cautela en pacientes con ES y monitorizar de cerca la función renal, por el riesgo de precipitar una crisis renal. Asimismo, la digoxina puede ser útil para mejorar el inotropismo y tratar posibles trastornos del ritmo, pero monitorizando estrechamente sus niveles.

En la tabla 13 se resumen las características de los tratamientos con indicación en HAP que han demostrado su eficacia en la HAP-ES. La HAP clase I no justificaría por sí sóla un inicio de tratamiento específico. Los ARE (bosentan y sitaxsentan son opciones disponibles, con evidencias de mejoría en la supervivencia) y el sildenafilo tienen indicación en clase III, podrían ser utilizados en clase II,

Tabla 13. ***Hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica. Tratamientos***

Principio activo	Nombre comercial	Mecanismo acción	Pauta habitual	Eficacia en HAP-ES	Seguridad
Epoprostenol	Flolan®	Prostanoide	10-15 hasta 25-40 ng/Kg/min, perfusión contínua ev Inicio: 2 ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica [161, 162] Supervivencia? [i] [163]	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
Iloprost inh	Ventavis®	Prostanoide	2,5-5 g/inhalación 6-9inh/día (4-10 min)	Mejoría funcional y hemodinámica sólo en HAPi clase III[164]	Dolor mandibular, mialgias.
Iloprost ev	Ilomedin® Ilocit®	Prostanoide	0,5-2 g/Kg/min ev (perfusión continua)	NO EAC y no datos en HAP-ES.	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
Treprostinil	Remodulin®	Prostanoide	5-15 hasta 25-40 ng/Kg/min, perfusión contínua sc Inicio:1,25ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica[165]	Reacción local frecuente dosis-dependiente
Beraprost *		Prostanoide	60-200 g/d vo	Mejoría funcional transitoria clase III[166]	Cefalea, flushing
Bosentan	Tracleer®††	ARE dual	62,5 mg/12h x1 mes 125mg/12h vo.	No deterioro. Mejoría supervivencia[167, 168]	Hepatotoxicidad[ii], edema, teratogenia, flushing, interacciones(CYP3A4)
Sitaxsentan	Thelin®††	ARE ET_A	100 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica[169] (y supervivencia al año[170])	Hepatotoxicidad[iii], teratogenia, flushing, interacción warfarina
Ambrisentan	Letairis®	ARE ET_A	5-10 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica[171]	Flushing, edema, Hepatotoxicidad[iv], pocas interacciones.
Sildenafilo	Revatio®††	I. PDE-5	20 mg/8h vo	Mejoría funcional y hemodinámica (pocos pacientes HAP-ES)[172]	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.

Abreviaturas: ARE dual: Antagonista dual de receptores de endotelina (ETA y ETB); ARE ETA: Antagonista de receptores de endotelina específicoselectivo ETA; I. PDE-5: Inhibidor de fosfodiesterasa 5; CYP3A4: Citocromo 3A4; EAC: ensayo aleatorizado controlado;

* Aprobado sólo en Japón y Corea del Sur. No prevista comercialización en Europa.

† Indicación aprobada por FDA, no EMEA. †† Indicación sólo para HAP clase III.

(i) Mejoría de supervivencia en HAPi no pudo demostrarse en HAP-ES; (ii) Elevación de transaminasas > 3 x LSN (9,4-12,7%), dosis-dependiente y reversible. Monitorización basal y mensual; (iii) Elevación de transaminasas > 3 x LSN (5-7%), reversible tras retirada. Monitorización basal y mensual; (iv) Elevación de transaminasas > 3 x LSN sólo en 0,8-2,8%, reversible. Monitorización basal y mensual.

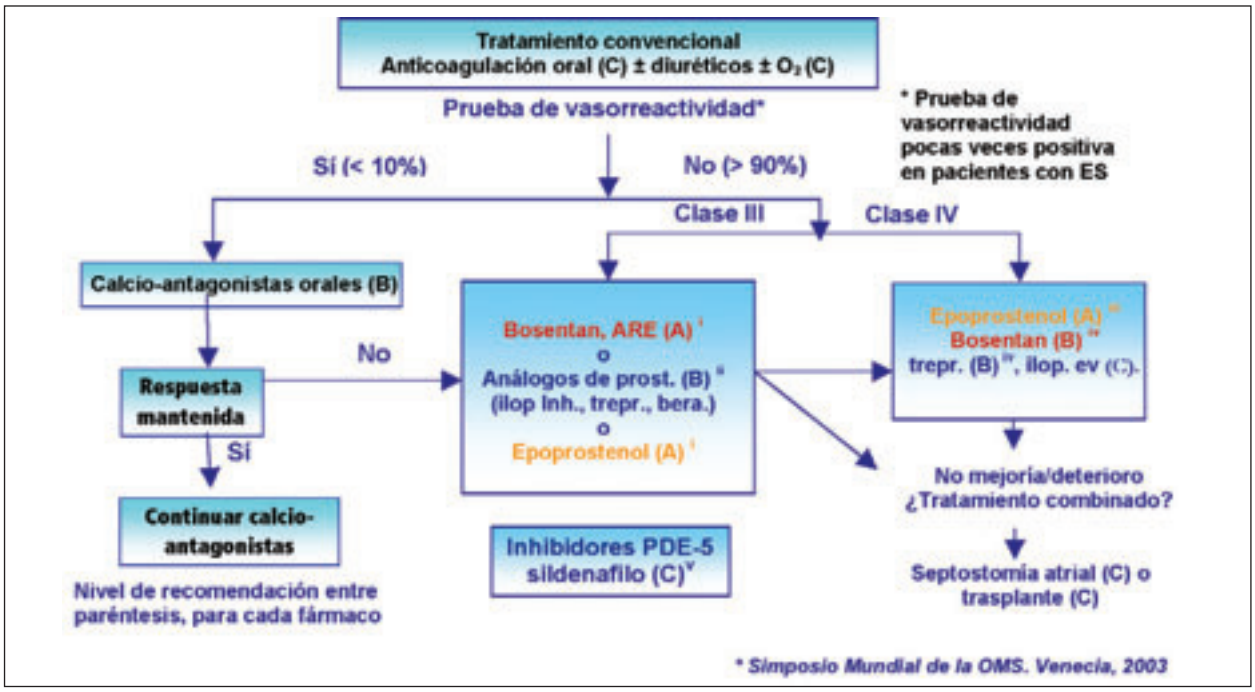

Figura 8. ***Algoritmo terapéutico de la OMS para la HAP****

Nivel de evidencia entre paréntesis. (i) 2 ensayos aleatorizados controlados; (ii) 1 ensayo aleatorizado controlado; (iii) 25% de pacientes del ensayo en clase IV, con evidencia de mejoría de supervivencia; (iv) Sólo 10% de pacientes del ensayo en clase IV; (v) 1 ensayo aleatorizado controlado, todavía no publicado cuando se establecieron estas recomendaciones.
Abreviaturas: ARE: Antagonistas de receptores de endotelina; prost: prostaciclinas; Ilop inh: iloprost inhalado; trepr: treprostinil; bera: beraprost; ilop ev: iloprost endovenoso ; PDE-5: fosfodiesterasa-5

y son la primera opción en pacientes con HAP-ES (administración oral, fácil manejo, ventajas adicionales en ES)[132]. La eficacia y la seguridad de las terapias combinadas se han confirmado en diferentes ensayos y, aunque los estudios en HAP-ES son pocos y demuestran un escaso beneficio[133], estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica habitual con buen resultado. Resulta útil y de fácil manejo la combinación vo de ARE y sildenafilo[134]; sin embargo debemos considerar que el bosentan reduce la eficacia del sildenafilo y el sitaxsentan la aumenta, por lo que puede ser necesario ajustes de dosis de este último. En caso de progresión a clase IV, deberían asociarse análogos de prostaciclina, para lo que se recomienda el manejo conjunto con neumólogos o cardiólogos experimentados en HAP. En última instancia, si el paciente lo desea, el riesgo es aceptable y existe una progresión o falta de mejoría con el resto de terapias, debe considerarse el trasplante pulmonar (y/o la septostomía atrial como paso previo, intermedio y paliativo, antes del trasplante). Resulta fundamental, por ello, mantener un contacto cercano con unidades de trasplante pulmonar. En la tabla 14 se enumeran las indicaciones y contraindicaciones, según recomendación de la OMS, para el trasplante de pulmón; aunque éstas deben considerarse siempre, y en última instancia, de forma individualizada para cada paciente.

Se encuentran en investigación nuevas opciones terapéuticas que actúan a otros niveles en la patogenia de la HAP: sobre las plaquetas y los factores derivados de éstas, sobre la serotonina y el tromboxano, y sobre la actividad de los canales iónicos en la célula muscular lisa. El imatinib mesilato puede ser una opción viable y accesible actualmente si nos atenemos a la eficacia demostrada en dos casos de HAPi refractaria a tratamiento con prostanoides, sildenafilo y bosentan[135].

Tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales

Los antiácidos, los inhibidores de bomba de protones y los proquinéticos (cinitaprida, clebopride, domperidona, metoclopramida) están indicados en los pacientes con manifestaciones esofágicas. Otras medidas no farmacológicas (elevación de la cabecera de la cama,...) pueden ayudar en el manejo del RGE[8]. Si existen estenosis esofágicas, el único tratamiento son las dilataciones periódicas. Dosis bajas

diarias de soluciones evacuantes (preparación colonoscopia) o enemas periódicos de limpieza son medidas eficaces en caso de estreñimiento pertinaz refractario a proquinéticos y laxantes convencionales. En caso de gastroparesia y/o suboclusión es necesario el ingreso hospitalario y las medidas de soporte. En caso de persistir éstas, puede utilizarse el octreótido sc a dosis 25-50 μg/d. Puede recomendarse una estrategia rotatoria de tratamiento periódico con antibióticos de amplio espectro (tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacino y/o metronidazol) si se comprueba sobrecrecimiento bacteriano intestinal, y puede requerirse nutrición parenteral en caso de cuadros malabsortivos graves[136]. En pacientes con ectasia vascular gástrica puede ser necesaria la cauterización de las dilataciones vasculares en caso de evidencia de sangrado.

Tratamiento de la afectación cardíaca

Se ha demostrado una mejoría de la perfusión y de la función miocárdica con el uso de varios fármacos vasodilatadores, lo que apoya la importancia del vasospasmo en la patogenia de esta complicación. Diversos estudios han demostrado que el uso de nifedipino[137], dipiridamol[138], nicardipino[139] o captopril[140] mejora la perfusión medida por SPECT con Talio; y el nifedipino a dosis de 60 mg/d también mejora ésta medida por RM[141]. El nicardipino a dosis de 40 mg/d ha demostrado, asimismo, ser capaz de mejorar la funcionalidad cardíaca mejorando la FE tanto del VI como del VD[142]. Existen evidencias más recientes de mejora a corto plazo de la perfusión y función cardíaca con bosentan[143]. En caso de trastornos de ritmo puede ser necesario iniciar tratamiento con antiarrítmicos o, incluso, implantar un desfibrilador a demanda. Finalmente, si todas las opciones fracasan, no existe contraindicación formal y el paciente lo acepta, siempre existe la posibilidad del trasplante cardíaco.

Tratamiento de las manifestaciones músculoesqueléticas

La rigidez y las artralgias responden de forma variable a los antiinflamatorios no esteroides, pudiendo mejorar con el uso de dosis bajas de corticoides. Estos últimos, junto al metotrexato, se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la artritis, por analogía con la AR, aunque su eficacia no ha sido testada a este respecto en la ES. Se han utilizado los anti-TNF en casos aislados; sin embargo, debemos estar atentos a la posibilidad de un empeoramiento de la FP, tal como se ha descrito en la AR y también en la ES con el uso de adalimumab[144]. Si existe miopatía inflamatoria, debemos manejar siempre con extrema precaución los corticoides, utilizando siempre dosis inferiores a las habituales de la PM/DM y monitorizando la tensión arterial, el análisis de orina y la función renal.

Tabla 14: ***Indicaciones de la OMS para el trasplante pulmonar en la HAP***

Indicaciones

Fracaso del tratamiento médico en HAP clase funcional III o IV:

- PADm ≥ 10 mm Hg
- PAPm ≥ 50 mm Hg
- IC ≤ 2,0 l/min/m2

Contraindicaciones

Límites de edad:

- 65 años para trasplante de un pulmón
- 65 años para trasplante de pulmón bilateral
- 55 años para trasplante corazón-pulmón

Absolutas:

- ClCr < 50 ml/min
- Infección VIH
- Enfermedad neoplásica activa en los últimos 2 años
- Positividad del HBs Ag
- Hepatopatía crónica activa por VHC (biopsia)

Relativas:

- Ventilación mecánica
- Osteoporosis "sintomática"
- Enfermedad músculo-esquelética grave (limitación funcional grave)
- IMC > 30
- Hiperbilirrubinemia > 2,0 mg/dl
- Tabaquismo o consumo activo de drogas de abuso
- Problemática psicosocial
- Colonización por hongos y/o micobacterias atípicas

Abreviaturas: HAP: Hipertensión arterial pulmonar; IC: Indice cardiaco; OMS: Organización Mundial de la Salud; PADm: Presión media aurícula derecha; PAPm: Presión media arteria pulmonar; ClCr: Aclaramiento de creatinina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HBs Ag: Antígeno Australia; VHC: virus de la hepatitis C; IMC: indice de masa corporal.%).

Tratamiento de otras manifestaciones y/o patologías concomitantes

El manejo del síndrome seco no difiere significativamente del tratamiento sintomático utilizado habitualmente en el SS.

La ansiedad puede exacerbar el FR y la depresión artefactar la evolución del paciente, por lo que es importante el control por un psiquiatra y el inicio de tratamiento, evitando fármacos que puedan exacerbar la clínica (la venlafaxina, por ejemplo, puede incrementar el vasoespasmo al ser un inhibidor selectivo de los receptores de serotonina que inhibe simultáneamente la recaptación de noradrenalina).

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LA ES

En 1996 empezó a utilizarse el transplante de células madre (TCM) en el tratamiento de pacientes con ES de corta evolución y signos de mal pronóstico. En la mayoría de los casos se trata de TCM autólogo, con células madre obtenidas de sangre periférica. Se han comunicado unos 1000 TCM desde la fecha, de los que se cerca de 170 corresponden a un registro multicéntrico europeo de estudios fase I/II. La mortalidad en las primeras experiencias alcanzaba el 12,5%. En 2004 se publicaron los resultados a 3 años de este registro (57 pacientes), encontrando una mejoría del 35% del mRSS y una estabilización de la FVC y DLCO a costa de una morbimortalidad elevada, con un 8,7% de muertes relacionadas con el procedimiento[145]. Esta mortalidad inmediata se ha conseguido reducir hasta un 2,5% en muchos casos. Recientemente, se han comunicado datos a largo plazo de dos centros europeos (26 pacientes, con un seguimiento hasta 7 años), con resultados que demuestran una eficacia duradera del procedimiento: mejoría de más del 70% en el mRSS, estabilización mantenida de la función pulmonar, y una supervivencia del 96,2% a los 5 años y del 84,8% a los 7 años[146].

Actualmente existen dos grandes ensayos clínicos fase III en curso para evaluar la eficacia y seguridad de esta opción terapéutica frente al tratamiento con CYC ev durante un año: el Autologous Stem cell Transplantation Internacional Scleroderma (ASTIS) en Europa, y el Scleroderma Cyclophosphamide Or Transplant (SCOT) en EEUU. Los criterios de selección (pacientes con ES precoz, afectación cutánea extensa y respuesta inflamatoria acusada y/o afectación no terminal de órgano mayor), características del estudio y medidas de desenlace son similares, pero el estudio americano utiliza radiación y menos CYC. Los datos de que se dispone hasta la fecha apoyan los hallazgos de estudios preliminares[147].

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Tanto la presentación clínica como el curso evolutivo de la ES son muy variables. La mayoría de los enfermos, sin embargo, tiene un curso prolongado y no es infrecuente una supervivencia superior a los 20 años después del diagnóstico, especialmente en pacientes con ESL. La ESD suele tener peor pronóstico que la ESL. Resulta fundamental monitorizar estrechamente estos pacientes durante los primeros años por el riesgo de afectación renal, pulmonar y/o cardíaca. En especial los pacientes que presentan una extensión rápida de la afectación cutánea tienen un riesgo elevado de complicaciones y de progresión rápida hacia el deterioro multiorgánico y la muerte. En general, los pacientes con ES tienen una tasa de mortalidad hasta 7 veces superior a la población normal, y también superior a muchas otras conectivopatías. Esta elevada mortalidad, por suerte, se ha conseguido reducir claramente por la mejora en el tratamiento de las principales complicaciones (crisis renal, FP, HAP y afectación cardíaca). Se estima que la supervivencia actual a los 10 años es del 72-77%, mientras que antes de 1990 era del orden del 48-60%, y es superior en pacientes con ESL (80-90%) que en la ESD (62-76%). La afectación renal y pulmonar son las responsables del 70% de las muertes[148]. En un principio, la crisis renal era la principal causa de mortalidad, hasta que se introdujeron los IECA en su tratamiento. Con ellos, se ha conseguido que la supervivencia mejore de un 15 a un 75% al año, y a un 60% a los 5 años[149]. No obstante, esto sólo es posible si realizamos un diagnóstico y tratamiento precoz, para lo cual es necesario conocer los factores de riesgo de desarrollo de esta complicación (tabla 6).Al mejorar el desenlace de la crisis renal, la afectación pulmonar y cardíaca han pasado a ser los principales determinantes de morbimortalidad en relación con la enfermedad; en especial las complicaciones pulmonares, responsables de más del 50% de las muertes relacionadas con la enfermedad y de un 25% del total de muertes en pacientes con ES.

El 27 % de muertes debidas a la enfermedad son por la HAP-ES. Se estima que la mediana de supervivencia en pacientes con HAP-ES es de 2,8 años, y que su mortalidad a los dos años del diagnóstico es del 60%, muy superior a la de la HAPi[150] y a la de los pacientes con ES sin HAP[151]. La mortalidad en la HAP-ES no se asocia a la edad ni al sexo. En la tabla 15 se enumeran todos los factores que se han relacionado con un mal pronóstico vital en la HAP-ES. En la práctica clínica, la evaluación funcional es la herramienta más sencilla y rápida, y guarda muy buena correlación con la supervivencia, indepen-

dientemente del tratamiento empleado. El hallazgo de una DLCO baja y un cociente FVC % / DLCO % elevados se asocian a una menor supervivencia en la HAP-ES. Ecocardiográficamente, se ha comprobado que el derrame pericárdico, la dilatación de la AD y el desplazamiento del tabique son anomalías que reflejan la gravedad de la insuficiencia cardíaca derecha y son predictores de mal pronóstico en pacientes con HAP-ES grave. Por otro lado, una reducción del índice de excentricidad del VI, que evalúa el impacto del VD sobre el VI[152], y/o del índice de Tei, que refleja la función global del VD[153], son otros signos evidentes de mal pronóstico. Ya en el estudio hemodinámico, los valores elevados de PAPm y PADm, así como la reducción del IC predicen una menor supervivencia. Sólo tres fármacos tienen hasta la fecha evidencias de mejoría en la supervivencia: epoprostenol, bosentan y sitaxsentan (ver tabla 13). Se han publicado dos amplias series en las que se demuestra que epoprostenol puede mejorar la supervivencia al 65% en 3 años en pacientes con HAP; pero en estas series no se incluyeron pacientes con HAP-ES. Bosentan ha demostrado ser capaz de mejorar la supervivencia tanto en pacientes con HAPi (89% a los 2 años) como en la HAP-ES (81-86% al año, 71-73% a los 2 años). Finalmente, los datos más favorables provienen de la extensión abierta del estudio STRIDE-2 con sitaxsentan, donde la supervivencia al año, específicamente en pacientes con HAP asociada a conectivopatía, fue del 96%.

Alrededor de un 25 % de las muertes relacionadas con la enfermedad son actualmente debidas a la FP. Se sabe que los pacientes con ESD de reciente diagnóstico con progresión rápida de la afectación cutánea y anti-Scl-70 positivo, así como los pacientes con ESL y Ac anti-Scl70 positivos, tienen un mayor riesgo de desarrollo de una FP grave. Cuando ésta existe, se ha descrito que una FVC basal < 75 % (primeros 18 meses de enfermedad) o una reducción anual de la FVC mayor del 10 % son factores de mal pronóstico que deben indicarnos la necesidad de tratamiento, especialmente si se detecta un aumento de PMN y eosinófilos en el BAL.

Finalmente, la afectación cardíaca en la ES implica siempre un mal pronóstico. Se ha estimado que un 20% de las muertes en la ESD durante los primeros 10 años de enfermedad son de causa cardíaca, pero el riesgo es aún mayor al inicio (5 años)[154]. En otras series, la mortalidad de causa cardíaca oscila entre un 11 y un 36%. A partir de la primera manifestación clínica, la mortalidad alcanza el 60% a los dos años, y el 75% a los 5 años[155]. La escasez de síntomas iniciales (astenia, baja tolerancia al esfuerzo con disnea y palpitaciones) y su confusión con otras entidades (HAP, FP, anemia,...) contribuye a esta elevada mortalidad, ya que el diagnóstico suele ser tardío. La desviación izquierda del eje en el ECG y el derrame pericárdico parecen ser los principales predictores de mortalidad en esta complicación[156].

Tabla 15. ***Factores pronósticos de supervivencia en la HAP-ES***

Capacidad funcional cualitativa	Clase funcional de la NYHA / OMS
Capacidad de esfuerzo	Test de 6 minutos marcha Test de Borg
Exploración funcional respiratoria	DLCO basal < 55% FVC (%) / DLCO (%) basal > 1,8 DLCO aislada < 40%
Eco-Doppler cardíaco	Indice de Tei Derrame pericárdico Indice de excentricidad Area de AD
Hemodinámica	PAPm PADm IC

Abreviaturas: AD: aurícula derecha; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; HAP-ES: hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica; IC: índice cardiaco; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; PADm: presión media aurícula derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media.

ESCLEROSIS SISTÉMICA Y EMBARAZO

Esta situación clínica se aborda ampliamente en otro capítulo de este manual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum 1980; 23: 581-590.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-205.
3. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characte-

ristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 2003; 48:2246-2255.
4. Ong VH, Evans LA, Shiwen X, Fisher IB, Rajkumar V, Abraham DJ, et al. Monocyte chemoattractant protein 3 as a mediator of fibrosis: Overexpression in systemic sclerosis and the type 1 tight-skin mouse. Arthritis Rheum 2003; 48: 1979-1991.
5. Higley H, Persichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum 1994 ; 37: 278-288.
6. Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C, Krieg T, Sollberg S. Expression of TGF-beta 1, -beta 2 and -beta 3 in localized and systemic scleroderma. J Dermatol Sci 1999; 21: 13-22.
7. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. J Invest Derm 1998 ; 110: 47-51.
8. Yamane K, Ihn H, Kubo M, Tamaki K. Increased transcriptional activities of transforming growth factor beta receptors in scleroderma fibroblasts. Arthritis Rheum 2002 ; 46: 2421-2428.
9. Maeda M, Kachi H, Takagi H, et al. Is there circadian variation of plasma endothelin (ET-1) in patients with systemic scleroderma (SSc)? J Dermatol Sci 1997; 16: 38-44.
10. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? J Rheumatol 1994; 21: 1838-1844.
11. Morelli S, Ferri C, Polettini E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. Am J Med. 1995; 99:255-260.
12. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. Chest 2001; 120: 1562-1569.
13. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. [Abstract 273.] Eur J Clin Invest. 1996; 26(Suppl 1): A48.
14. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 1998; 351: 559-62.
15. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. Rheumatology 2006; 45: iii23-iii25.
16. Román Ivorra JA, Gonzálvez JL, Fernández C, Graña J, Torres MJ. Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the East of Spain. Clin Rheumatol 2001; 20: 88-90.
17. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29:293-313.
18. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. Arthritis Care Res 1991; 4: 27-31.
19. Richards HL, Herrick AL, Griffin K et al. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. Arthritis Rheum 2003; 49: 689-696.
20. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis Rheum 1979; 22: 130-140.
21. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. J Pathol 1992; 166: 255-263.
22. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. Autoimmun Rev 2003; 2: 181-191.
23. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. Semin Cutan Med Surg 1998; 17: 48-54.
24. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1088-1093.
25. Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 1977; 86: 394-399.
26. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.
27. Candell-Ria J, Armadans-Gil L, Simeón CP, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1996; 39: 1138-45.
28. Teixeira L, Mahr A, Berezné A, Noël LH, Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis, still a life-threatening complication. Ann N Y Acad Sci 2007 Jun; 1108: 249-258.
29. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Asosus N, Chevrot A, Kahan A, Allanore Y. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1088-1092.
30. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizonne M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. Arthritis Rheum 2006; 54: 2243-2249.

31. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 777-779.
32. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. Joint Bone Spine 2005; 72: 408-411.
33. Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. Ann Rheum Dis 2003; 62: 697-699.
34. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. Eur J Dermatol 2002; 12: 296-300.
35. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. Clin Rheumatol 2007; 26: 1615-1619.
36. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. Br J Dermatol 2007; 156: 363-367.
37. Liu X, Zhu S, Wang T, Hummers L, Wigley FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Paclitaxel modulates TGFbeta signaling in scleroderma skin grafts in immunodeficient mice. PLoS Med 2005; 2 (12): e354. Epub 2005 Nov 1.
38. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2002; 46: 1602-1613.
39. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, Kahan A. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 199-204.
40. García de la Peña Lefebvre P, Gallego Rivera I, Valero Expósito M, Rodríguez Rubio S, Gaudó Navarro J, Zea Mendoza A. Utilización del score de Warrick para la valoración de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la esclerosis sistémica. Reumatol Clin 2005; 1 (Espec Congr): 90 (abstract).
41. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: A longitudinal study. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 721-7.
42. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 14S-34S.
43. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AI. Frequency of Doppler measurable pulmonary arterial pressures. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 832-837.
44. Denton CP, Cailes JB, Phillis GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Br J Rheumatol 1997; 36: 239-243.
45. Laffon E, Vallet C, Bernard V, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary hypertension. J Appl Physiol 2004; 96: 463-468.
46. Frank H, Globits S, Glogar D, et al. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. Am J Roentgnol 1993; 161: 27-31.
47. Allanore Y, Seror R, Chevrot A, Kahan A, Drapé JL. Hand vascular involvement assessed by magnetic resonance angiography in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2007; 56: 2747-2754.
48. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. Rheumatology 2000; 39: 1366-1373.
49. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. Am Heart J 1993; 125: 194-203.
50. Block JA, Sequeira W. Raynaud´s phenomenon. Lancet 2001;357:2042.
51. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictorsof disease subset in Raynaud´s phenomenon and early connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol 1983; 1:195-205.
52. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assesement of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol 2000;27:155-60.
53. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement?. Rheumatology 2006; 45: iv43-iv46.
54. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involment in Systemic Sclerosis: capillaroscopic findings. Semin Arthritis Rheum 2001;30 (1): 397-402.
55. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoatibodies in systemic sclerosis. Rheumatology 2004; 43: 719-726.
56. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud´s Phenomenon and the role of Capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003; 48: 3023-3030.
57. Ranft J, Lammersen T, Heidrich H. In vivo capillary microscopy findings and ophthalmoscopy findings in scleroderma. Arthritis and Rheum 1987;30:1173-5.
58. Sontheimer RD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases. J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):539-44.
59. Beltran E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epilumenescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. Br J Dermatol 2007; 156: 892-898.

60. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121: 513-518.
61. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1992; 35: 765-770.
62. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am ColI Cardiol 2004; 43: 405-475.
63. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. Haematologica 2006; 91: 258-261.
64. Toussaint P, Sibaud V, Labbe L, Geniaux M. POEMS syndrome revealed by a scleroderma-like skin thickening. Ann Dermatol Venereol 2000 Jan; 127: 73-76.
65. Antic M, Lautenschlager S, Itin Ph. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. Dermatology 2006; 213: 93-101.
66. Porcel JM, Mirada A, Jordana R, Muñoz A. Systemic sclerosis and porphyria cutanea tarda. Ann Rheum Dis 1991; 50: 270.
67. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2006; 35: 355-359.
68. Edward M, Fitzgerald L, Thind C, Leman J, Burden AD. Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum. Br J Dermatol 2007; 156: 473-479.
69. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. Clin Dermatol 2006; 24: 493-497.
70. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez-Almazor ME, Valentini G, Furst D. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. J Rheumatol 2003; 30: 1630-1647.
71. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, Simmons M, Sterz M, et al. Skin score : a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1256-1263.
72. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol 1993; 20: 1892-1896.
73. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, et al. A modified scleroderma skin scoring method. Clin Exp Rheumatol 1986; 4: 367-369.
74. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995; 22: 1281-1285.
75. Akesson A, Fiori G, Krieg T, Van den Hoogen FHJ, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (suppl 29): S5-S8.
76. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. Arthritis Rheum 2000; 11: 2445-2454.
77. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. Arthritis Rheum 2001; 44: 2828-2835.
78. Brennan P, Silman A, Black C et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. Br J Rheumatol 1992; 31: 457-460.
79. Czirják L, Nagy Z, Aringer M, Riemekasten G, Matucci-cerinic M, Furst DE. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 966-969.
80. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE, Mayes M, White B, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 249-263.
81. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 487-492.
82. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity for systemic sclerosis. II Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. Ann Rheum Dis 2001; 60: 592-598.
83. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21 (suppl): S42-46.
84. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2003;29:293-313.
85. Román Ivorra J. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. Med Clin 2004; 122: 499-500.
86. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1841-1847.
87. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, Black C. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical

findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. Artritis Rheum 1999 Dec; 42: 2646-2655.
88. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Molinillo López J, Arias Zambrano A, González León R, et al. Iloprost en el fenómeno de Raynaud grave y las úlceras isquémicas de las enfermedades sistémicas. Med Clin (Barc) 2004; 122: 501-504
89. Emmel M, Keuth B, Schickendantz S. Paradoxical increase of pulmonary vascular resistance during testing of inhaled iloprost. Heart 2004; 90: e2
90. Caramaschi P, Biasi D, Ferrari M, Volpe A, Martinelli N, Carletto A, et al. Long-term evaluation of lung function in patients affected by scleroderma treated with cyclic iloprost infusions. Rheumatol Int 2005; 25: 250-254.
91. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weihrauch J, Wassermann K, Erdinaun E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. Ann Int Med 2003; 139: 871-872
92. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. Arthritis Rheum 2003; 48: 1190-1199.
93. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. Arch Dermatol 2002; 138: 99-105
94. Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. Arthritis Rheum 1999; 42: 1194-1203.
95. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1351-1358.
96. Clements PJ, Lachenbruch PA, Aterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. Arthritis Rheum 1993; 36: 75-83.
97. Van der Hoogen FH, Boerbooms AM, Swack AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24-week randomised, double-blind trial, followed by a 24-week observational trial. Br J Rheumatol 1996; 35: 364-372.
98. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. Rheumatology 2000; 39: 865-869.
99. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. Br J Dermatol 1998; 139: 639-648.
100. Black CM, Silman AJ, Herrick AI et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 1999; 42: 299-305.
101. Seibold JR, Korn JH, Simms R et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132: 871-879.
102. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007 May 7; [Epub ahead of print].
103. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberberger T, et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. J Clin Invest 2001 Jul; 108: 241-250.
104. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. Ann Rheum Dis 2007; 66: 977-979.
105. Alegre-Sancho JJ, Roman-Ivorra JA, Chalmeta-Verdejo C, Fernandez-Carballido C, Fernández-Llanio N, Ivorra-Cortes J, et al. Bosentan therapy for cutaneous fibrosis in Systemic Sclerosis. Curr Med Res Opin 2007; 23 (suppl 2): S89-S96.
106. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Anti- TGFβ1 therapy for diffuse cutaneous systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. Arthritis Rheum 2004; 50 (Suppl): S691-692.
107. Varga J. Antifibrotic therapy in scleroderma: extracellular or intracellular targeting of activated fibroblasts? Curr Rheumatol Rep 2004; 6: 164-170.
108. Distler JH, Jüngel A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. Arthritis Rheum 2007 Jan; 56: 311-322.
109. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud' phenomenon in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum. 2001; 44: 1841-1847.
110. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1387.
111. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of R' phenomenon resistant to vasodilatory therapy. Circulation 2005;112: 2980-2985.
112. Launay D, Diot E, Pasquier E, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Presse Med 2006; 35: 587-592.

113. Alegre-Sancho JJ, Fernández-Llanio N, Hortal-Alonso R, Muñoz-Gil S, Pareja-Lázaro MA, Román-Ivorra JA, et al. Long-term efficacy and safety of bosentan in the treatment of ischemic digital ulcers due to severe Raynaud's phenomenon in patients with Systemic Sclerosis. Ann Rheum Dis 2005; 64 (suppl III): 287 (abstract).
114. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1454-1456.
115. Wigley FM, Wise RA, Sibold JR, McCloskey DA, et al. intravenous Iloprost infusion in patients with Raynaud's Phenomenon secondary to Systemic Sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Ann Intern Med 1994; 120: 199-206.
116. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 229-233.
117. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH et al. Continous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132: 425-434.
118. Engel G, Rockson SG. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. Vascular Medicine 2005; 10: 29-32.
119. Korn JH, Mayes M, Matucci M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Artritis Rheum 2004; 50: 3985-3993.
120. Seibold J, Denton CP, Furst DE, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Morganti A, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). ACR 2005. Poster presentation L2: 552.
121. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon:a pilot study. Eur J Clin Invest. 2003;34:312-3.
122. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. J Hand Surg [Am] 2002 Mar; 27(2): 258-264.
123. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2003;29:293-313.
124. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 805-812.
125. Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2004; 63:1341-1343.
126. Seibold JR, Black CM, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, et al. Bosentan versus placebo in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: the BUILD 2 study [abstract A243]. ATS Poster, May 19-24 2006, San Diego, CA, USA.
127. 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: 2655-2666.
128. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007 May 7; [Epub ahead of print].
129. Bérézne A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? Ann N Y Acad Sci 2007 Sep; 1110: 271-84.
130. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. J Rheumatol 2002; 29: 298-304.
131. Galie N et al. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): results of the EARLY study. European Heart Journal 2007; 28 (Abstract Supplement), 140.
132. Launay D, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. Presse Med 2006; 35: 1929-1937.
133. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 29: 469-475.
134. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2004; 24: 1007-1010.
135. Patterson KC, Weissman A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2006; 145: 152-153.
136. Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. Joint Bone Spine 2006; 73: 363-368.
137. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. N Engl J Med 1986; 314: 1397-1402.
138. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with dif-

fuse scleroderma. Ann Rheum Dis 1986; 45: 718-25.
139. Kahan A, Devaux JY, Amor B. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. J Rheumatol 1988, 15:1395-1400.
140. Kahan A, Devaux JY, Amor B. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 483-489.
141. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of nifedipine efficacy on myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1268-1273.
142. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. J Rheumatol 2004; 31: 1941-5.
143. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: A magnetic resonance imaging and tissue-doppler echography study. J Rheumatol 2006; 33: 2464-2469.
144. Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. Ann Rheum Dis 2006; 65: 834-835.145. Farge D, Passweg J, Van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. Ann Rheum Dis 2004; 63: 974-981.
146. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FHJ, Zohar S, Schattenberg AVMB, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007 May 25; [Epub ahead of print].
147. Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 604-610.
148. Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. Joint Bone Spine 2006; 73: 363-368.
149. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger Jr TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann Intern Med 1990; 113: 352-357.
150. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. Chest 2003; 123: 344-350.
151. Koh E, Lee P, Gladman D, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. Rheumatology 1996; 35: 989-993.
152. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1214-1219.
153. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. J Am Soc Echocardiogr 1996; 9: 838-847.
154. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000; 43: 2437-44.
155. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1991; 34: 1371-1380.
156. Furst DE, Clements PJ, Hill S, et al. Immunosuppression with chlorambucil versus placebo in scleroderma; results of a three-year parallel, randomized double blind study. Arthritis Rheum 1989; 32: 584-593.
157. Roman Ivorra JA, Trenor P, Abad L, Fuertes A, Millán J. Prevalencia del fenómeno de Raynaud en artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 1999; 26: 378-381.
158. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29: 315-333.
159. Matucci-Cerinic M, Steen VD, Furst DE, Seibold JR. Clinical trials in systemic sclerosis: lessons learned and outcomes. Arthritis Research & Therapy 2007, 9: S7.
160. Al-Allaf AW, Belch JJF. Raynaud's phenomenon. En : Practical Rheumatology. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. Mosby. Philadelphia 2004 : 467-472.
161. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-4.
162. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132: 425-434.
163. McLaughlinVV, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106: 1477-82.
164. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322-329.
165. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Chest 2004; 126: 420-427.
166. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2119-2125.

167. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a subgroup analysis of the pivotal studies and their extensions. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1336-1340.
168. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. Heart 2006; 92: 926-932.
169. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1467-1472.
170. Highland KB, Strange C, Girgis R, et al. Comparison of sitaxsentan and bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl II): 393.
171. Galié N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 529-535.
172. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 2148-2157.

Apéndice 1. ***Score cutáneo de Rodnan modificado***

Paciente _____ **NHC** _____

Fecha _____

Forma ☐ Difusa ☐ Limitada ☐ Precoz

Valorar engrosamiento cutáneo por palpación y asignarles un valor según la tabla siguiente:

0 NO AFECTADA

1 ENGROSAMIENTO LIGERO

2 ENGROSAMIENTO MODERADO

3 ENGROSAMIENTO SEVERO

Aplicar la tabla superior a la puntuación de 17 áreas cutáneas:

Cara	_____0	_____1	_____2	_____3
Atn. Tórax	_____0	_____1	_____2	_____3
Abdomen	_____0	_____1	_____2	_____3

	Derecha	**Izquierda**
Dedos	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Manos	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Antebrazos	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Brazos (Sup.)	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Muslos	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Piernas	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3
Pies	_____0 _____1 _____2 _____3	_____0 _____1 _____2 _____3

Puntuación Total. _____

(Suma de puntos de las 17 áreas)

Apéndice 2. ***Estadio funcional de la OMS (modificado tras la clasificación funcional de la NYHA)***

- **CLASE I:** Pacientes con HTP que no resulta en limitación de la actividad física. La actividad física habitual no produce disnea excesiva o fatiga, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE II:** Pacientes con HTP que resulta en una limitación leve de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. La actividad física habitual origina disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE III:** Pacientes con HTP que resulta en una marcada limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Una actividad menor que la habitual produce una disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE IV:** Pacientes con HTP e incapacidad para llevar a cabo ninguna actividad física sin originar síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Apéndice 3. ***Índice de disnea de Borg***

Inmediatamente tras el test de la marcha de 6', se cuantificará el grado de disnea usando la ESCALA DE BORG. Se instruirá al paciente sobre como valorar ésta tal como sigue:

"Agradecería que ahora me indicara hasta que punto ha notado falta de aliento/respiración y/o ahogo durante el test de la marcha. Para ello, me gustaría que se fije en la siguiente escala e intente expresar su ahogo/fatiga de acuerdo con ella (señalar y mostrar ESCALA DE BORG). Si no ha notado el más mínimo ahogo, deberá puntuar 0; si ha notado poco ahogo, deberá escoger entre 0.5 y 2; si ha sido algo superior pero de ninguna forma limitante, deberá elegir el 3; pero si ha notado una dificultad importante para respirar, deberá señalar del 4 al 9 dependiendo de lo dificultoso que considere que le haya sido. El 10 debe reservarse para el mayor ahogo que pueda imaginar que pueda pasarse en la vida, como notar que no existe aire que pueda llegar a sus pulmones."

Disnea percibida (escala de Borg)

0	NINGUNA
0,5	MINIMA
1	MUY LIGERA
2	LIGERA
3	MODERADA
4	EN OCASIONES IMPORTANTE
5	IMPORTANTE
6	
7	MUY IMPORTANTE
8	
9	EXTREMA
10	MÁXIMA

Apéndice 4. ***Escalas analógicas visuales en la evaluación de la ES***

Ponga una marca en la línea para indicar la intensidad del dolor o la limitación EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

¿ Cuánto dolor le ha producido su enfermedad?

0 — 100

Sin dolor — Dolor muy intenso

¿En qué medida han interferido sus problemas intestinales con sus actividades diarias?

0 — 100

Los problemas intestinales no limitan mis actividades — Limitación muy grave

¿ En qué medida han interferido sus problemas respiratorios con sus actividades diarias?

0 — 100

Los problemas respiratorios no limitan mis actividades — Limitación muy grave

¿ En qué medida ha interferido el síndrome de Raynaud con sus actividades diarias?

0 — 100

El síndrome de Raynaud no ha limitado mis actividades — Limitación muy grave

¿ En qué medida han interferido las úlceras de los dedos con sus actividades diarias?

0 — 100

Sin dolor — Limitación muy grave

Globalmente, considerando la intensidad de dolor, las molestias, las limitaciones en su vida diaria y otros cambios en su cuerpo y en su vida, ¿cómo calificaría hoy la gravedad de su enfermedad?

0 — 100

Sin dolor — Enfermedad muy grave

El Fenómeno de Raynaud

I. Chalmeta Verdejo, E. Beltrán Catalán, J. Román Ivorra, N. Fernández Llanio, J. Ivorra Cortés, J. J. Alegre Sancho
Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades propias de la microcirculación, que afectan a vasos menores de 300 micrones, se denominan genéricamente acrosíndromes e incluyen desde el Fenómeno de Raynaud hasta la eritromelalgia. El fenómeno de Raynaud (FR) fué descrito por primera vez por Maurice Raynaud en 1882[1]. Consiste en el desarrollo secuencial de palidez, cianosis y rubor, normalmente bien delimitado y confinado normalmente a los dedos de manos y pies, y en algunas personas también puede afectar a las orejas, labios y nariz. Suele desencadenarse por exposición al frío aunque también puede ser originado por un estrés emocional, que inducen una hiperrespuesta vascular en zonas acras con exagerada reducción del flujo sanguíneo y una recuperación posterior lenta.

La palidez tiene lugar durante la fase isquémica del fenómeno y se debe a un vasoespasmo (figura 1). La cianosis es secundaria a la presencia de sangre sin oxigenar en estos vasos. La palidez y la cianosis suelen ir acompañadas de frío, tumefacción y parestesias. Con el calor, el vasoespasmo se resuelve produciéndose una hiperemia reactiva que confiere un enrojecimiento de la zona afectada acompañado, a veces, de palpitaciones. Después el color del miembro vuelve a la normalidad.

El dato clínico más fiable es la palidez, sobretodo si se extiende al pliegue interfalángico distal, aunque el FR se puede identificar en cualquiera de las tres fases. Sin embargo, en algunos casos esta respuesta trifásica típica no se recoge completamente y se habla de FR "incompleto". Las manifestaciones vasomotoras pueden, en algunas ocasiones, acompañarse de alteraciones sensoriales como tumefacción, rigidez, disminución de la sensibilidad, parestesias y dolor constante (neuropático). En casos graves y progresivos, es posible que existan alteraciones tróficas; puede desaparecer el vello de la cara dorsal de los dedos; las uñas crecen con mayor lentitud, se tornan frágiles y deformadas, y la piel atrófica y delgada (esclerodactilia).

La aparición de úlceras en la yema de los dedos o alrededor del lecho ungueal es más frecuente en FR secundario. Pueden ser extremadamente dolorosas y cicatrizan con lentitud por lo que tienen riesgo de sobreinfección.

Figura 1: ***Fenómeno de Raynaud***

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El FR tiene distribución mundial y es mayor en zonas de clima frío. La prevalencia varía del 1-25% en varones al 1,8-30% en mujeres[2]; estas diferencias pueden deberse a los diferentes perfiles poblacionales (estudios en población abierta o seleccionada)[4,5,6] la temperatura ambiental, las definiciones empleadas y los métodos validados para identificar el FR. En España[3] se estima que la prevalencia de esta entidad en la población general es del 3.7%. Los factores de riesgo más reconocidos en la génesis del FR son: historia familiar[4], el sexo[5], vivir en un clima frío, factores ocupacionales (síndrome vibratorio mano-brazo)[6] y enfermedades asociadas[7].

Sexo y edad

Se han encontrado diferencias en la edad de presentación en relación con el sexo[5]. En las mujeres es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida, mientras que en los hombres es mayor su incidencia en la tercera década, con un segundo pico a los 60 años asociado a patología arterioesclerótica. La relación de la edad fértil de la mujer con

la mayor incidencia de FR obliga a pensar que los estrógenos pueden tener un papel fundamental en el desarrollo de la sintomatología.

Consumo del alcohol y tabaco
El consumo de alcohol[8] se relaciona con una prevalencia del FR en mujeres. Sin embargo, el hábito de fumar representa un factor de riesgo más acusado en los varones.

Factores familiares
Se ha observado que la presentación del FR en individuos de la misma familia[9, 10] puede alcanzar el 37%, lo que hace pensar en un factor genético relevante en la etiología del FR primario.

Otros factores
Otros factores implicados son los fármacos betabloqueantes, la terapia hormonal sustitutiva[11] y la hipertensión arterial.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la primera clasificación de Allen y Brown[12] el FR se clasifica en primario, si no hay una condición subyacente, o secundario, si se asocia a una patología coexistente (tabla 1). La importancia de su clasificación se encuentra en la gravedad, pronóstico y tratamiento, que son peor en el caso del FR secundario. Sin embargo, esta clasificación, aunque sencilla, es demasiado estática y categórica ya que plantea el FR como algo estanco y sin posibilidades de evolución, por lo que sería más lógico plantear que el FR primario debe considerarse así mientras no se demuestre una enfermedad asociada, sin importar el tiempo de evolución de éste. Varios estudios[13,14] realizados a largo plazo han evidenciado que algunos pacientes con un diagnóstico inicial de FR primario, posteriormente evolucionan hacia una enfermedad del tejido conectivo especialmente a una esclerosis sistémica difusa o a la variante limitada (síndrome de CREST)[14].

FR primario
Se observa habitualmente en mujeres entre la segunda y la tercera década de la vida, es menos grave, los capilares ungueales y la velocidad de sedimentación globular son normales y los anticuerpos antinucleares (ANA) son negativos. Constituye el 50-60% de los casos.

FR secundario
Se presenta generalmente después de los 40 años de edad y se asocia con enfermedades autoinmunes: en la esclerosis sistémica (ES) es el primer síntoma en el 30-50% de los casos y durante su curso se observa en más del 85%, llegando al 100% en los casos graves. Este porcentaje también es alto en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (85%), en el lupus eritematoso sistémico (LES) (25%), en la dermatomiositis (DM) (26%), en el síndrome de Sjögren (SS) (25-35%) o en la artritis reumatoide (AR) (17%). En la crioglobulinemia mixta y en otras formas de vasculitis tampo-

Tabla 1: ***Diferencias entre FR primario y secundario***

	PRIMARIO	SECUNDARIO
Sexo (F/M)	20/1	4/1
Edad	Pubertad	Mayor 25 años
Frecuencia	10 ó más episodios/día	Menos 5 episodios/día
Forma	Simétrica	Simétrica o asimétrica
Precipitantes	Frío, estrés emocional	Frío
Daño isquémico	No	Frecuente
Causa secundaria	Ausente	Presente
VSG	Normal	Normal o elevada
ANA	Negativos	Positivos(90-95%)
Ac Anticentrómero	Negativos	50-60%
Ac anti- SCL70	Negativos	20-30%
Capilaroscopia	Sin alteraciones	Con alteraciones

ANA: anticuerpos antinucleares; VSG: velocidad sedimentación globular

co es rara la existencia de este trastorno. Se asocia a diversas complicaciones isquémicas, como úlceras digitales o zonas localizadas de gangrena distal.

La detección de autoanticuerpos específicos indica una causa inflamatoria subyacente. Las asociaciones más notables son los anticuerpos anticentrómero con ES limitada, anticuerpos anti-Sm con LES y antitopoisomerasa (Scl-70) con ES difusa. La capacidad de los ANA de predecir la evolución de una forma primaria a una enfermedad autoinmune es menos clara.

La gravedad del FR secundario es mayor que en el FR primario, ya que, aparte de la anormalidad funcional desencadenada por el frío o por estímulo emocional, se encuentran cambios estructurales en los vasos sanguíneos como proliferación de la capa íntima y obstrucción intraluminal. Por ello el tratamiento del FR secundario a ES es más complejo y la extrapolación de los buenos resultados obtenidos en FR primario no es del todo aconsejable.

PATOGENIA

Las bases fisiopatológicas del FR permanecen aún desconocidas. La respuesta anormal y exagerada del endotelio vascular a una serie de sustancias (neurogénicas, neurotransmisoras, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, prostaglandinas, moléculas de adhesión, sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadores) que se pueden generar a través de un daño endotelial en la microvasculatura, parece ser la principal causa del vasoespasmo (tabla 2).

El **endotelio vascular** participa en forma importante en la expresión clínica del FR primario y/o secundario. Las células endoteliales liberan numerosas sustancias vasoactivas, reguladores de la hemostasia y factores de crecimiento en respuesta a estímulos físicos, químicos e inmunológicos[15]. Entre las moléculas producidas destacan la prostaciclina, el óxidonitrico (ON), las endotelinas y el inhibidor del tisular del plasminógeno que mantienen un equilibrio homeostático entre la vasoconstricción y la vasodilatación. De igual manera, los glicosaaminoglicanos de la membrana celular forman una barrera que inhibe la fijación plaquetaria con el endotelio normal. El endotelio también participa en los mecanismos de la inflamación relacionados con FR primario y/o secundario, posiblemente por procesos físico-químicos que inducen la liberación de endotelinas y por mecanismos de presentación antigénica a través de un antígeno desconocido[16].

Las **endotelinas**[17, 18] son polipéptidos sintetizados a partir de un precursor conocido como preproendotelina. Aunque existen tres variedades

Tabla 2: ***Factores derivados del endotelio que intervienen en el fenómeno de Raynaud***

FACTOR	ACCION PRINCIPAL
Prostaciclina	• Vasodilatación. Inhibe producción ET-1
Oxido Nítrico	• Vasodilatación • Anti-inflamatoria • Antiaterogénica. Inhibe producción ET-1
Endotelina (ET-1)	• Vasoconstricción
Inhibidor del plasminógeno tisular	• Disminuye fibrinolisis • Trombogénica
Activador del plasminógeno tisular	• Aumenta fibrinolisis • Antitrombogénica
Citoquinas	• Modulan fibrosis y daño vascular • Aumentan expresión moléculas clase I y II • Se incrementan en el FR secundario
P-Selectina, E-Selectina	• Se incrementan en el FR secundario
ICAM-1, VCAM-1	• Son resultado de la presentación antigénica y actividad inmune del endotelio
Factor hiperpolarizante	• Vasodilatación
L-Arginina	• Vasodilatación • Inhibición plaquetaria • Disminuye viscosidad sanguínea
Guanosín Monofosfato Cíclico (cGMP)	• Vasodilatación

Tabla 3: ***Posibles causas de FR secundario***

Colagenopatías	Esclerosis sistémica Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Dermatomiositis y polimiositis Enfermedad mixta del tejido conjuntivo Síndrome de Sjögren Vasculitis necrotizante
Enfermedades oclusivas arteriales	Arteriosclerosis de las extremidades Tromboangeitis obliterante (E. de Buerger) Tromboembolismo Síndrome del estrecho torácico
Desórdenes neurológicos	Síndrome del túnel carpiano Distrofia simpática refleja Ictus Lesiones de los discos intervertebrales Siringomielia Poliomielitis
Discrasias sanguíneas	Síndrome de hiperviscosidad Crioglobulinemia Enfermedades mieloproliferativas
Trauma	Exposición a herramientas vibratorias Descarga eléctrica Lesión térmica Síndrome del martillo hipotenar
Fármacos	Ciclosporina A Derivados ergotamínicos Vinblastina Bleomicina Betabloqueantes Bromocriptina Metisergida Clonidina Interferón alfa Nicotina
Agentes químicos de origen laboral	Plomo Arsénico Talio Monóxido de Carbono Derivados nitrados Cloruro de Vinilo Monómero
Otras	Hipotiroidismo Fístula arteriovenosa Cocaína

diferentes, tan solo la endotelina-1 es producida por la íntima vascular, bajo el influjo de numerosos elementos, como la angiotensina II, catecolaminas, lipoproteínas e insulina, y de fenómenos como la hipoxia e isquemia tisular. De igual manera, factores como prostaglandinas o la hormona natriurética auricular tienden a inhibir su producción.

Se han descrito dos receptores (tipo A y B)[19] que son responsables de la acción biológica de la endotelina; sin embargo, el receptor tipo A, localizado en los miocitos de la pared vascular y las fibras del miocardio, es el que tiene mayor importancia. La activación de estos receptores induce hiperplasia de vasos sanguíneos y fenómenos de

vasoconstricción secundarios a hiperplasia de la capa media por liberación de factores mitógenos y fosfolipasa C.

En contraposición se encuentra el **óxido nítrico (ON)**[20] que activa a los miocitos de la túnica media a través de la guanilatociclasa, ocasionando un incremento en los niveles de cGMP, lo que disminuye el calcio citosólico y produce relajación muscular[21]. Entre las sustancias que estimulan la producción de ON se encuentran la bradicinina, la trombina y la acetilcolina, pero de igual manera las fuerzas de tensión sobre la pared vascular que se generan por el aumento de flujo sanguíneo, estimulan la producción de este compuesto. El ON ejerce un efecto importante sobre el tono vascular y además produce inhibición sobre la adherencia y activación plaquetaria, regulación de la permeabilidad a nivel endotelial, barrido de radicales libres, propiedades antiproliferativas de músculo liso y modulación de la activación de los leucocitos.

El **factor hiperpolarizante derivado del endotelio** es un agente capaz de inducir vasodilatación por un mecanismo alterno; concretamente, incrementa la conductancia al potasio.

La **prostaciclina** estimula la adenilciclasa y de esta forma eleva los niveles intracelulares de AMPc, ejerciendo por este mecanismo funciones vasodilatadoras.

Algunos **factores solubles**[22] secretados por las células del sistema inmunitario pueden modular la fibrosis o promover el daño vascular en la escleroderma. La IL-1a, IL-1ß, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-alfa y el IFN-gamma alteran varias actividades del fibroblasto como el crecimiento, producción de los componentes de la matriz extracelular, producción de colagenasas y aumento de la expresión de las moléculas de clase I y II. Estas mismas citoquinas pueden modular algunas propiedades de las células endoteliales, tales como proliferación celular, expresión de las moléculas de clase I y II, incremento de la actividad celular inmunológica, aumento de la expresión de las moléculas de adhesión como selectinas P y E, e incremento de la producción de citoquinas como IL-2, IL-4, TNF-alfa, IL-1, IL-6. Se ha demostrado que la IL-2 no altera la función de los fibroblastos, pero sí incrementa la actividad de las células naturales asesinas al endotelio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del FR es fundamentalmente clínico. En el diagnóstico diferencial del FR deben descartarse otras causas como la arteriosclerosis, las enfermedades profesionales (trabajadores con martillo neumático)[23], los síndromes de compresión nerviosa (costilla cervical)[24], fármacos o tóxicos (cloruro de vinilo, plomo, arsénico, citostáticos[25], anticonceptivos orales, betabloqueantes), síndromes paraneoplásicos[26], hipotiroidismo e hipertensión pulmonar primaria (tabla 3).

El FR secundario a enfermedades del tejido conectivo puede ser identificado mediante una anamnesis y exploración clínica detallada y por determinadas pruebas de laboratorio (tabla 3). En todos los pacientes con FR se debe realizar un estudio de laboratorio general e inmunológico con ANA (anticuerpos anticentrómero, anticuerpos antiScl-70, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, anticuerpos antifosfolípidos, antiRNP, antiADN, antiSm, antiRo/SSA, antiLa/SSB), Factor Reumatoide, hormonas tiroideas, proteinograma por electroforesis, C3, C4 y crioglobulinas.

Así mismo, dentro de la exploración debe incluirse en todos los pacientes con FR una radiografía de tórax, el control de los pulsos periféricos, la toma de la tensión arterial en ambos brazos y el examen del cuello por la frecuente asociación con una costilla cervical.

Técnicas diagnósticas

Capilaroscopia periungueal

De entre todas las exploraciones complementarias, sin incluir el laboratorio, la capilaroscopia periungueal[27, 28] es la que debe realizarse de forma obligatoria ante cualquier paciente con FR. La existencia de un patrón capilaroscópico patológico se asocia generalmente a un posterior desarrollo de enfermedad del tejido conectivo (tabla 4). Además estos hallazgos pueden correlacionarse con el grado de afectación de órganos profundos, de ahí que durante el seguimiento se aconseja un control semestral o anual por su capacidad de predicción de dicha afección.

Se trata de una técnica sencilla y no invasiva que permite el estudio microscópico de los capilares de la superficie cutánea; su gran resolución permite la diferenciación entre el FR primario y secundario. El campo que se examina es la red capilar proximal del lecho de la uña, inspeccionando todos los dedos de ambas manos, sobretodo el tercero y el cuarto, donde las manifestaciones suelen ser más notorias.

El capilaroscopio es un microscopio esteroscópico de 10-200 aumentos. Como sistema de iluminación se emplea una fuente de luz fría, elaborada con fibra óptica, para evitar una vasodilatación. Esta luz incide con un ángulo de 45° sobre la super-

Tabla 4: ***Alteraciones capilaroscópicas más características en las enfermedades del tejido conectivo***

	DENSIDAD CAPILAR	MORFOLOGÍA CAPILAR
Esclerosis sistémica	• Disminuida • Áreas avasculares(1)	• Dilataciones • Megacapilares(2)
Dermatomiositis	• Disminuida • Áreas avasculares	• Dilataciones • Megacapilares • Ramificaciones arboriformes
EMTC(3)	• Disminuida • Áreas avasculares	• Dilataciones • Megacapilares • Ramificaciones arboriformes • Tortuosidades
Lupus eritematoso	• Normal	• Tortuosidades

(1) Cuando predomina la pérdida capilar sobre las alteraciones morfológicas se denomina patrón esclerodérmico activo y generalmente se asocia a esclerosis sistémica difusa con rápida progresión.
(2) Cuando predomina la dilatación capilar sobre las alteraciones cuantitativas se denomina patrón esclerodérmico lento y generalmente se asocia a la esclerosis sistémica limitada (CREST).
(3) La presencia de una patrón esclerodermia-dermatomiositis o de lupus eritematoso sistémico dependerá de la sintomatología clínica dominantes.

ficie a examinar, previamente humedecida con una gota de aceite de cedro, para evitar reflejos y hacer la epidermis más transparente. Además, en el objetivo se pueden incorporar cuadrículas milimétricas, cámaras fotográficas o de televisión, instrumentos de análisis de imágenes, etc., que permiten realizar estudios cuantitativos más detallados.

La exploración debe realizarse, preferentemente, en una habitación tranquila en torno a los 20ºC, tras unos minutos de aclimatación del paciente. La mejor zona de estudio capilaroscópico es el pliegue ungueal proximal; sin embargo, también se puede realizar en la conjuntiva bulbar, en la semimucosa labial, en la zona mamaria periareolar, en los pies, o en cualquier punto de la superficie cutánea.

Aunque el dedo más representativo suele ser el anular, se recomienda examinar los dedos de ambas manos, excepto el pulgar. Se valora la hilera distal de capilares más próxima al pliegue ungueal, que es donde mejor y más frecuentemente se observan alteraciones(29). La exploración se inicia a pocos aumentos porque ofrece un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad; los aumentos mayores, al reducir el campo explorado, no permiten comparar los capilares alterados con otros normales adyacentes y pueden dar imágenes aisladas más patológicas.

La calidad del estudio puede verse disminuida si existe una hiperqueratosis periungueal (trabajadores manuales, p.e) por lo que puede ser necesaria la aplicación de vaselina salicílica durante unos días antes o la realización de una abrasión suave de la capa córnea con papel adhesivo. Sin embargo, es importante advertir al paciente de que no se haga la manicura los días previos porque se pueden distorsionar las condiciones fisiológicas e inducir la aparición de congestión vascular y hemorragias. Cuando existe un pliegue ungueal proximal redundante o un edema papilar, la tracción manual suave de la piel proximal permite una mejor visualización del lecho capilar.

Capilaroscopia normal

En una exploración capilaroscópica normal, los capilares se disponen perpendicularmente a la superficie cutánea, existiendo uno o varios capilares en cada papila dérmica (figura 2). Los capilares inmersos en estas papilas se disponen paralelamente a la superficie cutánea y es más fácil su visualización completa. Los capilares distales del lecho ungueal tienen morfología de horquilla o bucle y se disponen paralelamente entre sí formando una empalizada uniforme junto a la cutícula ungueal. Estas horquillas están constituidas por dos ramas paralelas (capilar arteriolar aferente y capilar venoso eferente), que en su extremo distal están unidas por el asa capilar, adoptando una forma en "U" invertida. Las ramas de la horquilla son simétricas, con una morfología homogénea, y miden 200-250 µ de longitud(29). Aunque suelen ser rectos, en personas sanas es posible encontrar hasta un 10% de capilares ondulados, con pequeñas tortuosidades(30) . En su interior se puede observar el flujo sanguíneo continuo, con pequeños interva-

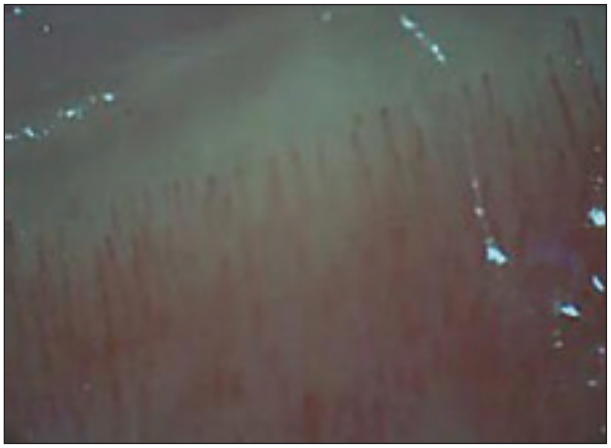

Figura 2: ***Capilaroscopia normal***

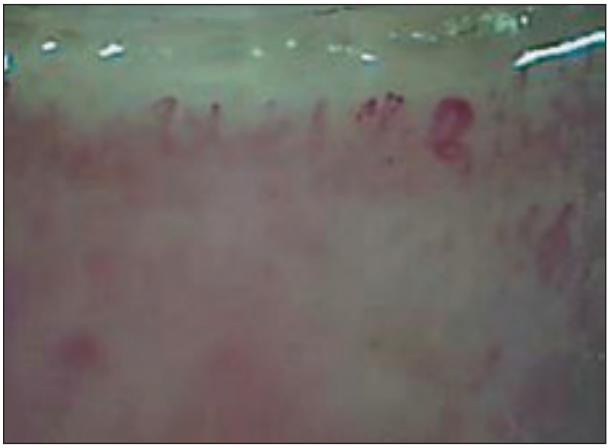

Figura 3: ***Capilaroscopia enpaciente con CREST. Se apreciia disminución de la densidad capilar y megacapilares***

los de interrupción, como resultado de la actividad de los esfínteres arteriolares. Se trata de un parámetro muy variable, influenciado por las condiciones externas y por el propio tono vasomotor capilar. Por debajo, proximalmente a esta empalizada capilar, se pueden observar una o varias filas de vasos de mayor tamaño que constituyen el plexo venoso subpapilar. Su visibilidad está condicionada por factores genéticos, ambientales y patológicos. Se pueden observar también hemorragias en la epidermis cuticular que, en general, son de origen traumático.

Son múltiples los parámetros capilaroscópicos que pueden valorarse, y que hacen referencia a la arquitectura, número, tamaño y morfología de los bucles capilares, el flujo capilar, los tejidos pericapilares y el plexo venoso subpapilar[31]. Si bien existen parámetros que aisladamente pueden tener valor[32], es más importante su consideración global porque permite establecer patrones capilaroscópicos. Éstos deben considerarse en el contexto clínico del paciente y no sirven para establecer un diagnóstico definitivo. Del mismo modo, los cambios observados en un solo capilar son poco significativos; tienen valor las alteraciones globales. Su intensidad puede variar de un dedo a otro, por lo que se considerarán significativas las zonas con mayores alteraciones.

Capilaroscopia alterada

El interés de la capilaroscopia se encuentra en su poder de diagnóstico prospectivo ya que puede predecir el desarrollo de una conectivopatía (tabla 3). No obstante, ante un FR de corta evolución, es frecuente que no se pueda diferenciar entre una forma primaria o secundaria. En general, los pacientes con FR "verdaderamente" primario no muestran diferencias capilaroscópicas significativas respecto a la población normal[33] . Si las crisis de vasospasmo se repiten durante varios años, es posible observar alteraciones inespecíficas como bucles capilares acortados con dilatación de ambas ramas del asa y tortuosidades discretas[29]. No obstante, alrededor de un 10-20% de pacientes con FR aparentemente primario presentan un patrón esclerodérmico (dilataciones capilares con megacapilares y áreas avasculares) (figura 3) y un elevado porcentaje de ellos (incluso superior al 50%) desarrollarán posteriormente una ES. Por tanto, el examen capilaroscópico puede ser útil para identificar a los pacientes con FR y un elevado riesgo de evolucionar hacia una enfermedad del tejido conectivo, principalmente hacia una ES, aun cuando no existan evidencias clínicas ni de laboratorio que lo sugieran. En estos casos se recomienda un seguimiento clínico, analítico y capilaroscópico periódico[34, 35]

La capilaroscopia es una técnica muy sensible (85-90%) y útil para el diagnóstico de la ES, ya que hasta en un 80-95% de pacientes se observan alteraciones[36]. Las más características son las dilataciones del extremo distal del bucle capilar con formación de megacapilares, que tienen un tamaño de 4-10 veces superior al normal, junto a áreas avasculares (> 1 mm o < 6 asas capilares/mm)[37]. A este patrón se le ha denominado patrón esclerodérmico, del que existe una clasificación según la gravedad y la localización de las alteraciones[38, 39]. Además, es frecuente encontrar desestructuración capilar, ensanchamiento del bucle, tortuosidades y hemorragias "en rosario" secundarias a la rotura de los capilares extremadamente dilatados[40] (figura 4).

En más del 60-80% de pacientes con dermatomiositis (DM) se pueden observar alteraciones capilaroscópicas similares a las de la ES, por lo que, algunos autores, prefieren utilizar la denominación de patrón esclerodermia-dermatomiositis[41]. Ante un paciente con criterios clínicos mal definidos de conectivopatía, la observación de un patrón esclerodérmico acompañado de neoformaciones capilares ramificadas o arboriformes, similares a capilares embrionarios, es más indicativa de DM o de enfermedad mixta del tejido conectivo que de ES[42]. (figura 5) Al igual que ocurre en la ES, algunos estudios han correlacionado las alteraciones capilaroscópicas más graves con la clínica y el curso de la enfermedad[43, 44]. Cuando sólo existe miopatía inflamatoria (polimiositis), las alteraciones capilares en el lecho ungueal son menos frecuentes e intensas[41,43].

En el LES no existe un patrón capilaroscópico específico y aproximadamente en un 25-30% de pacientes el examen del lecho ungueal es normal[45]. Se han descrito alteraciones aisladas en forma de dilatación capilar leve o moderada, pérdida capilar focal discreta, alargamiento del bucle capilar y plexo venoso subpapilar prominente. Como alteración más típica, pero relativamente infrecuente, se ha descrito la presencia de tortuosidades capilares en "sacacorchos" o "tirabuzón", en "meandros" o "glomeruloides"[41, 46]. Estas alteraciones capilaroscópicas son especialmente frecuentes en pacientes con anticuerpos anticardiolipina[47], aunque también se pueden observar de forma más discreta en pacientes con lupus eritematoso discoide crónico.

En más de la mitad de los pacientes con EMTC se puede observar un patrón capilaroscópico similar al de la ES y en un 15-20% un patrón tortuoso como el del LES. En el resto, no se observan alteraciones o son inespecíficas[46]. Se ha sugerido que la presencia de un patrón esclerodérmico en un paciente con EMTC puede tener implicaciones pronósticas, ya que se asocia con una mayor actividad de la enfermedad, con una clínica más florida de ES y con mayores requerimientos terapéuticos[37].

Otras técnicas

Videocapilaroscopia[48, 49]

La videocapilarosocopia computarizada ha mostrado su utilidad, pero aún no ha sustituido a la capilaroscopia tradicional en la evaluación cotidiana de los pacientes. Se utilizan microscopios acoplados a sistemas de televisión que permiten ver imágenes con hasta 1000 aumentos. Este método permite la visualización de los elementos sanguíneos dentro de los capilares y la medición del flujo. La videocapilaroscopia supera a la capilaroscopia convencional en definición, amplitud, detalle, registro y posibilidad de estudio de las imágenes en el seguimiento de los pacientes. Si bien sus indicaciones generales son las mismas, la visualización de imágenes dinámicas en tiempo real permite observar el patrón de flujo y evaluar el estado funcional de la microcirculación.

Otras

Aunque limitadas al área experimental, se ha utilizado otras técnicas para evaluar la afección vascular del FR, como la imagen Doppler[50] con láser en diversas modalidades y la gammagrafía de extremidades con 22mTc-sestamibi.

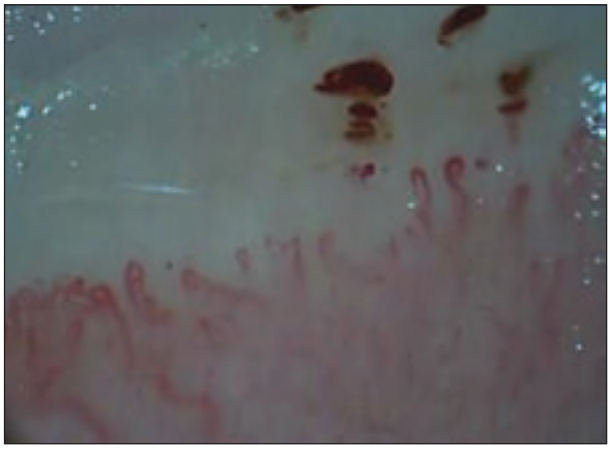

Figura 4: ***Capilaroscopia en paciente con Esclerosis Sistémica difusa***

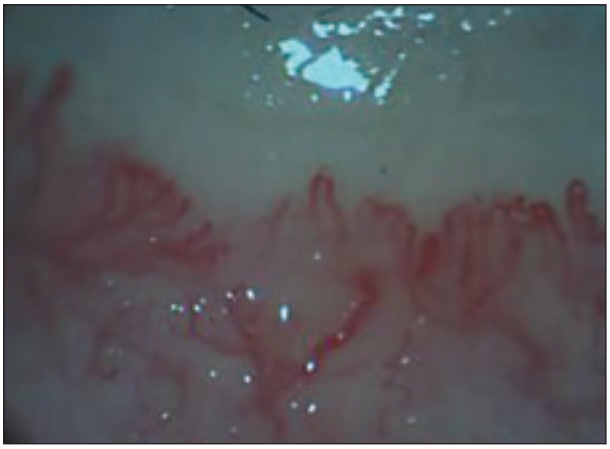

Figura 5: ***Capilaroscopia en paciente con Dermatomiositis***

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento están dirigidos a prevenir el vasoespasmo y mejorar el flujo sanguíneo digital.

Medidas no farmacológicas

El FR leve puede mejorar con la aplicación de medidas no farmacológicas. La identificación por parte del paciente de aquellas circunstancias que desencadenan el reflejo vasoconstrictor como los cambios bruscos de temperatura o el estrés puede ser de gran utilidad.

Es recomendable evitar la exposición innecesaria a bajas temperaturas, protegiendo especialmente las zonas de la piel expuestas al frío, para minimizar las pérdidas de calor corporal en las zonas acras del organismo, a través del uso de guantes y calcetines adecuados. El consumo de tabaco ha sido identificado como un factor de riesgo elevado en el desarrolllo de complicaciones en FR. Debe evitarse, en la medida de lo posible, cualquier trabajo o deporte que ocasione microtraumatismos. El uso de sustancias que estimulan la vasoconstricción como la cafeína, cocaína, betabloqueantes, derivados ergotamínicos, anfetaminas, ciertos antineoplásicos como la bleomicina y descongestionantes nasales puede empeorar la sintomatología de estos pacientes.

Por último, las técnicas de relajación pueden formar parte del tratamiento general del FR, especialmente en aquellos pacientes en los que el estrés o los factores emocionales sean los precipitantes de los ataques.

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento farmacológico del FR se han utilizado una gran variedad de medicamentos. Entre ellos, cabe destacar: antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem, nicardipino), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), simpaticolíticos (metildopa, guanetidina, reserpina), bloqueantes alfa adrenérgicos (tolazolina, fenoxibenzamina, prazosina), prostanoides (alprostadilo, prostaciclina, iloprost), etc.. La utilidad de algunos de estos fármacos se ha cuestionado al no haber demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados, como consecuencia de sus efectos adversos y/o de la dificultad de administración.

El tratamiento con agentes vasodilatadores suele ser más eficaz en los casos de FR primario que en los secundarios, posiblemente como consecuencia del mayor daño estructural que acompaña a los últimos.

Antagonistas del calcio

Han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del FR, constituyendo el tratamiento de primera elección[51, 52] y, en particular, han sido más utilizados los derivados de la dihidropiridina, debido a su selectividad por la musculatura vascular lisa y a sus reducidos efectos sobre la función cardiaca[53]. El nifedipino es el derivado de la dihidropiridina más utilizado51,52. Al parecer, su efecto beneficioso sobre el FR se debería no sólo a su acción vasodilatadora periférica, sino también a su inhibición de la activación plaquetaria y sus efectos antitrombóticos. Es útil además para disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios de vasoespasmo[54]. Diferentes estudios han mostrado la eficacia y la buena tolerancia de los preparados "retard" de nifedipino. En un ensayo clínico randomizado[55] (de un año de duración) realizado en 313 pacientes con FR, el tratamiento con nifedipino de liberación prolongada ha mostrado su eficacia y seguridad.

El tratamiento suele iniciarse con dosis bajas, incrementándolas lentamente en función de la respuesta clínica. Las dosis oscilan de 10 a 40 mg con las formas de liberación retardada, pudiendo alcanzarse dosis de mantenimiento que incluso superan los 60 mg/día en el FR refractario. Los pacientes tratados con nifedipino que mejoren su sintomatología, pero no toleren sus efectos adversos, pueden tratarse asociando nifedipino a dosis bajas junto a otro vasodilatador. La utilización de otros antagonistas del calcio[56] (diltiazem, felodipino, amlodipino, nitrendipino, isradipino o nicardipino) resulta controvertida dada la disparidad de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, en su mayoría realizados a corto plazo.

Nitratos por vía transdérmica[57]

Ocupa un lugar importante en la terapéutica del FR. El trinitrato de nitroglicerina, un donante de óxido nítrico aplicado por vía transcutánea, ha sido efectivo para el tratamiento de ambas formas de FR, pero a expensas de los efectos secundarios por su absorción sistémica. En un ensayo clínico[57] controlado randomizado a doble ciego, la administración de nitroglicerina se mostró eficaz en reducir el número y la gravedad de los ataques. No obstante, su uso se ve muy limitado por la frecuente aparición de cefalea en un número importante de pacientes (80%).

IECA

Se han utilizado en el tratamiento del FR, si bien no han mostrado eficacia en el control de los síntomas[58, 59]. Los antagonistas de los receptores de

angiotensina II (ARAII), como losartán, se han mostrado más eficaces en la reducción de los ataques, en comparación con los IECA. El losartán (50 mg/día/oral) fue evaluado en un estudio aleatorizado[60], en donde se comparó su efectividad para controlar la frecuencia y gravedad de los síntomas del FR frente a nifedipino (40 mg/día/oral) durante 15 semanas. Se incluyeron 52 pacientes (25 con FR primario y 27 con FR asociado a esclerodermia). Globalmente el rendimiento del losartán fue mejor que el nifedipino, observándose una disminución en la gravedad de los episodios (50% losartán vs 18% nifedipino); sin embargo, al analizar separadamente los pacientes con esclerosis sistémica, sus efectos benéficos sobre la frecuencia e intensidad de los síntomas no fueron estadísticamente significativos. Quizá esto se debió a que el tamaño de la muestra no tuvo el poder suficiente para encontrar diferencias en el grupo de pacientes con esclerosis sistémica, por lo que no permite sacar conclusiones definitivas en relación con losartán.

Análogos de las prostaglandinas (PGE1 y PGI2)
Se han empleado en el ámbito hospitalario en el tratamiento del FR grave por sus efectos vasodilatadores, de antiagregación plaquetaria y antiproliferativos; sin embargo, no se ha definido un régimen óptimo de administración.

Alprostadil
La administración intravenosa de prostaglandina E1, alprostadil[61], produce un aumento significativo la temperatura cutánea durante e inmediatamente después de la infusión, pero este efecto no persiste más allá de las 4 semanas postinfusión. Por lo tanto, está indicada en el tratamiento hospitalario de los ataques agudos de FR con afectación vascular grave (úlcera y/o gangrena digital).

Epoprostenol
La prostaciclina (PGI2) es una sustancia endógena producida por el endotelio vascular. El epoprostenol[62], prostaciclina (PGI2), ha mostrado su eficacia en el FR en algunos ensayos clínicos controlados[63, 64].

Tiene una vida media corta en la circulación (3-5 min), se convierte rápidamente en fragmentos estables a temperatura ambiente, aunque solo durante 8 horas por lo que debe ser administrado de forma intravenosa contínua con bombas de infusión. Las infusiones repetidas de epoprostenoll producen mejoría inmediata de la microcirculación incrementando la temperatura local, pero estos efectos no se mantienen después de una semana de suspendido el tratamiento[62].

Análogos sintéticos de la prostaciclina
Los análogos sintéticos de la prostaciclina o prostanoides (ilosprost, cisaprost, beraprost, treprostinil) tienen diferentes vías de administración.

Iloprost
El iloprost[65] es el análogo prostanoide sobre el que más evidencia existe en FR. Su administración intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del FR secundario a ES, disminuyendo la frecuencia y gravedad de los ataques y previniendo o curando las úlceras digitales. El efecto parece prolongarse después de administrar una infusión intravenosa. Su administración puede verse acompañada de efectos adversos como: cefalea, náuseas, vómitos, rubefacción, diarrea, isquemia, etc. En la práctica se puede utilizar en cursos de tratamiento de corta duración, bajo una vigilancia estricta de los efectos adversos.

El iloprost fue evaluado en un ensayo clínico comparando su administración intravenosa a dosis de 0.5-2 ng/kg/min IV frente a nifedipino a dosis de 40-60 mg/día/oral por un periodo de 16 semanas. Ambos redujeron la frecuencia 55% vs 41%, la duración 47% vs. 45% y la gravedad de los episodios 35% vs. 31% respectivamente. Aunque la efectividad de Iloprost fue mayor, sin embargo, las diferencias no fueron significativas[66].

La formulación para la administración oral[67] de iloprost tiene menos eficacia que el iloprost IV como se deduce de los resultados del estudio de comparación de iloprost a dosis de 100 mcg/día/oral frente a placebo por seis semanas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, incluso cuando se tuvo en cuenta otras variables como el uso de vasodilatadores, duración de la enfermedad, tipo de ES (difusa vs limitada) o numero basal de úlceras digitales[68]. Esto permite concluir que iloprost a dosis de 100 mcg/día/oral no tiene efecto benéfico sobre FR secundario a ES.

Beraprost
Otros prostanoides orales como el beraprost[69] parece que pueden disminuir el número de úlceras digitales en pacientes con FR secundario a esclerodermia cuando se compara con placebo (48.1 vs 58.8%), así como disminuir su recurrencia, pero las diferencias entre ambos no son significativas.

Otros
El cisaprost[70] tiene mínima o ninguna eficacia cuando se administra por vía oral para el tratamiento del FR secundario a ES.

La gravedad de las infecciones relacionadas con la permanencia de un catéter venoso central en los pacientes tratados con epoprostenol endovenoso continuo condujo al desarrollo del treprostinil (UT-15), un análogo estable de la prostaciclina para su aplicación subcutánea. Se administra en infusión continua subcutánea mediante un sistema de mini bomba (también utilidazo para la administración de insulina en la diabetes mellitus). El treprostinil tiene una vida media de 45 minutos administrado en forma endovenosa y 3-4 horas administrado en forma subcutánea. En un estudio piloto de treprostinil[71] subcutáneo en pacientes con esclerodermia y úlceras digitales, sólo 5 pacientes completaron el estudio observándose disminución en el tamaño y en la aparición de nuevas úlceras durante el tratamiento continuado. Sin embargo su administración se ve limitada por la alta incidencia de reacciones locales en el punto de inyección.

Antagonistas del receptor de la endotelina I
La endotelina I está considerada como un potente vasoconstrictor y estimulador de la proliferación de células musculares lisas. Sus concentraciones están elevadas en sangre periférica de pacientes con FR secundario. Se dispone de varias moléculas que bloquean los receptores de la endotelina I como son bosentán, ambrisentán y sitaxsentan.

Bosentán
De ellos el bosentán[72], un bloqueador dual de los receptores de la endotelina I (ETA y ETB), ya comercializado y de administración oral, ha demostrado su eficacia en el control del FR secundario y de sus complicaciones, como son las úlceras digitales. Debido al potencial incremento de enzimas hepáticas, la FDA exige la realización de pruebas de la función hepática al menos 1 vez al mes. La EMEA recomienda el control mensual de las pruebas hepáticas. Es recomendable también vigilar regularmente la hemoglobina y los hematocritos, ya que el uso de bosentán puede estar asociado con el desarrollo de anemia, aunque ésta suele ser leve. Además, se ha observado retención de líquidos y edema de las extremidades inferiores en pacientes con éste tratamiento farmacológico. Se debe prestar especial atención al uso de anticonceptivos en las mujeres en edad fértil, porque puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales y por el potencial efecto teratogénico del bosentán. En los varones que reciben este tratamiento existe la preocupación de que los antagonistas de la endotelina como clase puedan causar atrofia testicular e infertilidad, por lo que los varones en edad fértil deben ser aconsejados con respecto a este tema antes de tomar la medicación.

Los antagonistas selectivos del receptor ET-A, ambrisentan y sitaxsentan, de momento solo se han estudiado en hipertensión pulmonar.

Inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa
Recientemente se han demostrado efectos beneficiosos con el uso de inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa[73].

Sildenafilo
La administración de sildenafilo 50 mg/día[74] ha demostrado su utilidad en la disminución de frecuencia de episodios de vasoespasmo y en la curación de úlceras digitales en pacientes que han fracasado a calcioantagonistas y pentoxifilina. El sildenafilo[75] en dosis de 50 mg/12 h durante 4 semanas comparado con placebo disminuyó la intensidad y la duración de los ataques de FR resistente a vasodilatadores. Otros estudios[76] han confirmado la eficacia de este medicamento en dosis de 12,5-100 mg en dosis única o fraccionada.

Otros
Aunque con menos información disponible, el tadanafilo y vardenafilo, podrían tener efectos similares[77]. Tadanafilo parece ser una opción terapéutica útil en el tratamiento de pacientes con FR con falta de respuesta a sildenafilo[78]. Ha sido comparado con pentoxifilina en el tratamiento del FR asociado a enfermedades autoinmunes[79]. Después de 4 semanas de tratamiento con tadanafilo se observó una disminución en la frecuencia de los episodios(59%) comparado con pentoxifilina(36%). Sin embargo, no parece que incremente el flujo sanguíneo digital basal (medido por laser doppler) o en respuesta al calor, ni atenúa la vasoconstricción inducida por el frío[80].

Otros tratamientos
Otros tratamientos que clásicamente se han utilizado para el FR secundario a ES como prazosin[81] y ketanserin[82] han mostrado un beneficio muy leve y una incidencia importante de efectos adversos, por lo que no se recomiendan actualmente para el tratamiento de esta patología.

Otras terapias
Otras modalidades terapéuticas, tales como la toxina botulínica[83], la estimulación espinal[84] y la terapia láser de escasa energía[85], se han utilizado por sus efectos vasodilatadores, con resultados variables. La cirugía[86] está indicada en pacientes

con isquemia digital grave, en especial cuando se asocia a úlceras y el tratamiento farmacológico ha fracasado. La simpatectomía de la arteria digital palmar[87] ofrece buenos resultados a largo plazo, con poca morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raynaud M. On local asphyxia and Symmetrical Gangrene of the extremities. Translated by T. Barlow. London: The Syndenham Society 1888, p.99.
2. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:123-8.
3. Roman Ivorra JA, Gonzalvez Perales JL, Fernandez Carballido C, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the east of Spain. Vas Med 1997; 2(4):296-301.
4. Riera G, Vilardell M, Vacque J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raymaud's phenomenon in a healthy Spanish population. J Rheumatol. 1993;20:66-9.
5. Fraenkel L, Zhang YQ, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, et al. Different factors influence the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. Arthritis Rheum. 1999;42:306-10.
6. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. Occup Environ Med. 2000;57:448-52.
7. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet. 2003;357:2042-8.
8. Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. J Clin Epidemiol. 1999;52:321-8.
9. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. Arthritis Rheum. 1996;39:1189-91.
10. Susol E, MacGregor AJ, Barret JH, Wilson H, Black C, Welsh K, et A two-stage genome Wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum. 2000;43:1641-6.
11. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson C, Evans SR, Wilson PW, Felson DT. The association of estrogen replacement therapy and Raynaud's phenomenon in postmenopausal women. Ann Intern Med. 1998;129:208-11.
12. Allen EV. Brown GE. Raynaud´s disease: a critical review of minor requisites for diagnosis. Am. Med Sci 1932; 183: 187-200.
13. Olsen N, Nielsen SL. Prevalence of Primary Raynaud Phenomenon in young females. Scand J Clin Lab Invest 1978; 37: 761-764.
14. Harper FE, Maricg H.R. Turner RE, Lidman RW, Leroy EC. A prospective study of Raynaud´s phenomenon and early connective tissue disease. a five year report. Am J Med 1982; 72: 883-888.
15. Petty RG, Pearson J.D. Entothellium the axis of vascular health and disease. J.R. Cool Phisicians 1989; 23: 23-101.
16. Kahaleh M.B. The role of vascular endothelium in the parthogenesis of connective tissue disease. Endothelial injury, activation, participation and response. Clin Exp Rheumatol 1990; 8: 595-601.
17. Ehrerreich H, Anderson R, Fox CH, Rieckmann P, Hoffman GA, Travis WD, Coligan JE, Kehrli JH, Fanci AS. Endothelins, peptide with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. J. Exp Med 1990; 172: 1741-1748.
18. Levin ER. Endothelins. New Engl J. Med 1995; 333: 356-363.
19. Sollberg S, Peltone J, Oitto J, Jimenez SA. Elevated expression of B1 and B2 integrins, intercellular adhesion molecule and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. Arthritis Rheum 1992; 35: 290-298.
20. Kubes P. Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. Am J Physiol 1992; 262: H 611- H 615.
21. Yu S-M, Hung L-M, Linch-Ch. CGMP- elevating agent suppress proliferation of vascular smooth muscle cells by inhibiting the activation of signaling pathway. Circulation 1997; 95:1269-1277
22. Kallenberg C, Wouda A, Han WT. The sistemic involvement and immunologic findings in patients presenting with Raynaud´s Phenomenon. Am J Med 1980; 69:675-680.
23. Kakosy T, Nemeth L, Kiss G, Martin J, Laszloffy M. Handarm. Vibration syndrome in foundry workers. Orv Hetil 2003;144:2129-35.
24. Swinton NW Jr, Hall RJ, Baugh JH, Blake HA. Unilateral Raynaud's phenomenon caused by cervical-first rib anomalies. Am J Med 1970;48:404-7.
25. De Angelis R, Silveri F, Bugatti L, Filosa G. Raynaud's phenomenon after combined adjuvant chemotherapy for breast cancer. Chemotherapy 2003;49:267-8.
26. Franssen C, Wollersheim H, De Haan A, Thien T. The influence of different beta- blocking drugs on the peripheral circulation in Raynaud's phenomenon and in hypertension. J Clin Pharmacol 1992;32:652-9.
27. García-Patos Briones V, Fonollosa Plá V. Utilidad de la capilaroscopia del lecho ungueal . Jano. 2001;60:64-8.
28. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capilaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. Rev Esp Reumatol. 2004;31:514-20
29. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening

and diagnosis of Raynaud's phenomenon. Angiology 1994; 45: 37-42.
30. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Naifold capillary microscopy as a diagnostic tool and in follow up examination. Arthritis Rheum 1982; 25: 597-598.
31. Marquet Palomer R, Vilardell Tarrés M. Capilaroscopia. Med Clin (Barc) 1986; 86: 380-382.
32. Jouanny P, Schmidt C, Feldmann L, Schmidt J. Capillaroscopie périunguéale: intérêt dans le diagnostic des maladies systémiques. Presse Med 1993; 22: 1256-1260.
33. Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo V. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy spanish population. J Rheumatol 1993; 20: 66-69.
34. Maricq Hr, Weinberger AB, Leroy EC. Early detection of scleroderma spectrum disorders by in vivo capillary microscopy. J Rheumatol 1982; 9: 289-291.
35. Weiner E, Hildebrant S, Senecal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F et al. Pronostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. Arthritis Rheum 1991; 34: 68-77.
36. Knobel H, Vilardell M, Marquet R, Ordi J. La capilaroscopia del lecho ungueal en el fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia. Med Clin (Barc) 1987; 89: 533-536.
37. Maricq Hr, Leroy EC, D'Angelo WA. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. Arthritis rheum 1980; 23: 183-189.
38. Maricq HR. Widelfield capillary microscopy. Artritis Rheum 1981; 24:1159-1165.
39. Schmidt KU, Mesing H. Are naifold capillary changes indicators of organ involment in progressive systemic sclerosis? Dermetologica 1988; 176: 12-18.
40. Marquet Palomer R, Villardel Tarrés M. Capilaroscopia. Med Clin (Barc) 1986; 86: 380-382.
41. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. Arthritis Rheum 1981; 24:885-891.
42. Lee P, Leung FYK, Alderdice C, Amstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue disease: a semiquantitative assessment. J. Reumatol 1983; 10:930-935.
43. Ganczarcyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 1988; 31: 116-119.
44. Spencer-Green G, Crove WE, Levinson JE. Nailfold capillary abnormalities and clinical outcome in childhood dermatomyositis. Arthritis Rheum 1982; 25: 954-958.
45. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Naifold capillary microscopy as a diagnostic tool and in follow up examination. Arthritis Rheum 1982; 25: 597-598.
46. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed conective tissue disease. Arthritis Rheum 1986; 29: 189-195.
47. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1995; 4: 142-144.
48. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2004;43:719-26.
49. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic sclerosis. Z Rheumatol. 2004 Dec;63(6):457-62. Review.
50. Murray AK, Herrick AL, King TA. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2004 Oct;43(10):1210-8.
51. García-Carrasco M et al. El tratamiento del fenómeno de Raynaud. Rev Esp Reumatol 2000; 27: 322-7.
52. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach. Drugs. 2007;67(4):517-25. Review.
53. Block J A et al. Raynaud's phenomenon. Lancet 2001; 357(9273): 2042-8.
54. Distler M, Distler J, Ciurea A, Kyburz D, Müller-Ladner U, Reich K, Distler O. Evidence-based therapy of Raynaud´s syndrome. Z Rheumatol. 2006 Jul;65(4):285-9.
55. Wigley FM et al. Comparison of sustained release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon: results from a randomized clinical trialwith 1-year follow-up. Arch Intern Med 2000; 160(8): 1101-8.
56. Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium-channel antagonist in Raynaud's phenomenon. Curr Opin Rheumatol. 1998 Nov;10(6):584-8.
57. Teh LS, Maninng J, Moore T. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. Br J Rheumatol. 1995;34:636-41.
58. Janini SD, Scott DJ, Coppock JS. Enalapril in Raynaud's phenomenon. J Clin Pharm Ther. 1988;13:145-50.
59. Challenor VF, Waller DG, Hayward RA. Subjective and objective assessment of enalapril in primary Raynaud's phenomenon. Br J Clin Pharmacol. 1991;31:477-80.
60. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallelgroup, controlled trial. Arthritis Rheum 1999; 42: 2646-2655.
61. Mohrland JS, Porter JM, Smith EA, Belch J, Simms MH. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. Ann Rheum Dis. 1985 November; 44(11): 754-760.

62. Kahan A, Weber S, Amor B, Menkes CJ. Epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. Lancet. 1983 Mar 5;1(8323):538.
63. Belch JJ, Newman P, Drury JK, McKenzie F, Capell H, Leiberman P, Forbes CD, Prentice CR. Intermittent epoprostenol (prostacyclin) infusion in patients with Raynaud's syndrome. A double-blind controlled trial. Lancet. 1983 Feb 12;1(8320):313-5.
64. Kingma K, Wollersheim H, Thien T. Double-blind, placebo-controlled study of intravenous prostacyclin on hemodynamics in severe Raynaud's phenomenon: the acute vasodilatory effect is not sustained. J Cardiovasc Pharmacol. 1995 Sep;26(3):388-93.
65. Torley H, Madhok R, Capell H, Broker R, Maddison P, Black C, Englert H, Dormandy JA, Watson H. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue disease. Ann Rheum Dis 1991;50:800-4.
66. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. BMJ 1989; 298: 561-564.
67. Black CM, Halkier-Sorensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, Banga JD, Watson HR. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. Br J Rheumatol. 1998 Sep;37(9):952-60.
68. Wigley FM, Korn JN, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Arthritis Rheum 1998; 41: 670-677.
69. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. J Rheumatol. 1999 Oct;26(10):2173-8.
70. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2)
71. Chung L, Fiorentino D. A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54(5):880-2.
72. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum. 2004;50:3985-93.
73. Caglayan E, Huntgeburth M, Karasch T, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel herapeutic option in Raynaud's disease. Arch Intern Med 2006;166:231-3.
74. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. J Rheumatol 2005;32:2440-2.
75. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatadory therapy. Circulation. 2005 Nov 8;112(19):2980-5.
76. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. Ann Rheum Dis.2005;64:1387.
77. Levien TL. Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon. Ann Pharmacother. 2006 Jul- Aug;40(7-8):1388-93. Review.
78. Baumhaekel M, Scheffler P, Boehm M. Use of tadalafil in a patient with a secondary Raynaud's phenomenon not responding to sildenafil. Microvasc Res. 2005 May;69(3):178-9.
79. Carlino G. Treatment of Raynaud's phenomenon with tadalafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor (abstract). Ann Rheum Dis 2005;64(suppl 3):258.
80. Friedman EA, Harris PA, Wood AJ, Stein CM, Kurnik D. The effects of tadalafil on cold-induced vasoconstriction in patients with Raynaud's phenomenon. Clin Pharmacol Ther. 2007 Apr;81(4):503-9.
81. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000956. Review.
82. Pope J, Fenlon D, Thompson, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis [Review]. Cochrane Database Syst Rev 2000; (1): CD000956. Review.
83. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon:a pilot study. Eur J Clin Invest. 2003;34:312-3.
84. Sibell DM, Colantonio AJ, Stacey BR. Successful use of spinal cord stimulation in the treatment of severe Raynaud's disease of the hands. Anesthesiology. 2005;102;225-7.
85. Hirschal M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M. Low level lasser therapy in primary Raynaud's phenomenon: results of a placebocontrolled, double-blind intervention study. J Rheumatol. 2004;31:2408-12.
86. Tomaino MM, Goitz RJ, Medger TA. Surgery for ischemic pain and Raynaud's phenomenon in scleroderma: a description of treatment protocol and evaluation of results. Microsurgery. 2001;21:75-9.
87. McCall TE, Petersen DP, Wong LB. The use of digital artery sympathectomy as a salvage procedure for severe ischemia of Raynaud's disease and phenomenon. J Hand Surg. 1999;24:173-7.

SECCIÓN D
ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: VASCULITIS

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

A. Carro Martinez, A.J. Lozano Sáez.
Sección de Reumatología. Hospital de La Plana. Villarreal. Castellón.

CONCEPTO

La Arteritis de Células Gigantes (ACG) y la Polimialgia Reumática (PMR) son procesos relacionados que afectan a subgrupos de pacientes similares desde el punto de vista epidemiológico y, muchas veces, aparecen juntas en el mismo individuo.

La ACG es la forma más común de vasculitis sistémica en los adultos, especialmente en personas de edad avanzada. Se caracteriza por una afectación de vasos de calibre grande y mediano, sobre todo las arterias temporales. Las manifestaciones clínicas más comunes son los síntomas constitucionales (cansancio, anorexia, pérdida de peso, malestar general y fiebre), cefalea, alteraciones de las arterias temporales, anomalías visuales, claudicación mandibular y PMR.

La primera descripción la realizó Hutchinson en 1890. Posteriormente, en 1932, Horton, Magath y Brown, en la Clínica Mayo, describieron dos pacientes con la enfermedad y reconocieron desde el punto de vista histológico la arteritis de los vasos craneales y la afectación sistémica de la misma. En 1946, Wagener enfatizó la aparición de ceguera como complicación de la enfermedad y, de nuevo, fue en la Clínica Mayo, en 1950 donde Shick, Baggenstoss y Polley observaron por primera vez la eficacia de los corticoides en el tratamiento. Estos mismos autores, en 1957, describieron en JAMA una serie de 55 casos observando el efecto preventivo del tratamiento corticoideo sobre la ceguera.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad de comienzo de ambas enfermedades es de aproximadamente 70-75 años, con un rango que va desde los 50 hasta más de 90 años. Excepcionalmente, se han descrito casos de PMR en pacientes más jóvenes. Las mujeres se afectan más frecuentemente que los varones (proporción 3:2) y predomina en personas de origen caucásico. En un estudio realizado en USA, las personas de raza negra tenían una incidencia de la enfermedad 7 veces inferior a los de raza blanca.

La incidencia de ACG por cada 100.000 habitantes mayores de 50 años, ha sido estimada en España[1] e Israel en 10 casos nuevos por año, en Italia 7 casos anuales, mientras que en países del norte de Europa, como Noruega, Finlandia, Suecia o Dinamarca, la incidencia oscila entre 20 y 32 casos nuevos cada año. Además, se ha descrito en muchas zonas geográficas un incremento progresivo de la incidencia de ACG en las últimas décadas.

Por otra parte, se han observado picos de incidencia cada 5 a 7 años, sobre todo en los meses de invierno y otoño, así como un predominio en zonas urbanas. Ello, unido a la detección de ADN del Parvovirus B 19 en muestras provenientes de biopsia de arteria temporal, así como a la presencia de anticuerpos IgM contra el virus parainfluenza tipo I y a la observación de algunos picos de incidencia de la enfermedad coincidiendo con epidemias de Parvovirus B 19, Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae, hace pensar en una posible etiología infecciosa de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la enfermedad es desconocida. Se han descrito variaciones raciales y geográficas en la incidencia, agregación familiar, relación con ciertos antígenos del sistema HLA, predominio estacional y picos de incidencia cíclicos cada varios años. Todo ello ha inducido a proponer la etiología infecciosa o de otro factor ambiental desconocido, así como la influencia genética, como elementos cruciales en la etiopatogenia de la enfermedad, pero los datos no son concluyentes. Ciertos polimorfismos genéticos también se han asociado con la predisposición a sufrir la ACG y a presentar determinadas manifestaciones clínicas. Asimismo, se han descrito algunas alteraciones neuroendocrinas y un posible mecanismo protector del embarazo para el desarrollo futuro de la enfermedad, pero tampoco se conoce su verdadero significa-

do. Incluso se ha llegado a sugerir el efecto de la radiación solar sobre las arterias craneales superficiales como origen del cuadro, pero una vez más los datos no son convincentes.

Diferentes estudios sugieren que la ACG no es una sola enfermedad, sino que comprende una serie de subgrupos clínicos, relacionados con la expresión de diferentes citocinas inflamatorias[2]. Los pacientes que presentan niveles altos, circulantes y tisulares, de IL-6 tienen más probabilidad de sufrir manifestaciones inflamatorias, como fiebre y síntomas generales, con menor riesgo de pérdida visual y complicaciones isquémicas, quizá por favorecer dicha citocina los mecanismos de angiogénesis[3]; por el contrario los pacientes con niveles más altos de IFN-gamma tienen mayor tendencia a la ceguera y afectación de las arterias de gran calibre.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La ACG se caracteriza por una infiltración arterial transmural de células inflamatorias con hiperplasia de la íntima y oclusión luminar, siendo la isquemia tisular una consecuencia directa de ésta. Inicialmente, la infiltración linfocitaria se limita a la región de la lámina elástica interna o adventicia. Por este motivo, la fragmentación de la elástica interna es un signo característico en algunos momentos evolutivos de la enfermedad. A veces, sólo están afectados los "vasa vasorum "

Más tardíamente participan todas las capas, pudiendo verse granulomas que contienen células gigantes, histiocitos y eosinófilos, sin embargo, los polimorfonucleares son más raros. Las células gigantes sólo se observan en la mitad de las muestras examinadas, por tanto, su presencia no resulta necesaria para el diagnóstico si los demás hallazgos histopatológicos son compatibles. La inflamación suele afectar a las arterias de un modo segmentario ("lesiones parcheadas"). Los leucocitos infiltrantes expresan un exceso de enzimas proteolíticas (gelatinasas: MMP2 y MMP9) que participan en el proceso inflamatorio y destructivo de la pared del vaso arterial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo suele ser insidioso, evolucionando típicamente a lo largo de semanas o meses, aunque una tercera parte de los pacientes presenta un debut agudo. Las manifestaciones más comunes de la ACG consisten en síntomas

Figura 1. ***Engrosamiento de la arteria temporal en paciente con arteritis de células gigantes.***

constitucionales, cefalea, anomalías visuales, claudicación mandibular y PMR. Casi todos los pacientes presentan uno o más síntomas como cansancio, anorexia, pérdida de peso, malestar general y fiebre.

Cefalea

La cefalea la padecen tres cuartas partes de los pacientes, es de intensidad moderada, descrita como dolor perforante y localizada en la zona temporal, aunque puede referirse a cualquier zona de la cabeza, incluso al occipucio, por afectación de las arterias occipitales. En los pacientes no tratados, la cefalea puede llegar a ceder a lo largo de semanas, aunque persista la actividad de la enfermedad. En el 30% de los casos la exploración física no muestra anomalías en las arterias temporales; sin embargo en el 70% restante es habitual hallar engrosamiento (figura 1), endurecimiento, nódulos, hipersensibilidad o pérdida de pulsación en las mismas. Se ha descrito también hipersensibilidad en el cuero cabelludo que aumenta al cepillarse el pelo e incluso dolor a la palpación de las arterias carótidas. Todos estos hallazgos son muy sugestivos de la vasculitis craneal propia de la ACG.

Síntomas visuales

Son comunes también síntomas visuales como pérdida de visión y diplopía. La pérdida de visión (20%) tiende a afectar a un ojo en la mayoría de los casos, aunque pueden verse afectados ambos ojos, simultánea o sucesivamente, y de forma total o parcial. La duración puede ser permanente o transitoria. La pérdida visual con duración superior a varias horas habitualmente no se recupera y suele deberse a una oclusión de la arteria ciliar posterior (rama de la oftálmica) que irriga la papila óptica, produciendo una neuropatía óptica isquémica anterior. El examen del fondo de ojo traduce en estos casos palidez de la papila, exudado y hemorragias, ocurriendo de forma más tardía una atrofia de la papila.

La neuritis óptica isquémica puede recidivar hasta en un 10% de los casos, pasados varios meses desde el inicio del tratamiento y, los nuevos brotes, son difíciles o imposibles de prever. La exploración oftalmológica suele ser normal en aquellos pacientes sin síntomas visuales. Con menor frecuencia, la pérdida visual se debe a una oclusión de la arteria central de la retina o a neuropatía óptica isquémica posterior. Habitualmente la ceguera no se presenta como síntoma inicial, sino que sigue a otras manifestaciones después de semanas o meses.

La diplopía aparece en el 10% de los casos, es causada por la isquemia de los nervios motores oculares y suele resolverse con el tratamiento. Puede ser un síntoma premonitorio de ceguera, de ahí la importancia de su tratamiento precoz.

La afectación dolorosa del tercer par se ha descrito como un dato característico de la enfermedad, pero puede obedecer también a otras causas. La pupila normalmente está respetada[4]. Rara vez la pérdida visual es debida a isquemia de la corteza cerebral occipital. La edad avanzada, la hipertensión arterial, el edema del disco óptico y la elevación de PCR parecen ser factores de mal pronóstico desde el punto de vista oftalmológico[5].

Síntomas mandibulares

La isquemia también puede afectar a los músculos de la deglución y masticación. La claudicación de los maseteros ocurre en el 40% de los casos, se origina con la masticación prolongada y puede ser más intensa en un lado que en el otro[6]. Cuando el estrechamiento arterial es muy marcado se puede producir gangrena del cuero cabelludo o de la lengua.

Otras Manifestaciones

Alrededor de un 40% de los pacientes debutan con manifestaciones consideradas atípicas (Tabla 1). Así, la fiebre puede manifestarse como una febrícula (40%) o puede ser alta, con picos de hasta 39,5ºC (15%). En ocasiones, la enfermedad se descubre en el contexto del estudio de una fiebre de origen desconocido (FOD)[7]. Los pacientes pueden experimentar escalofríos intensos y sudoración profusa. El recuento de leucocitos suele ser normal o casi normal, al menos antes de iniciar el tratamiento con prednisona. Los pacientes que cursan con fiebre suelen tener una enfermedad con mayor respuesta inflamatoria (reactantes de fase aguda muy elevados, anemia y aumento de fosfatasa alcalina), pero con menos complicaciones isquémicas.

Un 10% de los pacientes presentan síntomas respiratorios como tos, con y sin expectoración, faringitis y ronquera.

Las neuropatías periféricas de la ACG comprenden mononeuropatías y polineuropatías, tanto de las extremidades superiores como de

Tabla 1: ***Manifestaciones atípicas de la arteritis de células gigantes (ACG)***

- Fiebre de origen desconocido.
- Síntomas respiratorios (especialmente tos).
- Manifestaciones ORL.
  Glositis, glosodinia e infarto lingual, dolor faríngeo, sordera, necrosis del cuero cabelludo.
- Enfermedad de otras arterias grandes y medianas.
  Aneurisma Aórtico, disección aórtica, claudicación de miembros superiores e inferiores, isquemia mesentérica, hipertensión vasculorrenal, infarto renal, fenómeno de Raynaud.
- Manifestaciones neurológicas.
  Neuropatía periférica, accidentes isquémicos transitorios (TIA) o ictus, demencia, delirium, psicosis, alucinaciones visuales, depresión.
- Manifestaciones cardíacas.
  Infarto de miocardio, pericarditis, taponamiento pericárdico.
- Lesiones pseudotumorales vasculíticas.
  Masa mamaria, ovárica o uterina, bocio multinodular.
- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Anemia hemolítica microangiopática.

las inferiores. Se dispone de poca documentación anatomopatológica de las mismas, aunque parece deberse a una afectación de las arterias nutricias. La ACG tiene una tendencia casi única a producir lesión de la raíz nerviosa de C5 y del plexo braquial, lo que origina pérdida de la abducción del hombro[8]. Las mononeuropatías con afectación de manos y pies, tan típicas de la poliarteritis y de otras vasculitis son menos frecuentes en esta enfermedad.

Complicaciones vasculares como los aneurismas disecantes de la aorta torácica son de aparición tardía y de pronóstico muy grave. Los aneurismas torácicos son dos veces más probables en la ACG que el cáncer de pulmón en los fumadores[9]. El síndrome del arco aórtico suele manifestarse por claudicación de los miembros superiores. La claudicación vascular bilateral de los miembros inferiores, de inicio reciente y de evolución muy rápida, puede aparecer en algunos pacientes sin síntomas craneales. El diagnóstico y tratamiento médico precoz en estos casos es fundamental, para tratar de evitar la cirugía. Las características angiográficas sugestivas de ACG consisten en estenosis arteriales de paredes lisas, alternando con áreas de calibre normal o aumentado, en ausencia de ulceraciones o placas irregulares.

Ocasionalmente, pueden observarse pacientes con síntomas craneales y biopsia típica de arteritis de la temporal, junto con síntomas sistémicos propios de otras vasculitis necrotizantes sistémicas, tales como la panarteritis nodosa clásica, poliangeítis microscópica, la enfermedad de Wegener o el síndrome de Churg-Strauss.

Polimialgia Reumática

Las manifestaciones sistémicas como malestar general, cansancio, anorexia, febrícula, pérdida de peso y depresión se producen en más de la mitad de los pacientes, pudiendo evolucionar durante meses antes de establecer el diagnóstico. Es raro encontrar fiebre alta a no ser que coexista una ACG en el mismo paciente.

Las molestias dolorosas se centran en las regiones proximales de los miembros (cintura escapular y pelviana), cuello, musculatura axial e inserciones tendinosas. Generalmente, comienzan en la cintura escapular. La rigidez matutina, mayor de una hora de duración, y la incapacidad funcional intensa, recuerdan las de la artritis reumatoide. El dolor nocturno es común y el movimiento durante el sueño despierta al paciente. La exploración cuidadosa puede revelar sinovitis transitoria de rodillas, muñecas y articulaciones esternoclaviculares. La sinovitis y la bursitis han sido documentadas mediante biopsia, análisis del líquido sinovial, gammagrafía ósea, ecografía y resonancia magnética[10, 11].

Existen numerosos indicios de la relación entre la PMR y la ACG; ambas deben ser consideradas manifestaciones patológicas de un proceso común. La relación con la edad, etnia, región geográfica, alelos de la clase II y producción de citocinas inflamatorias son las mismas en ambos procesos. Entre el 30-50% de los pacientes con ACG desarrollan PMR y entre el 10-15% de los pacientes que sólo parecen tener PMR presentan resultados positivos en la biopsia de arteria temporal. Los pacientes que presentan durante varios meses PMR de forma aislada y, con posterioridad manifiestan síntomas craneales que permiten hacer el diagnóstico de ACG, basado en una biopsia de arteria temporal positiva, pueden sufrir alteraciones de tipo isquémico hasta en el 27% de los casos. Por lo tanto, la presentación inicial como PMR no es garantía de benignidad[12].

LABORATORIO

Con la excepción de los hallazgos en la biopsia arterial, las pruebas de laboratorio proporcionan resultados similares en la PMR y la ACG[13].

La anemia normocítica, generalmente de intensidad leve o moderada (44%), tiene su origen en el proceso inflamatorio crónico. Los leucocitos suelen estar dentro del rango normal. La VSG es mayor de 50 mm/h en el 83% de los casos y mayor de 100 mm / h en el 39%.

La presencia de VSG o PCR normales no excluye la ACG, sobre todo en pacientes con síntomas y signos clásicos, o en pacientes que han recibido ya tratamiento con corticoides. En cualquier caso, la normalidad de ambas pruebas sólo se da en el 1% de los pacientes; la PCR es normal en el 3% y la VSG en el 15% de los casos. En algunos estudios, los pacientes con VSG ligeramente elevada (por debajo de 50 mm/h), no difieren clínicamente de los que tienen cifras más altas.

Es frecuente el aumento de las cifras de plaquetas y anomalías inespecíficas de las proteínas plasmáticas (disminución de la albúmina, aumento de alfa 2 globulinas, fibrinógeno, gammaglobulinas y Factor VIII -Von Willebrand-).

Los niveles de complemento son normales o ligeramente elevados, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide negativos, los anticuerpos anticardiolipina pueden ser positivos en un 20% de los pacientes y las pruebas de función hepática normales o con anomalías leves en el 30% de los casos (aumento de fosfatasas alcalinas y de la aspartato aminotransferasa). El tiempo de protombina puede estar alargado y la CPK y otras enzimas musculares son normales. Las pruebas de función renal y el sedimento urinario también son normales. La presencia de cilindros eritrocitarios, cuando se observa, no guarda relación con la afectación clínica de arterias grandes.

El análisis del líquido sinovial muestra un aumento de leucocitos (valor medio 2.900/mm^3, límites entre 300 y 20.000, el 40%-50% polimorfonucleares). Asimismo, se observa un aumento de citocinas inflamatorias (IL-6 e INF-gamma) paralelo a la actividad de la enfermedad.

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La biopsia hepática suele ser normal, aunque puede observarse una hepatitis granulomatosa. La electromiografía habitualmente es normal. La biopsia muscular es también normal, pero puede mostrar una atrofia leve de fibras musculares secundaria a la falta de uso[10]. La biopsia sinovial ha mostrado en ocasiones una sinovitis linfocítica[11]. Ninguna de estas pruebas son habitualmente necesarias.

La ecografía Doppler en color de las arterias temporales y occipitales resulta una técnica útil para detectar el edema inflamatorio característico de la pared de la arteria "signo del halo"; pudiendo ser evidente hasta 16 días después de haber comenzado el tratamiento con glucocorticoides. Consiste en la presencia de un halo oscuro alrededor de la luz de la arteria (sensibilidad 69% y especificidad 82%)[14]. Además, esta técnica puede servir para localizar la zona arterial a biopsiar y para conocer la presencia de arteritis de los grandes vasos a través de la exploración de las arterias subclavia y axilar. En manos experimentadas se llega a objetivar la afectación inflamatoria de las arterias vertebrales, en su porción extradural, en pacientes con cuadro clínico de isquemia vertebrobasilar debido a la ACG.

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) resulta prometedora para evaluar la actividad de la ACG, así como para conocer la extensión de la afectación arterial[15]. Muestra un aumento de actividad en las arterias subclavias, en los grandes vasos torácicos y abdominales, sobre todo en la aorta, y en las femorales. Su sensibilidad para detectar la enfermedad vascular activa sobrepasa el 80%. En casos de PMR también muestra incremento de actividad en la zona de los hombros.

La RM de alta resolución también ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para detectar la alteración de los vasos arteriales extracraneales superficiales, sobre todo arterias temporales y occipitales. En algunos protocolos de estudio también se contempla la exploración tridimensional de los vasos del cuello e intratorácicos. La técnica permite visualizar el engrosamiento de la pared arterial y la luz vascular.

DIAGNÓSTICO

Polimialgia Reumática

El diagnóstico de la PMR es clínico y se basa en la presencia de los signos y síntomas descritos anteriormente[16, 17] (Tabla 2).

Arteritis de células gigantes

Los criterios de clasificación de la ACG han quedado bien establecidos por el Colegio Americano de

Tabla 2: ***Criterios diagnósticos para la polimialgia reumatica (PMR)***

Criterios de Chuang y colaboradores (1982)
- Edad igual o superior a 50 años.
- Molestias dolorosas y rigidez bilateral durante 1 mes o más, con afectación de dos de las áreas siguientes: cuello o torso, hombros o regiones proximales de los brazos y caderas o superficies proximales de los muslos.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) superior a 40 mm/h.
- Exclusión de todos los demás diagnósticos, excepto arteritis de células gigantes (ACG).

Criterios de Healey (1984)
- Dolor persistente durante al menos 1 mes y afectación de dos de las áreas siguientes: cuello, hombros y cintura pélvica.
- Rigidez matutina con duración superior a una hora.
- Respuesta rápida a la prednisona (20 mg/ día o menos).
- Ausencia de otras enfermedades capaces de causar síntomas musculoesqueléticos.
- Edad superior a 50 años.
- VSG superior a 40 mm/h.

Nota: Con cada conjunto de criterios, deben existir todas las anomalías citadas para establecer el diagnóstico de PMR.

Tabla 3: ***Criterios para la clasificación de la arteritis de células gigantes (ACR, 1990)***

Edad mayor de 50 años: Los signos y síntomas comienzan a los 50 años o más.
Cefalea brusca: Cefalea de nueva aparición o distinta a la existente.
Anomalías arteria temporal: Hipersensibilidad a la palpación, disminución del pulso sin relación con arteriosclerosis de las arterias cervicales.
VSG Aumentada: VSG > 50 mm/h según método Westergren.
Biopsia arterial temporal anormal: Vasculitis con mononucleares o granulomas de células gigantes multinucleadas.

Nota: Se dice que un paciente con vasculitis tiene arteritis de células gigantes, si cumple al menos tres de estos cinco criterios. La presencia de tres o más criterios tiene una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%

Reumatología (ACR) y se muestran en la Tabla 3. La presencia de 3 o más criterios ofrece una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2% para distinguirla de otras vasculitis[18], pero no para hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades no vasculíticas.

Rasgos clínicos que se asocian a biopsia de arteria temporal positiva en pacientes con sospecha de ACG[19-20]

1) Claudicación mandibular: RR 4.2 (2.8 - 6.2).
2) Diplopía y otras alteraciones visuales: RR 3.4 (1.3 - 8.6).
3) Cambios en la arteria temporal:
   - Arteria temporal arrosariada: RR 4.6 (1.1-18.4).
   - Arteria temporal prominente: RR 4.3 (2.1-8.9).
   - Arteria temporal dolorosa: RR 2.6 (1.9 -3.7).
4) Hipersensibilidad en el cuero cabelludo: RR 4.29.
5) Síndrome constitucional: RR 6.1.

Rasgos clinicos que se asocian a biopsia de arteria temporal negativa[19]

1) Ausencia de anormalías en la arteria temporal, RR 0,53 (0,38-0,75).
2) VSG normal, RR 0,2 (0,08- 0,52).

¿Es preciso realizar una biopsia de arteria temporal?

La biopsia de arteria temporal se considera la prueba fundamental para el diagnóstico de la ACG y proporciona una información pronóstica. Su sensibilidad diagnóstica en el contexto clínico adecuado se ha cifrado en el 87%[20].

El tamaño de la muestra debe ser como mínimo de 1 centímetro de longitud y, de modo ideal, de 2 centímetros o más. En general, no se precisan muestras de la arteria temporal contralateral a no ser que la muestra obtenida sea subóptima. Existe controversia sobre la necesidad de examinar la muestra a múltiples niveles, pero suele hacerse dado que las lesiones son segmentarias.

La realización de una biopsia de arteria temporal es deseable en todos los casos, de forma precoz. Preferiblemente, en la primera semana de haber iniciado los corticoides, aunque existen publicaciones que indican que la biopsia temporal puede ser positiva tras 14 - 28 días de iniciar el tratamiento[21]. Con una adecuada valoración clínica se puede disminuir notablemente la realización de biopsias que darán un resultado negativo[22]. Incluso hay autores que sugieren que en aquellos pacientes que cumplen al menos tres criterios

de la ACR para la clasificación de ACG, se podría evitar la biopsia, aunque esta es una opinión muy controvertida[23], ya que la utilidad diagnóstica de dichos criterios sólo está demostrada en el contexto de sujetos con vasculitis conocida[24].

Los pacientes con ACG probada en la biopsia suelen sufrir una enfermedad más grave que aquellos cuya biopsia resulta negativa[25]. La biopsia positiva se correlaciona con la presencia de claudicación mandibular, pérdida de visión, síntomas constitucionales y anomalías en la exploración física de la arteria temporal[26], mientras que la negatividad de la misma se ha asociado con la presencia de cefalea, PMR y elevación moderada de reactantes inflamatorios, así como con la ausencia de claudicación mandibular, alteraciones de las arterias temporales y síndrome constitucional. La severidad de la hiperplasia de la íntima se asocia con un aumento de complicaciones neurológicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un gran número de trastornos pueden imitar a la ACG. Existen muchas causas de pérdida visual monocular además de las vasculitis, entre ellas la enfermedad tromboembólica inducida por la arteriosclerosis[4]. Estos pacientes no tienen otros síntomas ni signos relacionados con la ACG. El examen oftalmológico descubre placas de Hollen Horst en los casos causados por émbolos de colesterol. La papila óptica suele ser pequeña, mientras que la presencia de una papila normal o grande en un paciente con pérdida visual sugiere una ACG mientras no se demuestre lo contrario. Las causas más frecuentes de neuropatía óptica isquémica posterior son la arteriosclerosis y las postoperatorias, seguidas de lejos por la ACG.

El diagnóstico diferencial de la oftalmoplejía dolorosa incluye la ACG, las neoplasias cerebrales, metástasis, aneurismas, disección de la carótida, fístula carótido-cavernosa, pseudotumor orbitario, sarcoidosis, síndrome de Tolosa-Hunt, infecciones fúngicas y por micobacterias, infartos microvasculares en personas diabéticas y la migraña oftalmopléjica. El estudio mediante RM de alta resolución permite observar el recorrido completo del nervio y de los músculos afectos.

Los síntomas generales como anemia y aumento de VSG, en una persona mayor, pueden deberse a infecciones ocultas (tuberculosis, endocarditis bacteriana, VIH) o neoplasias malignas (en particular linfoma y mieloma múltiple).

La claudicación mandibular puede deberse también a una amiloidosis sistémica o a la Granulomatosis de Wegener. Los depósitos de amiloide en la arteria temporal pueden no visualizarse, a menos que la muestra se tiña de rojo Congo. En la Granulomatosis de Wegener, a diferencia de la ACG, siempre se produce una afectación del aparato respiratorio o los riñones y se asocia con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA).

La arteritis de Takayasu puede afectar, al igual que la ACG, las principales ramas arteriales de la cabeza y cuello, pero se presenta más comúnmente en mujeres jóvenes.

La Poliarteritis nodosa también puede afectar la arteria temporal y debe ser considerada si la biopsia no muestra células gigantes y el paciente presenta otras manifestaciones atípicas para la ACG, como arteritis mesentérica.

Varios trastornos pueden imitar la PMR; entre los más comunes se hallan la artritis reumatoide, la polimiositis, la fibromialgia y el síndrome RS3PE.

La artritis reumatoide puede confundirse con una PMR, principalmente en las fases de inicio de la enfermedad, cuando los pacientes no han desarrollado todavía sinovitis prominente en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies y el factor reumatoide es además negativo.

En la polimiositis los pacientes expresan más debilidad que dolor, el electromiograma es patológico y los enzimas musculares se muestran elevados.

La fibromialgia no suele producir rigidez matutina, existen puntos típicos hipersensibles a la palpación, los reactantes de fase aguda y otras pruebas de laboratorio son normales.

Los pacientes con síndrome RS3PE presentan polisinovitis simétrica aguda de las articulaciones distales y edema que deja fóvea en manos y pies. Tanto este síndrome como la PMR responden a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y a dosis bajas de prednisona[27].

Otras enfermedades que pueden tener cierta similitud son la enfermedad de Parkinson, cuando falta el temblor y la bradicinesia; la estenosis de canal vertebral, que cursa con dolor y rigidez de caderas, pero faltan los síntomas de dolor y rigidez en hombros y cuello,

Tabla 4: ***Medidas para prevenir la osteoporosis inducida por corticoesteroides en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) o polimialgia reumática (PMR)***

- Evitar el tabaco o dejar de fumar.
- Reducir el consumo de alcohol, si es excesivo.
- Realizar ejercicio con soporte de peso (caminar, por ejemplo).
- Suplementar la dieta con calcio (1000 a 1500 mg/día).
- Suplementar la dieta con vitamina D (800 UI/día).
- Medir la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y en la cadera.
- Si la DMO es normal, se recomienda repetirla anualmente.
- Si la DMO no es normal (T-score inferior a -1), se debe administrar un bifosfonato.

que sí se observan en la PMR; el hipotiroidismo y el tratamiento con estatinas también pueden imitar la PMR.

TRATAMIENTO

Arteritis de células gigantes[28]

En casi todos los casos es adecuada una dosis inicial de 40-60 mg diarios de prednisona o equivalente. El fraccionamiento de la dosis durante la primera o las dos primeras semanas puede acelerar la mejoría. Si el paciente no responde pronto, se debe aumentar la dosis hasta 1 mg /kg/día. Más importante que la dosis de esteroides, es iniciar de forma temprana el tratamiento.

Algunos trabajos observacionales emplean esteroides endovenosos en pacientes con síntomas visuales o amaurosis fugaz (250 mg o 1 gramo / día, durante tres días consecutivos), seguido de tratamiento con esteroides orales, para prevenir el deterioro visual. Por desgracia, la pérdida de visión, una vez instaurada, es permanente en la gran mayoría de los casos. En cualquier caso, es fundamental iniciar el tratamiento cuanto antes, ya que si se retrasa más de 24 horas las probabilidades de recuperación visual son muy escasas.

En los pacientes con pérdida visual de un ojo se puede optar por administrar megadosis intravenosas de corticoides o por iniciar el tratamiento con 60-80 mg de prednisona, por vía oral, para intentar prevenir la ceguera del otro ojo. Incluso con el empleo de megadosis intravenosas la agudeza visual se deteriora en un 27% de los pacientes[29]. Un estudio retrospectivo sugiere que el tratamiento inicial intravenoso puede ser superior al oral en cuanto al pronóstico de la agudeza visual[30], sin embargo otros estudios no llegan a la misma conclusión[31]. Un ensayo clínico prospectivo, controlado con placebo y doble ciego, también sugiere que el tratamiento inicial con megadosis de corticoides, aun en ausencia de síntomas visuales, puede ser beneficioso al disminuir las recaídas, producir remisiones más prolongadas y acortar el período de tratamiento[32], pero a pesar de ello su empleo continúa siendo controvertido.

Dada la naturaleza oclusiva de la vasculitis, generalmente no están indicados los anticoagulantes ni trombolíticos, sin embargo, se recomienda la aspirina a dosis de 75 mg / día, si no está contraindicada. Estudios in vitro han demostrado que reduce la secrección de interferón gamma por un mecanismo independiente de la ciclooxigenasa[33]. Un estudio retrospectivo concluye que la antiagregación o la anticoagulación podrían disminuir los eventos isquémicos en los pacientes con ACG[34], pero en la actualidad no puede recomendarse la anticoagulación de una forma generalizada como tratamiento de la enfermedad. El tratamiento esteroideo mejora la función endotelial en pacientes con ACG.

Puesto que todos los pacientes con ACG necesitarán tratamiento corticoideo durante meses, se deben de iniciar pronto las medidas adecuadas para prevenir la osteoporosis, de acuerdo con las normas indicadas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) (tabla 4).

Reducción de esteroides

La dosis inicial efectiva de prednisona se debe mantener hasta que se hayan normalizado todos los síntomas, signos y anomalías de laboratorio, lo que suele requerir entre 2 y 4 semanas. La dosis puede reducirse en 10 mg cada 2 semanas hasta llegar a 20 mg / día, luego reducir en 2,5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg y luego 1 mg cada mes.

La VSG y la proteína C reactiva son los marcadores de laboratorio más útiles. La velocidad de sedimentación sólo es fiable si se mide poco después de extraer la muestra de sangre. En algún momento del programa de reducción, los valores de la VSG pueden aumentar por

encima de lo normal, y se debe entonces interrumpir temporalmente la disminución de la dosis de prednisona. Más adelante, quizás sea necesario reducir la dosificación por pasos más pequeños y más espaciados, por ejemplo manteniendo la prednisona entre 10-20 mg / día durante varios meses, antes de continuar reduciendo dosis. En cualquier caso, para ajustar las dosis de corticoides, además de los reactantes de fase aguda es necesaria una valoración clínica minuciosa de la actividad de la enfermedad.

Recaídas

A pesar de la reducción gradual de la prednisona, más del 50% de los pacientes puede presentar una recaída durante el primer año. Se debe de sospechar una recaída cuando ocurre una elevación de la VSG > 40 mm/ h, más al menos un síntoma o signo de la ACG (no atribuible a otras causas), incluyendo síntomas de polimialgia reumática, cefalea, dolor en cuero cabelludo, pérdida visual, claudicación mandibular, dolor de lengua, claudicación de las extremidades, palpación de anomalías en las arterias temporales, etc...

La ACG tiende a tener un curso autolimitado de meses o años; en general de uno o dos años. En algunos pacientes es posible reducir y suspender los glucocorticoides, sin embargo, en otros muchos casos se precisan dosis bajas durante varios años o por un tiempo indefinido para controlar los síntomas musculoesqueléticos.

Si la recaída se manifiesta con cefalea, se recomienda tratar nuevamente con la dosis anterior a la que se está empleando en ese momento.

Si la cefalea se acompaña de claudicación mandibular se deben emplear 40-60 mg diarios de prednisona.

Los síntomas oculares se pueden tratar, en general, con 60 mg de prednisona o metilprednisona endovenosa, aunque algunos autores recomiendan el empleo de megadosis intravenosas de corticoides con la intención de prevenir la ceguera.

La afectación de grandes vasos (presencia de claudicación de miembros superiores o inferiores, síntomas sistémicos prominentes, con persistencia de reactantes de fase aguda elevados) hace aconsejable considerar un tratamiento más agresivo, con dosis altas de corticoides, además de introducir precozmente el metrotexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad.

En un estudio reciente, el añadir infliximab a los corticoides, como terapia de mantenimiento, no añadió ninguna ventaja[35].

Pacientes corticorresistentes

Dados los resultados controvertidos del empleo del metrotexato en combinación con prednisona, como tratamiento inicial para la AGC, no se puede aconsejar el empleo generalizado del mismo desde el inicio. Sin embargo, algunos estudios ponen de manifiesto que puede disminuir las recidivas y la exposición a corticoides[36], por lo tanto puede resultar útil en pacientes que han experimentado una exacerbación a pesar de estar con dosis bajas de mantenimiento de prednisona o en aquellos que precisen una reducción corticoidea más rápida. De modo similar, la azatioprina, también ha demostrado su eficacia como ahorrador de corticoides.

La dapsona, los antipalúdicos, la ciclosporina A y el inhibidor del TNF, infliximab, no han demostrado eficacia clara, pero su uso se puede considerar puntualmente y de forma individualizada para pacientes en los que no se consigue el control con una dosis aceptablemente baja de prednisona y metotrexato.

Polimialgia reumática

Los pacientes con PMR sin síntomas clínicos ni evidencia de afectación de la arteria temporal, pueden ser tratados con dosis entre 15-20 mg diarios de prednisona o equivalente. La prednisona suele proporcionar una mejoría rápida (muchas veces en un solo día) y espectacular de los dolores musculares y la rigidez, así como una normalización más lenta de la VSG y PCR. Una minoría de pacientes con PMR no responden a la dosis de 20 mg / día durante la primera semana, precisando aumentar hasta 30 mg /día. Estos casos suelen tener una VSG > 50 mm/h y niveles altos de IL-6. La falta de respuesta a la prednisona (30 mg diarios durante una semana) debe hacernos sospechar que probablemente nos encontremos ante otra enfermedad diferente.

Las cifras de VSG, PCR e IL-6 antes del tratamiento, así como las respuestas iniciales a la terapia, parecen útiles para clasificar a los pacientes en subgrupos clínicos con distintos requerimientos terapéuticos. Si los resultados de laboratorio se normalizan, la probabilidad de vasculitis activa subyacente parece ser menor, así como el riesgo de complicaciones

vasculares. Sin embargo, en algunos casos puede aparecer arteritis tras normalizarse la VSG.

Una vez resueltos los síntomas, signos y anomalías de laboratorio, se puede disminuir la dosis diaria de prednisona a razón de 2,5 mg / semana, hasta 10 mg y luego, reducir 1 mg cada mes[37].

Al igual que en la ACG, en algunos pacientes se puede suprimir la prednisona en menos de un año, sin embargo, muchos necesitan al menos dos años con dosis bajas de glucocorticoides[38, 39].

El añadir infliximab a la prednisona, desde el inicio del tratamiento, no mostró ninguna ventaja en un estudio randomizado reciente[40].

PRONÓSTICO

La evolución de la ACG es variable, con frecuentes recidivas y con tendencia a la cronicidad.

Probablemente la mortalidad no esté elevada con respecto a las personas de la misma edad y sexo, pero hay que tener en cuenta, que al tratarse de personas mayores, la mortalidad es alta incluso en el grupo de pacientes utilizado como control.

Entre las causas de mortalidad debidas a la propia enfermedad hay que destacar la rotura de un aneurisma aórtico, que ocurre en el 10% de los casos en algunas series, el infarto agudo de miocardio o el accidente isquémico vascular encefálico.

La morbilidad es alta, ya sea derivada de la propia enfermedad (ceguera, hemiplejía, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente) o favorecida por el tratamiento corticoideo (lipodistrofia, alteraciones neuropsiquiátricas, osteoporosis, fracturas, cataratas, miopatía, calambres musculares, diabetes e infecciones).

En algunas series, más del 50% de los pacientes precisan tratamiento corticoideo mantenido durante varios años o incluso de forma indefinida. Sin embargo, en otras, la mayoría de los afectados son capaces de discontinuar la prednisona después de dos años de tratamiento, sin observar recurrencias de los síntomas. La causa de esta discordancia no está clara, pero no se puede descartar que se deba a variaciones en las características inmunogenéticas de los pacientes o incluso, en algunos casos, que se trate de un sesgo derivado de las propias pautas de tratamiento preferidas por cada médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Gay MA, Miranda-Filloy JA, López-Díaz MJ, Pérez-Alvarez R, González-Juanatey C, Sánchez-Andrade A, Martín J, Llorca J. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore). 2007; 86: 61-8.
2. Brack A, Martínez-Taboada V, Stanson A et al: Disease pattern in cranial and large -vessel giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1999; 42: 311-7.
3. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, Grau JM, Urbano-Márquez A, Colomer D, Kleinman HK, Cid MC. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. Circulation. 2003; 107: 2428-34.
4. Miller NR: Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB (eds): Rheumatic Disease Clinics of North America. WB Saunders, 2001; p781.
5. Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 May 15 (on line).
6. Salvarini C, Cantini F, Boiardil, Hunder GG: Polymialgia rheumatica and giant cell arteritis. New Engl Med 2002; 347: 261-271.
7. Calamia KT, Hunder GG: Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. Arthritis Rheum 1981; 24: 1414-8.
8. Caselli RJ, Hunder GG: Neurologic aspects of giant cell (temporal) arteritis. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 941-53.
9. Evans JM. O´Fallon WM, Hunder GG: Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population based study. Ann Intern Med 1995; 122:502-7.
10. Brooke MH, Kaplan H: Muscle pathology in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and polymiositis: A histochemical study: Arch Pathol 1972; 94:101-18.
11. Chou CT, Schumacher HR Jr: Clinical and pathologic studies of synovitis in polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 1984; 27:1107-17.
12. Hernández-Rodríguez J, Font C, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Sanmartí R, Cañete JD, Grau JM, Cid MC. Development of ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. Medicine (Baltimore). 2007; 86: 233-41.
13. Calamia KT, Hunder GG: Clinical manifestations of giant cell arteritis. Clin Rheum Dis 1980; 6: 389.

14. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. Ann Intern Med. 2005; 142: 359-69.
15. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. Arthritis Rheum. 2006; 55: 131-7.
16. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT: Polymyalgia rheumatica : a 10-year epidemiologic and clinical study. Ann Inter Med 1982; 97: 672-80.
17. Healy LA: Long-term follow-up of polymyalgia: evidence for synovitis. Semin Arthritis Rheum1984; 13:322-8.
18. Hunder GG, Bloch DA, Michael BA et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990; 33:1122-8.
19. Smetana GW, Shmerling RH: Does this patient have temporal arteritis? JAMA 2002; 287: 92-101.
20. Niederkohr RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48: 675-80.
21. Narváez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, García-Gómez C, Gómez-Vaquero C, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, Nolla JM, Valverde J. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2007; 37: 13-9.
22. Rodríguez-Pla A, Rosselló-Urgell J, Bosch-Gil JA, Huguet-Redecilla P, Vilardell-Tarres M. Proposal to decrease the number of negative temporal artery biopsies. Scand J Rheumatol. 2007; 36: 111-8.
23. Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A. Temporal artery biopsy...who needs one? Postgrad Med J. 2006; 82: 476-8.
24. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med. 1998; 129: 345-52.
25. Duhaut P, Pinède L, Bornet H, Demolombe-Ragué S, Dumontet C, Ninet J, Loire R, Pasquier J. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Ann Rheum Dis. 1999; 58: 335-41.
26. Arashvand K, Alexander WLA, Wolfe K, Dasgupta B: Eye involvement in GCA: experience from a single center. Artritis Rheum 2006; 54: S 762.
27. McCarty DJ, O´Duffy D, Pearson L, Hunter JB: Remitting seronegative symetrical synovitis with pitting edema.RS3PE Syndrome. JAMA 1985; 254:2763-7.
28. Kyle V, Hazleman BL: Treatment of polymyalgia and giant cell arteritis. It relation between steroid dose and steroid associated side effects. Ann Rheum Dis 1989; 48: 662-6.
29. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. Ophthalmology. 2005; 112: 1098-103.
30. Chan CC, Paine M, O'Day J. Steroid management in giant cell arteritis. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 1061-4.
31. Hayreh SS, Zimmerman B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. Ophthalmologica. 2003; 217: 239-59.
32. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, Younge BR, Weyand CM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3310-8.
33. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnen blick M: Low- dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 1332-7.
34. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3306-9.
35. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH, Salvarani C, Xu W, Visvanathan S, Rahman MU; Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 621-30.
36. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernández-García C, Fernández-Gutiérrez B, Lavalley MP, Merkel PA. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2789-97.
37. Scheiber S, Buyse M: The CRP initial response to treatment as prognotic factor in patients with polymyalgia rheumatica. Clin Rheumatol 1995; 12:315.
38. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, et al : Corticoesteroid requirements in polymyalgia rheumatica. Arch Intern Med 1999; 159: 577-84.
39. Narváez J, Nolla-Solé JM, Clavaguera MT, et al: Longterm therapy in polymyalgia rheumatica: effect of coexistent temporal arteritis. J Rheumatol 1999; 26: 1945-52.
40. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, Paolazzi G, Trotta A, Manganelli P, Cimmino M, Gerli R, Catanoso MG, Boiardi L, Cantini F, Klersy C, Hunder GG. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 631-9.

Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA: Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica

P. Trénor Larraz [(1)], A. Martínez Cristóbal[(1)], Y. Pallardó Calatayud[(2)].
[(1)]Sección de Reumatología. [(2)]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener (GW) es un cuadro clínico-patológico que cursa con inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis necrotizante focal y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). Junto a ello, se detectan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático, dirigidos contra la proteinasa 3 (C-ANCA/anti-PR 3), en el 90% de los pacientes, siendo éste un marcador muy específico, aunque no patognomónico, de la enfermedad. Los anticuerpos P-ANCA/anti-MPO son mucho más inespecíficos y pueden aparecer en el 20% de los casos. La enfermedad tiene una evolución variable que depende de su extensión local o sistémica y de la naturaleza de los órganos afectos. En general, tiende a ser crónica y recidivante. Para establecer un diagnóstico y tratamiento correctos, habitualmente, se requiere la realización de una biopsia, así como valorar la extensión y severidad de la enfermedad en cada órgano.

Poliangeítis microscópica

La poliangeítis microscópica (PM) es definida por el consenso de Chapel-Hill como una vasculitis necrotizante sistémica, con escasos depósitos inmunes o sin ellos, que afecta pequeños vasos (capilares, vénulas y arteriolas), aunque también puede comprometer vasos de mediano calibre y, son muy comunes en ella, las lesiones glomerulares necrotizantes (90% de los pacientes) y la asociación con capilaritis pulmonar (40%). A diferencia de la GW, en la PM no se observan granulomas en las lesiones tisulares, es más frecuente la expresión de anticuerpos P-ANCA/anti-MPO (65%), que la de C-ANCA/anti-PR 3 (30%), es rara la afectación de las vías respiratorias altas y tiene menos tendencia a las recidivas.

Aunque se ha utilizado también el nombre de poliarteritis microscópica, este término no es adecuado ya que la enfermedad no sólo compromete las arterias, sino a todo tipo de vasos pequeños.

El Colegio Americano de Reumatología no clasifica individualmente la PM e incluye a estos pacientes en la GW, púrpura de Henoch-Schönlein o en la angeítis por hipersensibilidad.

Forma renal limitada de PM

También es conocida como glomerulonefritis pauci-inmune o glomerulonefritis idiopática crescéntica. Se asocia con P-ANCA/anti-MPO (70%), más que con C-ANCA/anti-PR 3 (30%).

Enfermedad de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss (SCS), aunque es una vasculitis sistémica asociada a ANCA se estudia en un capítulo aparte debido a sus diferentes características clínicas y terapéuticas. Se asocia con P-ANCA/anti-MPO (65%), más que con C-ANCA/anti-PR 3 (10%).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, incluyendo la GW, la PM y el SCS es de 16 a 20 casos por millón de habitantes. La incidencia de la GW es de 5 a 14 casos por millón de habitantes, la de la PM es de 3,6 a 10 casos por millón, la de la forma renal limitada de PM, 7 casos por millón y la del SCS es de 1 a 4 casos por millón. La prevalencia de GW en diferentes estudios procedentes del norte de Europa es de aproximadamente 50 casos por millón de habitantes. Predominan en personas de raza caucasiana y existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia (más frecuente en los países nórdicos), al menos en Europa y USA. Son ligeramente más frecuentes en hombres y con un pico máximo de incidencia en la franja de edad de 55 a 65 años. En ocasiones, se ha observado agrupación familiar de casos de GW, pero siempre en familiares de primer grado, lo cual orienta más hacia un factor ambiental que genético.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce cuales son los factores que inician la GW y la PM. Se han implicado factores genéticos, infecciosos y/o ambientales. Sin embargo, se acepta que el sistema inmune participa en su patogenia, y que el daño tisular se produce como resultado de un proceso inflamatorio que se manifiesta por la infiltración de polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos en las paredes de los vasos sanguíneos y mediante la síntesis de autoanticuerpos (ANCA) dirigidos frente a antígenos presentes en los polimorfonucleares y monocitos.

Se desconoce el mecanismo por el cual aparecen los ANCA y el papel que desempeñan en estas vasculitis. Se cree que pueden ser un epifenómeno, aunque en la mayoría de los casos, y particularmente en aquellos con enfermedad generalizada, los ANCA están implicados en la mayoría de las lesiones tisulares.

Se considera la posibilidad de que un antígeno, inhalado o propio, localizado en las vías respiratorias, desencadene una respuesta anómala del sistema inmune, provocando una reacción inflamatoria tanto local como sistémica. De hecho, los síntomas al inicio de la enfermedad se superponen a los de una enfermedad infecciosa, por lo que se ha intentado identificar microorganismos u otros antígenos inhalados que pudieran precipitar el inicio de la enfermedad en personas genéticamente predispuestas[1], aunque todos los esfuerzos realizados para confirmar una causa infecciosa han sido infructuosos[2]. Se ha observado un elevado porcentaje de portadores nasales de Staphylococcus aureus, lo que parece predisponer a sufrir recidivas de la GW[3].

También se ha establecido la hipótesis de que la exposición a agentes no infecciosos como el mercurio y el polvo de sílice pudieran estar implicados en el desarrollo de la enfermedad.[4]

Del mismo modo, se ha observado una mayor prevalencia de GW en granjeros, apoyando la posibilidad de un factor ambiental en el origen de la misma.

Teniendo en cuenta que la alfa-1- antitripsina es el principal inhibidor in vivo de la PR3, y que algunos pacientes con este déficit enzimático también han desarrollado GW, se ha sugerido un posible desequilibrio frente a la protección de los agentes extrínsecos, debido a un déficit en el aclaramiento de PR3 en los tejidos inflamados.[5] Excepto éste, no se han podido identificar otros factores genéticos de riesgo en los pacientes que sufren GW o PM.

Aunque se ha implicado a una gran variedad de fármacos en la seroconversión de ANCA, en ningún caso se ha podido demostrar una relación clara con el inicio de la GW.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Granulomatosis de Wegener

Formas limitadas

En uno de cada 4 casos se produce una forma limitada de GW, con hallazgos aislados de afectación del tracto respiratorio alto. Generalmente, estas formas limitadas son más frecuentes en mujeres jóvenes y suelen tener mayor riesgo de cronicidad, recurrencia y potencial destructivo a nivel de las vías respiratorias altas (por ejemplo deformidad del tabique nasal). Aunque no suele haber afección renal, sí puede afectarse el sistema pulmonar, gastrointestinal, cardíaco y el sistema nervioso central.

GW "clásica" o generalizada

Es una forma de vasculitis sistémica que afecta principalmente al tracto respiratorio alto y bajo, así como a los riñones, en forma de glomerulonefritis grave[6] , pero puede afectar cualquier órgano o sistema. La edad media de los pacientes en el momento de su presentación clínica es de 40 años (rango: 5-78 años). El 85% de los casos corresponden a adultos y el 15% a niños. Aparecen frecuentemente síntomas generales como fiebre, astenia, anorexia, mialgias y pérdida de peso.

Vías respiratorias superiores

Los síntomas al inicio de la enfermedad suelen corresponder a la afección de las vías respiratorias superiores en más del 90% de los casos. Generalmente, se manifiesta por rinorrea, secreción nasal hemorrágica o purulenta, dolor sinusal, así como úlceras orales y/o nasales. Otros síntomas menos comunes son la ronquera, el estridor laríngeo, la odinofagia, la pérdida auditiva conductiva o sensorial, y la otorrea[7]. Se ha descrito otitis media, ulceración mucosa nasal, perforación de tabique nasal y deformidad en silla de montar, sinusitis, y estenosis subglótica, ésta última hasta en el 25% de los casos[8]. Estas lesiones inflamatorias se pueden sobreinfectar, en especial por Staphylococcus aureus.

Tracto respiratorio inferior

Es muy rara la presencia de síntomas pulmonares de forma aislada, en ausencia de afectación del tracto respiratorio superior. El tracto respiratorio infe-

rior se afecta en más del 85% de los casos. Los síntomas más frecuentes son la tos, disnea, dolor pleural, y la hemoptisis, que puede llegar a ser masiva. Estos síntomas pueden ir acompañados de derrame pleural, y/o infiltrado pulmonar. Se observan alteraciones radiológicas pulmonares (nódulos con tendencia a la cavitación, derrame pleural, infiltrados alveolares o difusos, no fugaces ni migratorios) (figura 1) en más del 85% de los casos, aunque con frecuencia son lesiones asintomáticas[9].

Alteraciones renales

El riñón es otro de los órganos diana en la GW[10,11]. La afectación renal no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes durante los dos primeros años de evolución. Se han descrito casos con enfermedad limitada a los riñones. Las manifestaciones iniciales incluyen proteinuria y alteraciones del sedimento urinario, con hematuria microscópica y/o cilindros hemáticos. Suele detectarse una glomerulonefritis necrosante focal y su evolución es variable, desde insidiosa hasta fulminante, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

Artralgias/artritis

El 70% de los pacientes presentan artralgias, que aparecen en las fases precoces de la enfermedad. La aparición de artritis es menos frecuente y suele ser poliarticular, simétrica y no deformante, con predominio en las extremidades inferiores, aunque puede imitar a la artritis reumatoide confundiéndose con ella, sobre todo en los casos que cursan con factor reumatoide positivo.

Alteraciones oculares

También es característica la inflamación ocular, que ocurre hasta en un 60% de los casos, por efecto directo de la vasculitis y/o por extensión de la inflamación granulomatosa de los senos[12]. Puede observarse conjuntivitis, ulceración corneal, episcleritis, escleritis, neuropatía óptica, obstrucción del conducto nasolacrimal, proptosis, diplopía, vasculitis retiniana y uveitis. Las masas retroorbitarias pueden provocar compresión del nervio óptico. Existen formas de enfermedad localizada sólo en la órbita[12].

Sistema nervioso

La afectación del sistema nervioso periférico puede manifestarse por mononeuritis múltiple (15%) o polineuritis simétrica. Las alteraciones del sistema nervioso central se presentan en el 20% de los casos. Las más características son la afección de los nervios craneales, masas de origen vasculítico,

Figura 1. ***Radiografía de paciente con Granulomatosis de Wegener y Hemorragia Pulmonar***

accidentes cerebro-vasculares, oftalmoplejía externa, pérdida auditiva o diabetes insípida[13] por lesión vasculítica de la hipófisis.

Alteraciones cardíacas

Aparecen en más del 40% de los casos y se pueden manifestar en forma de pericarditis, miocarditis, arteritis coronaria, infarto agudo de miocardio, endocarditis, valvulitis o alteración del sistema de conducción.

Alteraciones cutáneas

La piel se afecta hasta en un 30% de los casos y puede hacerlo en forma de púrpura palpable de extremidades inferiores, úlceras, vesículas, pápulas, lesiones hemorrágicas, nódulos subcutáneos, livedo reticularis y necrosis digital (figura 2). Desde el punto de vista histopatológico puede observarse vasculitis leucocitoclástica, acompañada a veces de granulomas inflamatorios necrosantes.

Otras alteraciones

De forma menos frecuente puede afectarse el tracto gastrointestinal (esofagitis erosiva, lesiones isquémicas del intestino delgado o grueso, ulceración colorrectal o anal, pancreatitis), el tracto genitourinario inferior (orquitis, prostatitis, estenosis uretral y ulceración del pene), las glándulas parotídeas, el tiroides, el hígado y la mama. También ha sido descrita una alta incidencia de trombosis venosa y de embolismo pulmonar[14]. Es poco frecuente la aparición de nódulos

seudotumorales extrapulmonares, descritos en la mama, en el riñón, sistema nervioso y aparato genital, como localizaciones más habituales. Estas formas seudotumorales también pueden aparecer en la arteritis de células gigantes y en otras vasculitis[15].

Poliangeítis microscópica

Suele iniciarse hacia los 40-50 años y se observa con la misma frecuencia en hombres que en mujeres. Se manifiesta por glomerulonefritis necrotizante segmentaria rápidamente progresiva (100% de los casos) y hemorragia alveolar difusa por capilaritis (30-50% de los casos). También puede acompañarse de pérdida de peso, úlceras orales, artralgias, mialgias, artritis, vasculitis cutánea (púrpura y hemorragias subungueales en astilla), digestiva (50%; dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal) y del sistema nervioso periférico (15%). A diferencia de la GW no suelen afectarse las vías respiratorias altas, no suelen existir granulomas en las biopsias tisulares y tiene menos tendencia a las recidivas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Alteraciones generales inespecíficas

Las anomalías de laboratorio encontradas en los pacientes no tratados, no pueden considerarse por sí solas, marcadores de actividad, y deben ser interpretadas siempre en relación con las manifestaciones clínicas. Se detecta leucocitosis, anemia normocítica normocrómica, trombocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de PCR. También puede observarse hipergammaglobulinemia y positividad del factor reumatoide, con negatividad de los ANA.

La VSG suele correlacionarse con la actividad clínica de la enfermedad, pero ante una elevación inesperada debe descartarse una posible infección concomitante. La mayoría de los enfermos con afección de la vía aérea superior están predispuestos a sufrir infecciones sinusales recidivantes y crónicas. El microorganismo que con más frecuencia infecta los senos paranasales es el Staphylococcus aureus. De hecho, ser portador crónico de S. Aureus a nivel nasal es considerado un factor de riesgo para desarrollar recidivas de la GW.

Anticuerpos anticitoplásmicos (ANCA)

El estudio de los ANCA se realiza inicialmente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), con la que se pueden observar dos tipos de patrones: el citoplasmático (C-ANCA) o el perinuclear (P-ANCA), y siempre debe ser complementado con el estudio de ELISA (Enzyme-linked inmunosorbent assay).[16,17]

Figura 2. ***Necrosis digital en la Granulomatosis de Wegener***

Los antígenos más frecuentes contra los que van dirigidos los ANCA en la GW son dos proteasas de los gránulos del citoplasma de los neutrófilos, la proteinasa 3 (PR3) en el 70-80% de los casos (C-ANCA/PR 3), y la mieloperoxidasa (MPO) en el 10% de los casos (P-ANCA/MPO), éstos últimos también hallados en otros tipos de vasculitis. Es decir, que el estudio por IFI del suero de los pacientes con GW da como resultado el llamado patrón citoplasmático (C-ANCA), cuando el suero presenta (por ELISA) PR3-ANCA, y un patrón perinuclear (P-ANCA) cuando el suero es positivo para MPO-ANCA. La positividad de ambos en un mismo paciente puede ocurrir muy raramente, y suele indicar la presencia de otra enfermedad como el lupus eritematoso sistémico. La especificidad de los PR3-ANCA en el diagnóstico de la GW es del 90%.

La sensibilidad de los PR3-ANCA tiene que ver en gran medida con la severidad y la extensión de la enfermedad en el momento de la recogida de la muestra. Se detectan C-ANCA en más del 96% de los pacientes con GW y enfermedad activa generalizada y en el 83% de los que presentan formas clínicas limitadas, sobre todo en los que predomina la enfermedad de las vías respiratorias altas sin enfermedad renal. Se detecta sólo en el 40% de los casos cuando la forma localizada está inactiva. Por tanto, la ausencia de ANCA no excluye el diagnóstico de GW[17]. En algunas circunstancias la presencia de ANCA es clave para realizar el diagnóstico y tomar una decisión terapéutica correcta, aunque nunca deben utilizarse como único criterio diagnóstico.

La cuantificación de los C-ANCA/PR 3 ha sido sugerida como monitorización del seguimiento de la actividad de la enfermedad, pues algunos estudios muestran un aumento de su título previamente al desarrollo de un brote de actividad clínica; sin embargo, en la actualidad, es controvertido el papel de su determinación seriada, pues no hay evidencia científica para considerarlos como marcadores serológicos fiables que nos permitan por sí solos ajustar el tratamiento inmunosupresor.[17]

TÉCNICAS DE IMAGEN Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La radiografía de tórax puede poner de manifiesto la presencia de nódulos pulmonares, cavitados o no, infiltrados, hemorragia pulmonar, nódulos solitarios, condensación lobar, derrame pleural u otras alteraciones. La sensibilidad de la tomografía axial computarizada (TAC)[18] y de la TAC de alta resolución (TACAR) es mucho mayor que la de la radiografía simple (figura 3). Estas pueden mostrar nódulos, áreas pulmonares "en vídrio deslustrado", consolidación del espacio aéreo, masas, engrosamiento de la pared traqueal y bronquial, así como adenopatías hiliares y mediastínicas. La presencia de nódulos cavitados, masas y áreas en "vidrio deslustrado", probablemente representan actividad inflamatoria de la enfermedad, mientras que la existencia de bronquiectasias e imágenes lineales septales o no septales, representan cambios fibróticos crónicos.

La broncoscopia puede mostrar alteraciones traqueobronquiales en forma de inflamación vasculítica, ulceraciones, estenosis, hemorragias y lesiones pseudotumorales. El lavado broncoalveolar ayuda a excluir procesos infecciosos sobreañadidos. La biopsia transbronquial, en general, no muestra buena rentabilidad diagnóstica, pero en ocasiones se hace necesaria.

La TAC y la RM de la cabeza y cuello son de gran utilidad para delimitar las lesiones cerebrales, meníngeas, de partes blandas y la posible afectación ósea, sobre todo en las lesiones del tracto respiratorio superior, senos paranasales y zonas orbitarias.

La gammagrafía con leucocitos marcados puede mostrar captación en las zonas de actividad inflamatoria pulmonar, renal, intestinal, meníngea, esplénica y nasal. Esta última localización es muy rara en la PM, lo cual puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades.

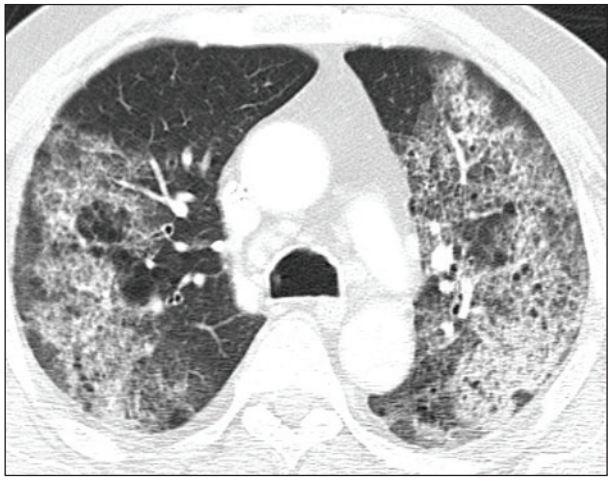

Figura 3. ***TAC pulmonar de paciente con Granulomatosis de Wegener y Hemorragia Pulmonar***

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Granulomatosis de Wegener

El diagnóstico definitivo de la GW debe confirmarse a través del estudio histopatológico de las muestras de biopsia obtenidas de los órganos afectos. La lesión anatomopatólogica característica incluye típicamente necrosis, cambios granulomatosos y vasculitis que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, es decir, arterias, arteriolas, vénulas y capilares, y en ocasiones las grandes arterias. La validez diagnóstica de la biopsia varía según el tamaño de la muestra y el modo en que ésta se secciona y estudia. Dependiendo del lugar de la biopsia, pueden encontrarse evidencias histológicas de vasculitis granulomatosa necrotizante, granulomas necrotizantes sin vasculitis, o inflamación aguda y crónica.

Biopsia nasofaríngea. La biopsia de una lesión nasofaringea, si la hay, es la preferida por ser, la menos invasiva. Sin embargo, la biospia del tracto respiratorio alto (sobre todo de senos nasales y paranasales) suele tener escaso rendimiento diagnóstico, en conjunto cifrado en el 30%, debido al pequeño tamaño de la muestra. Es frecuente que se observen hallazgos histopatológicos compatibles con la GW, pero raramente se encuentran lesiones características. La tríada de vasculitis, necrosis y granulomatosis se encuentra tan sólo en el 16% de los casos, mientras que la combinación de vasculitis y necrosis, o de vasculitis y granulomatosis se observa en una quinta parte de las muestras[19]. La vasculitis sólo se halla en menos de un tercio de los casos. Si no hay lesión en el tracto respiratorio alto, debe valorarse la biopsia de piel, riñón o pulmón.

Biopsia renal. Los resultados de la biopsia renal son a menudo más orientadores hacia el diag-

nóstico de GW o de PM; incluso existen rasgos histopatológicos que pueden diferenciar estas dos entidades[20]. La lesión histológica se caracteriza por la presencia de glomerulonefritis necrosante focal segmentaria en las fases iniciales, y raramente puede observarse depósito de inmunocomplejos por inmunofluorescencia o por microscopía electrónica (de ahí la denominación de glomerulonefritis pauciinmune). La lesión puede evolucionar hacia una glomerulonefritis proliferativa extracapilar. En pacientes con lesión renal irreversible, se encuentran frecuentemente semilunas epiteliales y lesiones esclerótica.

Biopsia pulmonar. En ausencia de afectación renal, el diagnóstico debe intentar realizarse mediante biopsia pulmonar de las lesiones identificadas en las pruebas de imagen. En menos del 10% de los casos puede recogerse una muestra suficiente de tejido pulmonar por biopsia transbronquial y, además, la ausencia de vasculitis granulomatosa en las muestras transbronquiales no se considera una evidencia suficiente para excluir la GW[21]. Por ello, frecuentemente es necesario realizar una toracoscopia para recoger una muestra adecuada del tejido pulmonar, que suele revelar alguna de las combinaciones ya citadas de vasculitis, inflamación granulomatosa o necrosis, en el 90% de los casos. La biopsia pulmonar abierta tiene un alto rendimiento diagnóstico y permite también excluir otros procesos que se asemejan a la GW (tabla 1).

Biopsia cutánea. La biopsia cutánea revela una vasculitis leucocitoclástica[22], sin depósitos (o con depósitos escasos) de complemento e inmunoglobulinas en la inmunofluorescencia. A menudo, también se observan granulomas inflamatorios necrosantes constituyendo un cuadro histológico característico.

Poliangeítis microscópica

Las lesiones necrotizantes vasculares son similares a las de pacientes con GW. En el riñón la lesión más frecuente es la glomerular, caracterizada por necrosis fibrinoide segmentaria, ruptura de la pared de los capilares y formación de semilunas; el número de glomérulos afectados es muy variable; las lesiones se acompañan de un mínimo grado de proliferación endocapilar, que en ocasiones puede ser muy intenso y las lesiones glomerulares pueden estar en diferentes estados evolutivos en una misma biopsia. Se ven semilunas granulomatosas cuando existe ruptura de la membrana basal de la cápsula de Bowman. En estos casos, se observan células CD-68 positivas en torno al glomérulo. Los túbulos muestran, al igual que en otras vasculitis de pequeños vasos, frecuentes cilindros y signos de tubulitis.

Tabla 1: ***Diagnóstico diferencial de la Granulomatosis de Wegener***

- Enfermedades inflamatorias con afectación vascular sistémica
- Lupus eritematoso sistémico
- Granulomatosis linfomatoide
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Síndrome de Goodpasture
- Enfermedads infecciosas (micobacterias, hongos, actinomicosis, lúes)
- Otras vasculitis, sobre todo las que cursan con alteraciones renales y pulmonares.
- Enfermedades granulomatosas
- Beriliosis
- Neoplasias del tracto respiratorio superior o inferior

La arteritis en la biopsia renal se observa con poca frecuencia, en torno al 10%. Es necesario realizar cortes seriados del material incluido en parafina. Las arterias afectadas suelen ser las arterias radiales corticales, arteriolas y, con menor frecuencia, arterias arcuatas e interlobares. Las lesiones necrotizantes o granulomatosas, son circunferenciales y en el mismo estadío evolutivo. La venulitis o capilaritis en el intersticio produce un intenso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y, a veces, eosinófilos, así como focos de hemorragia.

Además del riñón, los vasos más frecuentemente afectados son los capilares pulmonares, las arterias y arteriolas del intestino, músculo esquelético, corazón y bazo, así como las vénulas y arteriolas de la piel y sistema nervioso periférico.

Algunos pacientes presentan una lesión glomerular idéntica, sin vasculitis extraglomerular, que ha sido considerada una variante, limitada al riñón, de poliangeítis microscópica.

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general.
- Estudio de coagulación.
- Eosinófilos en esputo y orina.
- Niveles de Ig E en sangre.
- Factor reumatoide, ANA, anti-DNA y anti-ENA.
- Crioglobulinas.
- C3 y C4.
- ANCA (IF), anti-MPO y anti- PR 3 (ELISA directo, de captura o de anclaje).

- Esputos (X 3): Eosinófilos, cultivos, Aspergillus, Pneumocystis carinii.
- Parásitos en heces.
- Serología: hepatitis B y C, Aspergillus, Legionella, Mycoplasma pneumoniae y otras.
- Mantoux y Booster.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Radiografía de tórax.
- Pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Radiografía de senos paranasales.
- Ecografía abdominal y renal.
- TAC pulmonar de alta resolución.
- Evaluación por ORL y audiometría.
- RM de cabeza y cuello.
- Evaluación por un Oftalmólogo.
- Evaluación por un Neumólogo.
- Biopsias tisulares apropiadas (según la sintomatología y la localización de la vasculitis). Las más rentables desde el punto de vista diagnóstico son la biopsia pulmonar por toracoscopia o abierta, la biopsia renal, la de vías respiratorias altas y la cutánea.

PRUEBAS DIRIGIDAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS, SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Electromiograma si se sospecha mononeuritis múltiple.
- Biopsia transbronquial (no suele tener un buen rendimento diagnóstico).
- Lavado broncoalveolar (ayuda a excluir procesos infecciosos).
- Toracocentesis en caso de derrame pleural.
- Pericardiocentesis, en caso de derrame pericárdico con taponamiento.
- TAC abdominal, arteriografía mesentérica u otros estudios digestivos, si se sospecha vasculitis intestinal.
- TAC orbitario, en caso de masa retroorbitaria o proptosis.
- TAC de senos paranasales, en caso de lesión sinusal, para constatar la extensión de la misma y la posibilidad de lesiones destructivas.
- TAC y/o RM cerebral, si existe sospecha de lesión encefálica.
- Angiofluoresceingrafía, si se sospecha vasculitis retiniana.
- Coronariografía (puede mostrar vasculitis coronaria).
- RM cardíaca, test de esfuerzo y coronariografía, en caso de afectación cardíaca en las pruebas más elementales (EKG y ecocardiografía).
- Angiografía renal (algunos autores la recomiendan previamente a la biopsia renal, para excluir la posibilidad de microaneurismas).
- Interconsulta a Nefrología, Cardiología, Dermatología, Neurología o Cirugía cuando se consideren indicadas.

Tabla 2: ***Criterios del American College of Rheumatology (1990) para la clasificación de la GW***

- **Inflamación nasal u oral:** úlceras orales, con dolor o sin él, o secreción nasal purulenta o hemorrágica.
- **Alteraciones de la radiografía de tórax:** nódulos, imágenes cavitadas o infiltrados no migratorios ni fugaces.
- **Sedimento urinario activo:** microhematuria (> 5 hematíes por campo) o cilindros hemáticos
- **Biopsia**: inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola.

Nota: Se requiere la presencia de dos criterios o más para la clasificación.
Sensibilidad 88,2%. Especificidad 90%. No son válidos para el diagnóstico clínico.

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Granulomatosis de Wegener

El American College of Rheumatology (ACR) propuso unos criterios para facilitar la homogeneización de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de GW y poder diferenciarlos de otros tipos de vasculitis[23]. Estos criterios no fueron elaborados para ser aplicados en la práctica clínica y, además, la relevancia de los ANCA en el diagnóstico de la enfermedad no era conocida en ese momento, motivo por el cual no fueron incluidos. Estos criterios son los siguientes (tabla 2):

a) Inflamación nasal u oral,

b) Radiografía pulmonar con alteraciones características (nódulos, infiltrados fijos o cavitación),

c) Sedimento urinario patológico (hematuria o cilindros hemáticos),

d) Inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o área perivascular.

La presencia de dos o más de estos criterios presenta una sensibilidad del 88% y una especificidad del 92%. Por tanto, se puede clasificar a un determinado paciente como GW sin una radiografía

pulmonar patológica o sin haber realizado una biopsia, lo cual, desde el punto de vista clínico no es aceptable. Además, estos criterios no pueden discriminar entre la GW, la PM o las enfermedades no vasculíticas que pueden imitarlas. Desafortunadamente, los criterios de clasificación del ACR se han aplicado de manera inapropiada a la práctica clínica.

En el Consenso de Chapel Hill[24] sobre nomenclatura de las vasculitis sistémicas (1.994) se definió a la GW como una inflamación granulomatosa que afecta el tracto respiratorio, asociada con vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias). La glomerulonefritis necrotizante también es muy común.

Poliangeítis microscópica

En el Consenso de Chapel Hill[24] se definió a la PM como "una vasculitis necrotizante, con escasos depósitos inmunes (o sin ellos), que afecta a vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). También puede estar presente una arteritis necrotizante afectando arterias de pequeño y mediano calibre. Es muy común la presencia de glomerulonefritis necrotizante. Asimismo, se observa a menudo capilaritis pulmonar".

El ACR no reconoce o al menos no clasifica de forma individual a esta entidad clínico-patológica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas vasculitis debe ser clínico, serológico[25] e histológico, tras descartar diversas enfermedades que presentan manifestaciones clínicas e histopatológicas similares (tabla 1).

En la actualidad, se considera que el diagnóstico de GW queda establecido cuando hay evidencia histopatológica de vasculitis necrotizante e inflamación granulomatosa, en un paciente con una clínica compatible. Una determinación positiva de ANCA no es suficiente para establecer el diagnóstico, si no existen datos clínicos, de las técnicas de imagen e histológicos compatibles.

La cuestión que frecuentemente se plantea es si, en un paciente con clínica sugestiva de GW o PM, la presencia de C-ANCA/PR 3 o P-ANCA/MPO, es suficiente para establecer el diagnóstico. Algunos investigadores sugieren iniciar el tratamiento en pacientes con clínica sugestiva y positividad para ANCA, aunque es preferible tener evidencia histológica previa ya que un tratamiento inmunosupresor de larga duración puede ser potencialmente muy tóxico. Sin embargo, en casos de riesgo vital, como en la insuficiencia respiratoria grave en pacientes con afectación exclusivamente pulmonar, sin posibilidad de acceder a tejidos extrapulmonares para realizar la biopsia, ésta puede obviarse e iniciar el tratamiento sin confirmación histológica. Tras la estabilización del paciente, se recomienda conseguir la biopsia pulmonar que pueda confirmar el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las manifestaciones clínicas de la GW y de la PM, a veces se solapan y, en la práctica, su diferenciación generalmente no tiene gran relevancia desde un punto de vista terapéutico ya que el tratamiento es similar.

Los casos que se presentan únicamente como una glomerulonefritis pauci-inmune, en ausencia de otros órganos afectos, suelen clasificarse como vasculitis "renal limitada" o glomerulonefritis necrotizante idiopática.

La positividad de los ANCA es útil para diferenciar la GW y la PM de la panarteritis nodosa clásica (PAN), una vasculitis de vasos de mediano calibre que afecta a las arterias musculares y que sólo se asocia a C-ANCA/PR 3 en el 10% de los casos y a P-ANCA/MPO en el 20%.

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal, mucho más rara aun que las vasculitis asociadas a ANCA, es otra de las entidades a descartar en los casos de síndromes con afección renal y pulmonar. Entre un 10 y un 40% de pacientes con anticuerpos anti-membrana basal, son también positivos para ANCA, aunque solamente una minoría presentan signos clínicos de vasculitis sistémica[26].

También deben descartarse otras entidades que pueden imitar a la GW (tabla 1) o presentar positividad para ANCA (tabla 3), sobre todo los procesos infecciosos granulomatosos, neoplasias sólidas, linfomas y otras vasculitis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de estas vasculitis, en caso de no recibir tratamiento, es infausto a lo largo de los dos primeros años de evolución. Con un tratamiento adecuado de corticoides y ciclofosfamida el 90% alcanzan remisiones completas o parciales, que en la mitad de los casos pueden durar más de 5 años. Las recidivas son frecuentes y la mortalidad debida directamente a la GW, a los 8 años de evolución, es del 13%, 4 veces más alta de lo esperado[6]. En otra serie de pacientes la supervivencia a los 5 años de

Tabla 3: ***Entidades con positividad para ANCA***

- Cualquier tipo de vasculitis
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Felty
- Tuberculosis
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Linfoma de Hodgkin
- Gammapatías monoclonales
- Enfermedades inflamatorias intestinales
- Colitis colágena
- Hepatitis crónica autoinmune
- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Síndromes vasculíticos inducidos por drogas
- Fármacos: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol, hidralazina, minociclina, penicilamina, alopurinol, procainamida, tiamazol, clozapina, rifampicina, fenitoína, isoniacida

la GW fue del 75% y la de la PM del 50%[27]. Las causas de muerte obedecen a la actividad vasculítica de la enfermedad (renal, pulmonar, cerebral, intestinal o cardíaca), a infecciones (a menudo graves y por gérmenes oportunistas) o a neoplasias (vesicales, linfomas y leucemias), fundamentalmente.

La morbilidad y las secuelas permanentes, derivadas, ya de la enfermedad, ya del tratamiento inmunosupresor, son muy frecuentes afectando a más del 80% de los pacientes. Puede aparecer insuficiencia renal crónica, con necesidad de diálisis y trasplante, insuficiencia respiratoria, hipoacusia e incluso sordera completa bilateral, deformidad nasal, estenosis traqueal, pérdida de visión o alteraciones neurológicas.

El tratamiento corticoideo e inmunosupresor, sobre todo con ciclofosfamida, también puede originar una importante morbilidad. Es frecuente la osteoporosis con fracturas óseas, las cataratas, diabetes, osteonecrosis aséptica y las infecciones graves por el uso de corticoides. La ciclofosfamida puede ocasionar fallo gonadal, infecciones por oportunistas, cistitis hemorrágica, neoplasia vesical y síndromes mielodisplásicos.

TRATAMIENTO

La GW y la PM comparten muchas similitudes clínicas y terapéuticas, hasta el punto de que los ensayos clínicos existentes engloban habitualmente a pacientes con ambos procesos. Se trata, en general, de estudios no controlados y con criterios de inclu-

Tabla 4: ***Dosis y recomendaciones sobre los distintos inmunosupresores utilizados en la Granulomatosis de Wegener***

- **Ciclofosfamida oral:** 1,5 a 2 mg/kg/día, durante 3 a 6 meses. Debe mantenerse hasta un año después de alcanzada la remisión, en caso de que no se haya sustituido por otro inmunosupresor menos tóxico como terapia de mantenimiento.
- **Ciclofosfamida intravenosa:** 0,6-0,7 g/m^2 de superficie corporal, cada 3 semanas, durante 3 a 6 meses.
  Profilaxis de la infección por Pneumocistis carinii con trimetroprim-sulfametoxazol, leuprolide (análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropinas) para evitar el fallo gonadal, hidratación y MESNA para prevención de la toxicidad vesical. Vigilancia para detectar precozmente el cáncer de vejiga (citología de orina anual).
- **Prednisona oral:** 1 mg/Kg/día (máximo 80 mg diarios) de prednisona o equivalente. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta, intentando utilizar la mínima dosis necesaria.
- **Bolos de metilprednisolona:** 7 a 15 mg/kg, con un máximo de 500 -1000 mg/día, durante tres días consecutivos.
- **Metotrexato:** 15 a 25 mg/semanales, asociando suplementos de ácido fólico o folínico. Mantener hasta un año tras conseguir la remisión; se puede ir ajustando dosis.
- **Azatioprina:** 1,5 a 2 mg/Kg/día. Se mantiene durante al menos un año tras alcanzar la remisión. Luego puede disminuirse 50 mg cada 2 ó 3 meses, hasta dejar una dosis de mantenimiento de 50 mg, que puede mantenerse durante varios meses más, antes de intentar suspenderla.

Recomendaciones generales:

- Prevención de candidiasis orofaríngea.
- Protectores gástricos.
- Calcio y vitamina D. Bisfosfonatos cuando estén indicados.
- Control estricto del recuento de leucocitos en sangre periférica así como controles de función renal y hepática.
- El tratamiento de la fase de mantenimiento debe durar entre 12 y 18 meses, aún así son probables las recaídas.
- Detección de portadores nasales de Staphylococcus aureus.

sión heterogéneos, lo que en ocasiones hace difícil extrapolar sus conclusiones a pacientes con características diferentes.

Granulomatosis de Wegener

La mayoría de los expertos recomiendan establecer las pautas de tratamiento según la severidad de la enfermedad[28]. Por lo tanto, es necesario distinguir las siguientes formas clínicas de presentación:

1) Enfermedad localizada.

2) GW "clásica" o generalizada, sin afectación de órganos vitales.

3) GW "clásica" o generalizada, con afectación de órganos vitales.

4) Situaciones muy graves (hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva).

5) Situaciones refractarias al tratamiento habitual.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Se trata de una forma clínica cuyas manifestaciones quedan restringidas a las vías aéreas superiores y/o inferiores, sin síntomas constitucionales, ni criterios de vasculitis sistémica. Se considera un subgrupo de pacientes sin enfermedad grave, sobre todo en aquellos que presentan afectación exclusiva del tracto respiratorio superior. En estos casos, el cotrimoxazol (trimetropin 160-320 mg/sulfametoxazol 800-1600 mg)[29,30,31], administrado dos veces al día, durante 24 meses, se puede utilizar en monoterapia o asociado con corticoides. Esta asociación farmacológica puede emplearse tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. Los pacientes deben ser evaluados cada tres meses, para detectar posibles recaídas, efectos secundarios y/o presencia de sobreinfecciones locales. Es posible que en algunos casos sea necesaria la utilización de ciclofosfamida.

Tratamiento de la GW "clásica" o generalizada, sin afectación de órganos vitales

Según la definición de los expertos del grupo EUVAS (European Vasculitis Study Group) esta forma clínica agruparía a pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico, localizada en el tracto respiratorio, que se acompaña de síntomas constitucionales, pero que a su vez mantienen una buena función renal y pulmonar (es decir, valores de creatinina iguales o inferiores a 1,7 mg/dl, una presión parcial del oxígeno superior a 70 mmHg y una capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono superior al 70%).

En esta forma clínica es necesario utilizar inmunosupresores. Como tratamiento de inducción se pueden emplear tanto metotrexato (20 a 25 mg/ una vez a la semana, vía oral), como ciclofosfamida (2 mg/Kg/día, vía oral); en ambos casos asociando corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, vía oral).

Sin embargo, cuando el metotrexato se utiliza como terapia del mantenimiento, la probabilidad de recaídas es más elevada que en los grupos de ciclofosfamida (Estudio NORAM[32]).

Aun así, se recomienda en primer lugar el tratamiento con metotrexato tanto para la inducción como para el mantenimiento, por su menor toxicidad, pero teniendo en cuenta que la monitorización del paciente debe ser muy estricta. Tampoco disponemos de datos de tratamiento con metotrexato que superen los 12 meses de terapia de mantenimiento.

Tratamiento de la GW "clásica" o generalizada, con afectación de órganos vitales

El tratamiento que en la actualidad ha conseguido un mayor número de remisiones es la combinación de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, vía oral) y ciclofosfamida (2 mg /kg/día, vía oral). Aunque existe una amplia variabilidad de regímenes orales y endovenosos, según las distintas series analizadas, esta pauta sigue siendo considerada como el "gold standard" del tratamiento. Hay un estudio todavía abierto no publicado, llevado a cabo por el grupo EUVAS que compara la eficacia de los regímenes oral e intravenoso de ciclofosfamida (estudio CYCLOPS)[31]. Los resultados preliminares de este estudio, que incluye a 160 pacientes, muestran que probablemente no hay diferencias significativas entre las dos pautas (oral y endovenosa), en cuanto a eficacia, aparición de efectos secundarios y mortalidad asociadas.

Como tratamiento de inducción se dispone pues de dos posibilidades (tabla 4):

1) Ciclofosfamida oral (2 mg/Kg/día), asociada con corticoides en las dosis convencionales.

2) Ciclofosfamida intravenosa (15 mg/kg/ cada 2 semanas durante las tres primeras perfusiones y, posteriormente, cada 3 semanas), asociada con corticoides en las dosis convencionales.

En una reciente revisión, Bosch et al recomiendan los pulsos de ciclofosfamida en dosis de 0,6 a 0,7 g/m^2 (15 mg/kg; dosis máxima 1 g/m^2), administrados cada tres semanas, durante 6 meses, asociada con prednisona oral (1 mg/Kg/día)[30]. Dosis de ciclofosfamida menores a 10 gramos durante los 6 primeros meses de tratamiento se relacionan con mayor probabilidad de recaídas a pesar del tratamiento de mantenimiento[33].

Tabla 5: ***Ensayos Clínicos de tratamiento en GW***

Inducción	Mantenimiento
CYCLOPS[a]	CYCAZAREM[e]
NORAM[b]	NORAM[b]
MEPEX[c]	MEJORE[f]
RITUXIMAB[d]	WGET[g]
	Co - TRIMOXAZOLE[h]
	IMPROVE[i]
	REMAIN[j]

[a]Ciclofosfamida oral versus pulsos intravenosos (no publicado).
[b]Metotrexato versus Ciclofosfamida en GW sin afectación renal.
[c]Bolos de Metilprednisolona versus Plasmaféresis en el tratamiento de las situaciones graves (no publicado).
[d]Rituximab versus placebo en el tratamiento de las situaciones refractarias.
[e]Azatioprina versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.
[f]Micofenolato Mofetil versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.
[g]Etanercept versus Ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento.
[h]Co-trimoxazole versus placebo como tratamiento de mantenimiento.
[i]Micofenolato mofetil versus azatioprina como tratamiento de mantenimiento (no publicado).
[J]Azatioprina y prednisolona durante 2 años versus 4 años en pacientes con vasculitis renal (no publicado).

La prednisona se debe disminuir progresivamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg hacia el mes 15, momento en el que puede disminuirse a 7,5 mg, durante tres meses más. Habitualmente se requerirá una dosis de mantenimiento entre 5 y 7,5 mg/día.

Como tratamiento de mantenimiento se dispone también de varias posiblidades:

1) Azatioprina (2 mg/kg/día durante 6 meses y, posteriormente, 1,5 mg/kg/día durante al menos 6 meses más).

2) Metotrexato.

3) Micofenolato Mofetilo.

4) Leflunomida.

La elevada tasa de complicaciones en relación con el uso de ciclofosfamida, ha favorecido la investigación de otros inmunosupresores como tratamiento de mantenimiento en la GW con afectación de órganos vitales (Estudio EUVAS CYCAZAREM)[34]. Atendiendo a los resultados de dicho ensayo clínico, se recomienda la azatioprina como fármaco de primera elección, asociada a corticoides[30,34]. Así pues, cuando la enfermedad esté en remisión, preferentemente dentro de los seis primeros meses, la ciclofosfamida se sustituirá por azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día, que se mantendrá hasta completar el año de tratamiento (contando desde que se inició el tratamiento con ciclofosfamida). A partir del año se baja la azatioprina a 1,5 mg/kg/día que se mantiene durante 6 meses más. Luego, se podrá disminuir la dosis o suspender dependiendo de la evolución de la enfermedad. Con esta pauta el Grupo EUVAS consiguió un 77% de remisiones a los tres meses y un 93% a los 6 meses en pacientes con GW y PM.

Con respecto a este tratamiento, se han observado mejores respuestas en los pacientes ANCA negativos, mientras que los C-ANCA/anti-PR 3 positivos tienen una mayor probabilidad de recaídas de la enfermedad.

Las otras opciones terapéuticas (leflunomida, metotrexato o micofenolato mofetil) se pueden utilizar en el caso de que existan contraindicaciones o intolerancia a la azatioprina, pero los datos actuales son muy escasos y, en general, las recidivas son muy frecuentes[35-39].

Tratamiento de las situaciones muy graves (hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva)

Como tratamiento de inducción en ambos casos se recomienda las megadosis intravenosas de ciclofosfamida, asociadas con pulsos de metilprednisolona. Con este régimen terapéutico sólo se observa respuesta en un 50 % de los pacientes, por lo que se han investigado más opciones terapéuticas. Basándonos en análisis de estudios retrospectivos, el uso del recambio plasmático asociado al tratamiento inmunosupresor, podría aportar beneficios importantes en algunos pacientes. De hecho, es el mejor tratamiento complementario a la ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal o hemorragia pulmonar.[40-44]

Como tratamiento de mantenimiento, una vez superada la fase inicial, se utiliza la azatioprina con corticoides a las dosis habituales (Tabla 5). No obstante, este tratamiento tiene un nivel de evidencia científica bajo y un grado de recomendación D.[30]

Tratamiento de la enfermedad refractaria

Se han investigado numerosas terapias en pacientes no respondedores al tratamiento estándar de corticoides y ciclofosfamida, o cuando ésta esté contraindicada. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, que analicen su eficacia (Tabla 6).

Con respecto a los fármacos anti Factor de necrosis tumoral alpha (anti-TNFα), los resultados revisados en la literatura aportan conclusiones contradictorias sobre sus beneficios.

Infliximab
Ha mostrado importante eficacia terapéutica en esta enfermedad[45-47], en varios estudios abiertos que incluyen escasos pacientes. Por otra parte, existen casos de vasculitis asociadas a ANCA que aparecen como efectos secundarios en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con Infliximab[48]. Serían necesarios estudios más amplios y bien diseñados para conocer el verdadero papel que representa este fármaco en el tratamiento de la GW.

Etanercept
No ha mostrado eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en la GW, en un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, controlado con placebo a doble ciego, que incluyó 180 pacientes[49] y, además, podría inducir un alto riesgo de cáncer en estos sujetos[50], por lo que en principio no debería ser utilizado en el tratamiento de la GW. No existen datos publicados sobre Adalimumab en el tratamiento de la GW.

Rituximab
Ha mostrado notable eficacia en varias series que incluyen escasos pacientes[51-54]. La dosis utilizada fue de 375 mg/m^2 semanal, durante 4 semanas consecutivas (también se asociaron dosis altas de corticoides e inmunosupresores). Existe en la actualidad un ensayo clínico para comparar rituximab versus ciclofosfamida, del que todavía no se han publicado los resultados (Tabla 5).

Inmunoglobulinas intravenosas
También han mostrado eficacia en pequeñas series de pacientes con GW refractaria al tratamiento habitual o en casos de embarazo[55].

En resumen, la indicación definida de las inmunoglobulinas intravenosas y de las terapias biológicas (Infliximab y Rituximab), así como las pautas terapéuticas, dosis más adecuadas y la duración del tratamiento aún se desconocen. Actualmente, deben reservarse para pacientes refractarios al tratamiento convencional, donde se han obtenido resultados prometedores. Faltan ensayos clínicos prospectivos amplios y bien diseñados que avalen su uso en casos refractarios o como fármacos de primera elección[56].

Tabla 6: ***Tratamientos utilizados en pacientes refractarios al tratamiento habitual***

- Infliximab
- Rituximab
- Inmunoglobulinas intravenosas
- Micofenolato Mofetil
- 15-Deoxipergualin
- Globulina antitimocito

TRATAMIENTO DE LA POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA

El tratamiento es similar al de la GW clásica agresiva. Consiste en la administración de ciclofosfamida 2 mg/kg/día, vía oral, asociada con corticoides a dosis altas. En situaciones graves algunos autores prefieren la pauta endovenosa de ciclofosfamida (0,7 gr/m^2) junto con pulsos de corticoides. Cuando existe fallo renal o hemorragia pulmonar puede asociarse recambio plasmático. Un vez inducida la remisión, puede continuarse con corticoides y ciclofosfamida o bien sustituir ésta por azatioprina. Existen datos muy escasos sobre la utilización de terapias biológicas en la PM, pero en casos graves y refractarios podrían emplearse los mismos fármacos y pautas terapéuticas que en la GW.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duna, GF, Cotch, MF, Galperin, C, et al. Wegener's granulomatosis: Role of environmental exposures. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:669-74.
2 . Stone, JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis Rheum 2003; 48:2299-309.
3 . Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de - Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med. 1994; 120(1): 12-7.
4. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, Schurgers M, Segaert M, D'Haese PC, De Broe ME. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. Nephrol Dial Transplant. 1995; 10: 1162-5.
5. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J Intern Med. 1994; 236: 543-8.

6. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116:488-98.
7. Duna, GF, Galperin, C, Hoffman, GS. Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:949-86.
8. Murty GE : Wegener´s granulomatosis: Otorhinolaryngological manifestations. Clin Otolaryngol Allied Sci 1990; 15: 385-93.
9. Cordier, JF, Valeyre, D, Guillevin, L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97: 906-12.
10. Woodworth, TG, Abuelo, JG, Austin, HA III, Esparza, A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1987; 66: 181-91.
11. Reinhold-Keller, E, Beuge, N, Latza, U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. Arthritis Rheum 2000; 43:1021-32.
12. Fechner, FP, Faquin, WC, Pilch, BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. Laryngoscope 2002; 112:1945-50.
13. Garovic, VD, Clarke, BL, Chilson, TS, Specks, U. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. Am J Kidney Dis 2001; 37 (1):E5.
14. Merkel, PA, Lo, GH, Holbrook, JT, et al. Brief communication: High incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener Granulomatosis: The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) study. Ann Intern Med 2005; 142: 620-26.
15. Kariv, R, Sidi, Y, Gur, H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 349-59.
16. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998; 41: 1521-37.
17. Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al: Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer en patients with Wegener´s granulomatosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 365-71.
18. Kuhlman JE, Hruban RH, Fishman EK: Wegener granulomatosis: CT features of parenchymal lung disease. J Comput Assist Tomgr 1991; 15: 948-52.
19. Devany KO, Travis WD, Hoffman G, et al: Interpretation of head and neck biopsias in Wegener`s granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies en 70 patients. Am J Surg Pathol 1990; 14: 555-64.
20. Hauer, HA, Bajema, IM, Van Houwelingen, HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int 2002; 61: 80-89.
21. Schnabel, A, Holl-Ulrich, K, Dalhoff, K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. Eur Respir J 1997; 10: 2738-43.
22. Daoud, MS, Gibson, LE, DeRemee, RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 605-12.
23. Leavitt, RY, Fauci, AS, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33: 1101-7.
24. Jennette JCH, Falk RJ, Andrassy k, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192.
25. Hagen, EC, Daha, MR, Hermans, J, et al for the EC/BCR project for ANCA assay standardization. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. Kidney Int 1998; 53: 743-53.
26. Levy, JB, Hammad, T, Coulthart, A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int 2004; 66:1535.
27. Lane, SE, Watts, RA, Shepstone, L, Scott, DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM 2005; 98:97-111.
28. Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasma autoantibody -associated systemic vasculitis: initiatives of European Community Systemic Vasculitis Clinical trials Study Group. Mayo Clin Proc. 1997; 72(8):737-747.
29. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch CoTrimazole Wegener Study Group. N Engl J Med1996; 335:16.
30. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vaculitis. A Systematic Review. JAMA, 2007; 298: 655-669.
31. Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Bulletin of NYU hospital for Joint Diseases 2006; 64: 60-66.
32. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med. 2003; 114: 463-9.
33. Mukhytar C., Flossmanaa O., Hellmich B, et al. Outcomes from studies of Antineutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitis: a systematic review by the EULAR Systemic Vasculitis Task Force. Ann Rheum Dis. ARD online 2 Oct 2007
34. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of mainte-

nance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003; 349: 36-44.
35. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 2004; 51(2):278-83.
36. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(12): 2725-32.
37. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(3):315-20.
38. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E; German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. Rheumatology (Oxford). 2007; 46(7):1087-91.
39. Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. Arthritis Rheum. 2002; 47(3): 326-32.
40. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GM antibodies. Kidney Int.1991; 40: 757-763.
41. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. J Clin Apher. 2005; 20(4): 230-4.
42. Iwatani H, Uzu T, Kakihara M, Nakayama Y, Kanasaki K, Yamato M, Hirai Y, Umimoto K, Yamauchi A. A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary bleeding successfully treated with double filtration plasmapheresis (DFPP). Clin Exp Nephrol. 2004; 8(4): 369-74.
43. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis. 2003; 42(6):1149-53.
44. Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, Tsuda H, Nagasawa T. Outcome of collagen vascular diseases by treatment with plasmapheresis. Ther Apher. 1998; 2(4):268-72.
45. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, Guillevin L. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. Rheumatology (Oxford). 2002; 41(10):1126-32.
46. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. Rheumatology (Oxford). 2002; 41(11):1303-7.
47. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, Savage C, Pusey C, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(3):717-21.
48. Ashok D, Dubey S, Tomlison I. C-ANCA positive systemic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Clin Rheumatol.2007 Aug 22.
49. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med. 2005; 352(4):351-61.
50. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, Specks U, Merkel PA, Spiera R, Davis JC, St Clair EW, McCune WJ, Ytterberg SR, Allen NB, Hoffman GS; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. Arthritis Rheum. 2006; 54(5):1608-18.
51. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. J Intern Med. 2005;257(6):540-8.
52. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(2):180-7.
53. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2006; 45(11):1432-6.
54. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25(1 Suppl 44):S23-7.
55. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. QJM. 2000; 93(7):433-9.
56. Guillevin L, Pagnoux C. Treatment of ANCA-associated vascularitides. Presse Med, 2007; 36: 922-7.

Síndrome de Churg-Strauss

J.A. Castellano Cuesta[1], J. González Domínguez[2], A. García Manzanares[3].
[1]Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. [2]Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. [3]Sección de Reumatología, Hospital de Torrevieja, Alicante.

CONCEPTO Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

El síndrome de Churg-Strauss (SCS) también conocido con el nombre de Granulomatosis Alérgica es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta vasos de pequeño calibre y, en menor proporción, de mediano calibre. Fue descrito desde el punto de vista histopatológico por primera vez, en 1951, por Jacob Churg (1910-2005) y Lotte Strauss (1913-1985), anatomopatólogos del hospital Mount Sinai de New York, donde trabajaron inicialmente bajo la dirección de Paul Klemperer. En el artículo original estos autores describen las tres lesiones histológicas típicas de la enfermedad[1]: a) infiltración tisular de eosinófilos, b) formación de granulomas y c) vasculitis necrotizante afectando vasos de pequeño y mediano tamaño. Once de los 13 pacientes que describieron fueron estudiados post mortem y todos tenían una enfermedad avanzada sin haber recibido tratamiento. A pesar de ello, sólo en 10 de los 13 pacientes se demostraron los tres hallazgos patológicos característicos. Teniendo esto en cuenta, no es extraño que dicha tríada anatomopatológica tenga una baja sensibilidad diagnóstica, especialmente con la existencia actual de tratamientos muy eficaces y realizando estudios histológicos habitualmente limitados a biopsias de pequeño tamaño. Diferentes trabajos ponen de manifiesto que dicha tríada sólo se observa en la actualidad en el 25% de los casos post mortem y en el 10%-15% de los casos in vivo.

Para superar estas limitaciones, Lanham et al., en 1984, propusieron una combinación de datos clínicos y patológicos como base del diagnóstico. Definieron la enfermedad como la asociación de: a) asma, b) eosinofilia (> $1{,}5x10^9$/L; 1,500/µL) y c) vasculitis sistémica afectando dos o más órganos extrapulmonares[2]. Estos criterios diagnósticos fueron ampliamente aceptados, aunque su validez y seguridad no fue demostrada en amplios estudios prospectivos. En algunas series retrospectivas de pacientes se ha visto que su aplicación a la clínica tiene una buena sensibilidad y especificidad. Sólo escasos pacientes quedarían falsamente excluidos del diagnóstico al no presentar asma, eosinofilia en el rango exigido (sobre todo si se han empleado corticoides previamente) o en aquellos en los que el proceso vasculítico se limita a un solo órgano extrapulmonar. Hay que tener en cuenta que existen formas limitadas de la enfermedad que afectan un solo órgano y casos aislados que no presentan asma.

Tabla 1: ***Criterios de clasificación (American College of Rheumatology, 1990)***[3]

- Historia de asma.
- Eosinofilia periférica superior al 10% o mayor de 1.500 células/mm^3.
- Mono o polineuropatía, atribuible a vasculitis sistémica.
- Infiltrados pulmonares radiológicos, migratorios o transitorios, atribuibles a vasculitis sistémica.
- Afectación de senos paranasales. Historia de dolor agudo o crónico paranasal o velamiento radiológico de senos paranasales.
- Eosinófilos extravasculares. Biopsia de arteria, arteriola o vénula que muestra acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares.

Nota: La presencia de al menos 4 criterios confiere una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 85% y 99,7% respectivamente. Es preciso recordar que estos criterios de clasificación fueron diseñados para diferenciar el SCS de otras vasculitis, pero no para diferenciarlo de enfermedades no vasculíticas. Los criterios no están ideados para hacer el diagnóstico en un caso concreto.

Posteriormente, el ACR (American College of Rheumatology) en 1990, definió la enfermedad mediante sus criterios de clasificación que son los más aceptados en la actualidad (tabla 1)[3]. La presencia de al menos 4 de los 6 criterios confirió una sensibilidad y especificidad diagnósticas del 85% y 99,7% respectivamente en la población estudiada. Es preciso recordar que estos criterios de clasificación fueron diseñados para diferenciar el SCS de otras vasculitis, pero no para diferenciarlo de enfermedades no vasculíticas. Estos criterios no están ideados para hacer el diagnóstico en un caso concreto y su validez no ha sido estudiada en otros grupos de población. En alguna serie retrospectiva hasta el 39% de los pacientes quedan sin diagnóstico mediante los criterios del ACR. Algunos de estos casos no reú-

nen los criterios diagnósticos al no observarse infiltrados pulmonares, alteraciones de los senos paranasales, neuropatía o una biopsia que muestre un vaso sanguíneo con eosinófilos extravasculares.

En la Conferencia Consenso de Chapel Hill (1994) se definió al SCS como una inflamación rica en eosinófilos y granulomatosa del tracto respiratorio, y vasculitis necrotizante afectando vasos de pequeño y mediano tamaño, asociada con asma y eosinofilia[4]. También parece una definición muy poco sensible para realizar el diagnóstico en un caso concreto, ya que la vasculitis necrotizante y el infiltrado de eosinófilos del tracto respiratorio sólo se observan en la mitad de los pacientes aproximadamente y la presencia de granulomas es mucho más rara, no llegando al 20%.

Todos estos sistemas de clasificación tienen, pues, importantes limitaciones, especialmente en pacientes con formas leves o limitadas de la enfermedad, en casos atípicos o en pacientes tratados previamente con corticoides, que modifican la expresividad clínica de una forma rápida.

De este modo, para realizar el diagnóstico de un caso concreto tendremos que hacer una minuciosa valoración clínica, analítica, de pruebas de imagen, histopatológica y de exclusión de otras enfermedades que pudieran remedar al SCS. Clínicamente se caracteriza por la presencia de asma, rinitis, sinusitis, infiltrados pulmonares, neuropatía periférica, lesiones cutáneas, músculoesqueléticas, cardíacas, renales y digestivas. Desde el punto de vista analítico por la presencia de eosinofilia (mayor de 1.500 / mm^3 o mayor del 10%), aumento de los niveles de Ig E y por la positividad de p-ANCA/anti-MPO en el 40% de los casos. Desde el punto de vista histopatológico por cualquiera de las tres alteraciones características descritas por Churg y Strauss.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 1-4 casos por millón de habitantes / año y una prevalencia de 7-14 casos por millón[5]. En algunas series es algo más frecuente en mujeres (3:2) y en otras no hay diferencia sustancial en cuanto al género. Suele aparecer entre la tercera y quinta décadas de la vida (edad media 45 años, rango 2-85 años). Su presentación es infrecuente en mayores de 65 años y en niños[6]. En nuestro país las series más amplias son la del grupo de Solans y col., de Barcelona, con 32 pacientes[7] y la de Ríos Blanco y col., de Madrid, con 16 pacientes[8].

ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida y su patogenia multifactorial. Aunque se desconoce la causa exacta del SCS, se cree que están involucrados factores genéticos inmunoalérgicos (eosinófilos y linfocitos T-helper 2), así como los anticuerpos anticitoplásmicos (p-ANCA/anti-MPO), presentes en el 40% de los pacientes. El papel etiológico directo de los inhibidores de los leucotrienos es cada vez menos aceptado[9].

La enfermedad se ha asociado con la presencia de HLA-DRB4[10], lo cual sugiere la existencia de un factor genético, sin embargo, la agregación familiar es excepcional.

La infiltración tisular de eosinófilos y la formación de granulomas parecen cruciales en la patogenia. El incremento de expresión de receptores 3 TRAIL y DDR 1 (Discoidin domain receptor 1) en la superficie de los eosinófilos también parece ser de suma importancia, ya que dichos receptores tienen una función antiapoptótica, prolongando la vida media de estas células[11, 12]. El eosinófilo es una célula que interviene en el proceso inflamatorio, capaz de sintetizar mediadores lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas), quimoquinas (eotaxinas), citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-α) o inmunomoduladoras (IL-4, IL-5). La activación de los eosinófilos y la liberación de sus productos de degranulación son los principales responsables de muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Así, la liberación de la proteína catiónica de los eosinófilos, de la proteína básica mayor y de la proteína-X es la responsable de la cardiotoxicidad. Por su parte, la liberación de neurotoxina puede contribuir al desarrollo de neuropatía periférica. La eotaxina incrementa las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 y de este modo favorece la unión de los eosinófilos a las células endoteliales activadas.

El papel de los ANCA en la patogenia de las lesiones endoteliales vasculíticas también es ampliamente aceptado.

Ciertas citoquinas producidas por los linfocitos T-helper 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) están incrementadas en la enfermedad activa y pueden activar a los eosinófilos así como guardar relación con el asma. Otros estudios también implican a los linfocitos T-helper 1 en los mecanismos de producción de la enfermedad.

Por otra parte, en ciertos modelos experimentales se ha observado que la autorreactividad de células T depende de células B. De este modo, podría existir una disregulación de células B y T autorreactivas que inducirían a la hipereosinofilia y la presencia de ANCA, núcleo central de la etiopatogénesis de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente se describe la evolución de la enfermedad a lo largo de tres fases clínicas sucesivas: un primer estadio prodrómico en el que predominan las manifestaciones alérgicas (rinitis, asma, pólipos nasales, alergia a fármacos -antibióticos fundamentalmente-, alergia alimentaria, al polvo o al polen), un segundo estadio que cursa con hipereosinofilia sanguínea e infiltrados tisulares de eosinófilos (neumonía eosinófila de Löffler, infiltración miocárdica y gastroenteritis eosinofílica) y un tercer estadio de vasculitis sistémica con afectación de diferentes órganos (sobre todo piel, sistema nervioso periférico y riñones).

En la actualidad se han descrito dos fenotipos diferentes de la enfermedad dependiendo de la presencia o ausencia de ANCA. Los pacientes ANCA positivos suelen presentar mayor frecuencia de manifestaciones constitucionales, sinusitis, glomerulonefritis, hemorragia alveolar, púrpura cutánea, mononeuritis múltiple, afectación del sistema nervioso central y presencia de vasculitis en las muestras de biopsia, mientras que en los ANCA negativos es más frecuente la fiebre, pericarditis, cardiomiopatía, infiltrados pulmonares, derrame pleural y livedo reticularis[13].

Las manifestaciones clínicas fundamentales del SCS son las siguientes[2, 7, 8, 14, 15, 16, 17]:

Factores desencadenantes

Pueden ser factores desencadenantes de la enfermedad, en pacientes previamente asmáticos, la retirada o bajada brusca de la dosis de corticoides, el uso de inhibidores de los leucotrienos (montelukast, zafirlukast y pranlukast), cocaína, macrólidos o mesalazina (sólo se ha descrito algún caso aislado por estas tres substancias). Es probable que los inhibidores de los leucotrienos no sean los verdaderos desencadenantes de la enfermedad, sino el descenso de corticoides que suele realizarse al añadir estos fármacos al tratamiento del asma. En estos casos, podría tratarse de un SCS desde el principio, que estaría enmascarado por el uso de corticoides y que hasta ese momento no habría desarrollado el estadio vasculítico[18].

Síntomas generales

Presentan astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre el 70% de los pacientes, al inicio del cuadro vasculítico. También son frecuentes las artromialgias e incluso la artritis no erosiva (15%), localizada generalmente en rodillas, codos, muñecas y manos. Algún caso anecdótico de poliartritis se ha confundido inicialmente con la artritis reumatoide (AR). También se ha descrito algún caso aislado de miositis comprobada histológicamente.

Alteraciones ORL

Se presentan en el 75% de los casos. La rinitis alérgica aparece en el 65% de los pacientes y precede en varios años al asma. Los pólipos nasales se observan en el 25% de los casos y la sinusitis en el 60%. Más raramente pueden aparecer úlceras orales, secreción a través del conducto auditivo externo, infiltración eosinofílica de la mastoides y oído medio, hipoacusia neurosensorial grave, vértigo central o periférico, parálisis de las cuerdas vocales con disfonía, parálisis facial o crecimiento parotídeo.

Asma

Se presenta casi en el 100% de los casos; suele ser grave, con frecuentes estatus asmáticos, corticodependiente e incluso corticorresistente. Habitualmente, precede a la sintomatología vasculítica durante varios años (2 meses a 30 años, media 9 años), pero en la mitad de los casos es de inicio reciente (menos de 6 meses). Se han descrito casos aislados en los que el asma se presenta simultáneamente con la vasculitis y situaciones excepcionales en las que no se desarrolló asma. Tiende a ser de aparición más tardía que el asma de tipo alérgico y suelen faltar los antecedentes familiares de atopia. En la mayoría de las ocasiones el inicio es en la edad adulta (edad media 33 años; rango 20-70 años). Las bronquiectasias con sobreinfección respiratoria crónica también pueden preceder a la fase vasculítica en varios años. El asma suele permanecer como sintomatología residual tras la remisión de la vasculitis con el tratamiento.

Otras alteraciones pulmonares

Los infiltrados pulmonares (figura 1) son muy característicos y se observan en el 40%-50% de los casos. Son parcheados o difusos, migratorios y recidivantes (síndrome de Löffler), y de localización predominantemente periférica[19]. No tienen distribución lobular ni segmentaria. Otras posibles alteraciones pulmonares son la neumonía eosinófila crónica, la hemorragia alveolar difusa (4%), nódulos pulmonares de diferentes tamaños, lesiones granulomatosas múltiples de la mucosa traqueobronquial, pleuritis, derrame pleural, adenopatías cervicales o mediastínicas y la presencia de eosinofilia en el esputo o en el lavado broncoalveolar[19]. El líquido pleural es un exudado rico en eosinófilos. Este tipo de derrames no son específicos del SCS y pueden ser observados en casos de traumatismos,

pneumotórax de cualquier causa, cáncer, insuficiencia cardíaca, infección y en otras enfermedades autoinmunes sistémicas.

Mononeuritis múltiple

Se presenta en el 70%-80% de los casos. Afecta sobre todo a los nervios peroneo común, tibial posterior, sural, poplíteo interno, cubital, mediano y radial. Suele ser de tipo sensitivo-motor. Puede llegar a ser grave e invalidante y dejar sintomatología residual permanente. La polineuropatía simétrica o asimétrica y la neuropatía sensorial son también frecuentes, pero menos características que la mononeuritis múltiple[20, 21]. La neuropatía fulminante remedando al síndrome de Guillain-Barré es excepcional. También se han descrito algunos casos aislados de parálisis de pares craneales (parálisis facial, neuropatía óptica isquémica), parálisis del nervio frénico y, otras formas clínicas que remedan la polimiositis idiopática.

Alteraciones cutáneas

Se presentan en el 50%-70% de los pacientes. Las lesiones pueden ser variables; la púrpura palpable (figura 2) y los nódulos eritematosos son las lesiones más frecuentes. También pueden observarse granulomas de Churg-Strauss, urticaria, urticaria solar, livedo reticularis, pápulas, pápulas genitales, vesículas, pústulas, bullas, isquemia digital, fenómeno de Raynaud o alteraciones inflamatorias de la arteria temporal.

Alteraciones gastrointestinales

Pueden afectar cualquier tramo del tubo digestivo y ocurren en el 35%-45% de los pacientes. Se pueden presentar en forma de inflamación vasculítica difusa o nodular de la mucosa intestinal, isquemia, hemorragia o perforación. Puede aparecer esofagitis vasculítica, gastroenteritis eosinofílica, dolor abdominal isquémico, diarrea, perforaciones múltiples a cualquier nivel, abdomen agudo por peritonitis, erosiones colorrectales, apendicitis, pancreatitis, colecistitis e infarto hepático. Con relativa frecuencia se precisa laparotomía quirúrgica urgente.

Alteraciones renales

La glomerulonefritis segmentaria y focal o necrotizante difusa, con formación de semilunas, se presenta en el 25%-35% de los casos y puede cursar con insuficiencia renal rápidamente progresiva[15]. Suele ser menos grave que en la granulomatosis de Wegener y en la PAN microscópica, pero también puede evolucionar a insuficiencia renal crónica.

Figura 1. ***Radiografía de tórax con infiltrados difusos no cavitados (Con autorización del Fondo de imagen de la SER. Autor: Dr. Miguel Belmonte, Hospital General de Castellón)***

Figura 2. ***Púrpura palpable***

Con menor frecuencia aparece glomerulonefritis mesangial, infarto renal, nefritis intersticial eosinofílica, estenosis ureteral, eosinofiluria, prostatitis granulomatosa eosinofílica, vejiga neurógena y dolor neuropático a la erección. El 75% de los casos con nefropatía son ANCA positivos frente al 25% de los pacientes que no presentan esta complicación. La mortalidad a los 5 años en el primer grupo es del 12% y en el segundo del 2,7%.

Alteraciones cardiovasculares

Se dan en el 30%-35% de los pacientes y, aunque no siempre son graves, suponen la primera causa de mortalidad en el SCS. Puede afectarse cualquiera de las estructuras tisulares cardíacas, ya por infiltración de eosinófilos, ya por vasculitis. El cuadro clínico más frecuente es el desarrollo de insuficiencia cardíaca de instauración aguda. Puede

observarse pericarditis aguda con o sin derrame en la cuarta parte de los pacientes. La pericarditis constrictiva y el taponamiento pericárdico son más raros. La miocardiopatía inflamatoria y/o isquémica-vasculítica ocurre entre el 14% y el 25% de los casos. Puede manifestarse como miopericarditis, miocarditis eosinofílica, disfunción del ventrículo izquierdo, vasculitis coronaria, ángor, IAM con shock cardiogénico, regurgitación mitral por fibrosis de los músculos papilares, cardiomiopatía dilatada o restrictiva. La ecocardiografía se ha mostrado útil en la detección de la miocardiopatía. La evidencia de defectos de perfusión miocárdica en el SPECT, en el PET o en la RM también puede ser de ayuda diagnóstica. Otras posibles manifestaciones son la endomiocarditis eosinófila, la fibrosis endomiocárdica, anomalías de la conducción, arritmias, trombos intraventriculares, trombosis intrapericárdica e incluso muerte súbita sin síntomas previos (algunos casos son diagnosticados en la autopsia). Dado su mal pronóstico, se debe realizar un diagnóstico y tratamiento precoz para evitar su progresión. En este sentido la RM puede ser de ayuda.

Alteraciones del SNC

Pueden ser de localización focal o difusa y ocurren en el 8%-14% de los casos. La vasculitis cerebral puede originar cuadros clínicos muy variados: infarto cerebral, trombosis venosa, hemorragia subaracnoidea, hemorragias intraparenquimatosas, afección meníngea, anosmia, vértigo y síndrome de Parinaud -parálisis conjugada de la mirada vertical-, ceguera cortical por infartos occipitales, neuropatía del trigémino y síndrome de Horner, entre otros.

Alteraciones oculares

Aparecen en el 15% de los casos. Pueden manifestarse como epiescleritis, nódulos conjuntivales, exoftalmos, miositis orbitaria, pseudotumor inflamatorio orbitario, uveítis anterior, oclusión de arterias retinianas, incluyendo la arteria central de la retina de forma bilateral, neuropatía óptica isquémica, oclusiones venosas retinianas, queratitis ulcerativa marginal, vasculitis retiniana, coroidea, del nervio óptico y de los nervios oculomotores. Algunas de estas alteraciones se pueden manifestar por ceguera súbita.

Otras alteraciones

Trombosis venosa profunda, aneurismas venosos, mastitis eosinofílica, dolor de los músculos maseteros de carácter isquémico, etc...

LABORATORIO

Las alteraciones de laboratorio más llamativas son la elevación de los reactantes de fase aguda, la eosinofilia (1.500-30.000 eosinófilos / mm^3; 10%-70% en el recuento diferencial), el aumento de Ig E y la presencia de ANCA en el 40%-50% de los pacientes. La mayoría de las veces presentan un patrón p-ANCA por IFI y especificidad anti-MPO por ELISA. Su positividad se correlaciona con la presencia de afectación renal, hemorragia pulmonar, alteraciones del SNC y neuropatía periférica, mientras que su negatividad lo hace con la afectación cardíaca (pericarditis y miocardiopatía), derrame pleural, livedo reticularis y la presencia de fiebre. También pueden observarse algunos pacientes con patrón C-ANCA. La positividad del factor reumatoide y los ANA son hallazgos inespecíficos.

Recientemente se ha descrito que los niveles de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) por encima de 600 pg/ml tienen buena sensibilidad (93.3%) y especificidad (81.8%) para distinguir los pacientes con SCS de los que sufren asma. También se ha objetivado una elevación importante de leucotrieno E4 urinario en la fase aguda del SCS y de otras vasculitis, que tiende a descender al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad. Del mismo modo, se ha sugerido que el nivel sérico de la proteína catiónica de los eosinófilos podría ser utilizado como marcador de la actividad de la enfermedad.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la TAC torácica se observan opacidades bilaterales "en vidrio deslustrado" y consolidaciones del espacio aéreo de localización subpleural y de predominio en los lóbulos inferiores (corresponden a focos de neumonía eosinófila, neumonía organizada, granulomas necrotizantes, vasculitis granulomatosa y necrosis hemorrágica), nódulos centrolobulares múltiples menores de 5 mm de diámetro localizados entre las opacidades en vidrio deslustrado que rara vez se cavitan (corresponden a focos de bronquilitis eosinofílica y vasculitis peribronquiolar), nódulos múltiples de mayor tamaño que los anteriores, engrosamiento de las paredes bronquiales (su traducción histopatológica es un infiltrado de eosinófilos, hipertrofia muscular y ulceración mucosa), aumento del calibre de los vasos acompañado de opacidades perivasculares (podrían representar la vasculitis y el infil-

trado celular perivascular), engrosamiento de los septos interlobulares (generalmente en relación con insuficiencia cardíaca, pero también con infiltrado de eosinófilos y edema), signos de hiperinsuflación, adenopatías hiliares y mediastínicas, derrame pleural uni o bilateral y derrame pericárdico[19, 22]. En ocasiones se ha observado engrosamiento de la pared esofágica debido a vasculitis a dicho nivel. Las consolidaciones del espacio aéreo pueden estar rodeadas por una zona de opacidad en vidrio deslustrado (signo del halo) y pueden presentar una distribución lobular o una morfología perilobular bien delimitada respetando el lóbulo adyacente.

La angiografía puede mostrar signos de vasculitis y microaneurismas en los lechos vasculares afectos, sobre todo a nivel hepático y renal. Los microaneurismas pueden ser idénticos a los de la panarteritis nodosa clásica.

El diagnóstico definitivo se intenta hacer siempre a través de la biopsia tisular más apropiada según cada caso (cutánea, nervio sural, músculo, pulmonar, renal, intestinal -duodenal, rectal o colónica-, hepática, pleural, pericárdica, del tejido periorbitario, arteria temporal, endomiocárdica, nódulo linfático, mesenterio, etc...). En el 15% de los pacientes resulta negativa o con hallazgos inespecíficos.

Se han descrito algunos casos aislados con biopsia transbronquial positiva, en pacientes con enfermedad pulmonar activa, pero sin lesiones radiológicas torácicas en la zona de biopsia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde el punto de vista histopatológico la enfermedad se caracteriza por la tríada de: a) vasculitis necrotizante sistémica que afecta vasos de pequeño y mediano calibre (sólo se detecta en dos tercios de las muestras de biopsia); b) infiltración tisular de eosinófilos que se pueden localizar en la pared de los vasos sanguíneos o ser extravasculares y c) la presencia de granulomas peri o extravasculares (con o sin eosinófilos). De los pacientes biopsiados se logra un diagnóstico histopatológico definitivo en el 75%. La coexistencia de los 3 tipos de lesiones elementales es rara, presentándose sólo en el 13% de los casos. Se observa vasculitis necrotizante en el 56% de los pacientes (79% en los ANCA positivos y 39% en los ANCA negativos), infiltrado de eosinófilos vasculares o perivasculares en el 54% de los casos y granulomas extravasculares en el 15%-18%[7, 13].

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general.
- Estudio de coagulación.
- Eosinófilos en esputo y orina.
- Niveles de Ig E.
- Factor reumatoide, ANA, anti-DNA y anti-ENA.
- Crioglobulinas.
- C3 y C4.
- ANCA (IF) y MPO, PR 3 (ELISA).
- Esputos (X 3): Eosinófilos, cultivos, aspergillus, pneumocystis carinii.
- Parásitos en heces.
- Serología: hepatitis B y C, Aspergillus, Legionella, Mycoplasma, Triquina e hidatidosis.
- Mantoux y Booster.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiografía.
- Radiografía de tórax.
- Pruebas de función respiratoria con DLCO.
- Radiografía de senos paranasales.
- Ecografía abdominal y renal.
- TAC pulmonar de alta resolución.
- Evaluación por ORL y audiometría.
- Evaluación por Oftalmología.
- Evaluación por Neumología.
- Biopsias tisulares apropiadas (según la sintomatología y la localización de la vasculitis). Las más rentables y accesibles desde el punto de vista diagnóstico son la cutánea, de nervio sural y músculo. La biopsia pulmonar se realiza generalmente en pocos pacientes (entre el 10% y el 20% en varias series).

PRUEBAS DIRIGIDAS, A REALIZAR EN CASOS CONCRETOS, SEGÚN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Electromiograma.
- Biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar.
- Toracocentesis (exudado, glucosa baja, rico en eosinófilos).
- Pericardiocentesis (exudado como el anterior).
- TAC abdominal.
- TAC orbitario.
- TAC de senos paranasales.
- TAC y/o RM cerebral.
- Angiofluoresceingrafía.
- Coronariografía (puede mostrar vasculitis coronaria).
- RNM cardíaca, puede poner de manifiesto precozmente la fibrosis endomiocárdica, alteraciones de la perfusión miocárdica, el tejido cicatri-

cial isquémico, alteraciones de los músculos papilares y pericarditis. Algunos autores la consideran una prueba obligada en todos los pacientes con vasculitis asociadas con ANCA e incluso recomiendan el tratamiento agresivo precoz si se confirma la afectación cardíaca mediante esta prueba.
- Angiografía mesentérica.
- Estudios digestivos apropiados.
- Angiografía renal (algunos autores la recomiendan previamente a la biopsia renal, para excluir la posibilidad de microaneurismas).
- Punción y/o biopsia de médula ósea, si se plantea el diagnóstico diferencial con una leucemia por eosinófilos.
- Interconsulta a Cardiología, Hematología, Dermatología, Nefrología, Neurología o Cirugía cuando se consideren indicadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe ser minucioso ya que muchas otras enfermedades pueden simular de una manera muy fiel al SCS. Debe hacerse con otras enfermedades que cursan con eosinofilia e infiltrados pulmonares, todas ellas con características muy similares y a menudo difíciles de diferenciar. Entre ellas hay que destacar la eosinofilia pulmonar simple (síndrome de Löffler), la neumonía eosinófila aguda, neumonía eosinófila crónica, el síndrome hipereosinofílico idiopático, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el asma bronquial, granulomatosis broncocéntrica, el granuloma eosinófilo, la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la granulomatosis de Wegener, el síndrome del aceite tóxico y las neumonitis por hipersensibilidad.

Menos frecuentemente se podría plantear el diagnóstico diferencial con parasitosis (Strongyloides stercoralis, triquinosis, esquistosomiasis, hidatidosis, filariasis, ascaridiasis, larva migrans visceral -toxocara-, clonorquiasis, paragonomiasis, fasciolasis), infecciones por hongos (coccidioidomicosis, aspergillus), virus (citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV) y otras infecciones (tuberculosis, brucelosis, borrelia, chlamydia, lepra). Muchas de estas enfermedades podrían empeorar con tratamiento corticoideo e inmunosupresor, de ahí que sea necesaria una diligencia especial en descartarlas.

También pueden ser fuente de confusión ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica, pénfigo, dermatitis herpetiforme, otras), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, PAN clásica y microscópica, fascitis eosinofílica, síndrome eosinofilia-mialgia por L-Triftófano), neoplasias (leucemias, linfomas cutáneos, enfermedad de Hodgkin, tumores sólidos, otros) e inmunodeficiencias (síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome Hiper IgE, deficiencia selectiva de IgA) (tabla 2).

Tabla 2: ***Enfermedades y trastornos relacionados con eosinofilia***

Enfermedades "alérgicas"
- Enfermedades atópicas.
- Fármacos

Enfermedades infecciosas
- Parásitos: Ascaridiasis, triquinosis, larva migrans visceral (toxocara), filarias, esquistosomiasis, clonorquiasis, paragonomiasis, fasciolasis, hidatidosis.
- Hongos: Coccidioidomicosis, aspergillus.
- Virus: Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV.
- Otras infecciones: Tuberculosis, brucelosis, borrelia, chlamydia, lepra.

Trastornos hematológicos y neoplásicos
- Síndrome hipereosinofílico idiopático.
- Leucemia.
- Linfomas.
- Mastocitosis.
- Tumores sólidos.

Enfermedades con afección órgano-específica
- Enfermedades dermatológicas: dermatitis atópica, pénfigo, herpes gestacionalis, urticaria, síndrome de Wells, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, enfermedad de Kimura, angioedema episódico con eosinofilia.
- Enfermedades pulmonares.
- Enfermedades gastrointestinales.
- Conectivopatías y vasculitis: Síndrome de Churg-Strauss, síndrome eosinofilia-mialgia, granulomatosis de Wegener, panarteritis nodosa, artritis reumatoide, dermatomiositis y la fascitis eosinofílica.
- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiológicas.
- Enfermedades renales.

Trastornos inmunológicos
- Inmunodeficiencias específicas.
- Enfermedad injerto contra huésped.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general es bueno, pero con alta morbilidad. Recidivan una o más veces el 35% de los casos. Incluso en los casos de buena evolución puede permanecer el asma con sintomatología grave, secuelas de la neuropatía, alteraciones crónicas cardíacas, renales, del sistema nervioso central u oftalmológicas.

La supervivencia es del 93.7% al año y del 60%-97% a los 5 años, según diferentes series. Las recidivas se dan en el 23%-40% de los casos, generalmente en el primer o segundo año de la enfermedad. Las recidivas múltiples son raras.

El Five Factor score de Guillevin puede ser de utilidad para establecer un pronóstico[23, 24]. Se trata de un sistema de valoración pronóstica basado en 5 factores de riesgo: 1) Insuficiencia renal (niveles de creatinina > 1.6 mg/dl ó 141 mmol/L) 2) Proteinuria > 1 gramo/24 horas; 3) Sangrado, perforación, infarto gastrointestinal o pancreatitis; 4) Afectación del SNC; y 5) Cardiomiopatía. La presencia de cada uno de estos factores de riesgo es valorada con 1 punto. El score hace una valoración en tres grados de gravedad: "0", cuando no existe ningún factor de riesgo; "1", cuando existe un solo factor de riesgo, y "2", cuando están presentes 2 ó más factores de riesgo. Un score de 1 o mayor, se asocia con mayor riesgo de mortalidad y hace aconsejable un tratamiento más agresivo.

Las causas de muerte suelen ser cardíacas, gastrointestinales, neurológicas y renales. La mortalidad dentro del primer año se debe sobre todo a complicaciones cardíacas[25]. Hay casos anecdóticos de empeoramiento de la enfermedad durante el embarazo.

Se observan efectos secundarios del tratamiento en el 50% de los pacientes. Hipercortisolismo en el 25%, diabetes mellitus inducida por corticoides (12%), miopatía esteroidea (6%), osteoporosis con fracturas vertebrales (6%), necrosis avascular de la cabeza femoral (3%), hemorragia gastrointestinal (9%), cistitis hemorrágica (3%) y complicaciones infecciosas (9%).

TRATAMIENTO

En la actualidad contamos con una amplia gama de medidas terapéuticas que tendremos que individualizar en cada caso dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de las características del paciente.

Tratamiento de inducción

Pulsos de 6 metil-prednisolona

Se administra 1 gr /día, 3 días consecutivos. Se emplean en casos de manifestaciones viscerales graves o en casos de mononeuritis múltiple.

Prednisona oral

Se emplean 1-2 mg/Kg/día, durante el primer mes y después se disminuye paulatinamente a lo largo de varios meses. Constituye la base del tratamiento[26].

El Grupo Europeo para el Estudio de las Vasculitis (EUVAS) utiliza en sus protocolos prednisolona 1 mg/kg/día durante una semana, 0.75 mg/kg/día durante la segunda semana, 0.5 mg/kg/día durante la tercera y cuartas semanas, 0.4 mg/kg/día la quinta y sexta semanas, 0.33 mg/kg/día la séptima y octava semanas, 0.28 mg/kg/día la novena y décima semanas, 0.25 mg/kg/día la undécima y duodécima semanas. El cuarto mes de tratamiento utilizan dosis de 15 mg/día de prednisolona, el quinto mes 12.5 mg/día, desde el sexto mes hasta el décimosegundo mes (seis meses) 10 mg/día, después 7.5 mg/día durante 3 meses más. Después, según la evolución del paciente. Naturalmente, esto sólo es orientativo; los tratamientos deben ser individualizados según las características del paciente, de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

En pacientes con un 5-factor score ≥ 1, o cuando los corticoides fallen, se debe introducir la ciclofosfamida en forma de pulsos intravenosos o por vía oral, para inducir la remisión.

Ciclofosfamida oral

Se emplea en dosis de 2 mg/Kg/día. Algunos autores la recomiendan como primera elección ya que parece algo más eficaz que la administración intravenosa y ocurren menos recaídas. En casos muy graves llegan a administrarse 3-4 mg / kg /día, durante los primeros días. Se ha de tratar durante el mínimo tiempo posible, pero lo suficiente para conseguir la remisión de la enfermedad. Quizá se debería intentar no sobrepasar los 3 - 6 meses de tratamiento con ciclofosfamida, para tratar de evitar la alta toxicidad del fármaco, sobre todo las infecciones, la cistitis hemorrágica, la neoplasia vesical, el desarrollo de hemopatías malignas y la esterilidad. En ocasiones se precisa hasta un año de tratamiento. A los tres o cuatro meses del inicio del tratamiento, si es posible, se debería bajar la dosis a 1.5 mg/kg/día.

Cuando la enfermedad esté en remisión, preferentemente dentro de los seis primeros meses, la ciclofosfamida se sustituirá por un inmunosupre-

sor menos tóxico, generalmente azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día, que se mantendrá hasta completar el año de tratamiento (contando desde que se inició el tratamiento con ciclofosfamida). A partir del año se baja la azatioprina a 1.5 mg/kg/día que se mantiene durante 6 meses más. Luego, se podrá disminuir la dosis o suspender dependiendo de la evolución de la enfermedad. Con esta pauta el Grupo EUVAS consiguió un 77% de remisiones a los tres meses y un 93% a los 6 meses en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica[27].

La dosis máxima de ciclofosfamida o de azatioprina es de 150 mg/día, redondeando hacia los 25 mg más próximos. Puede variarse la dosis a días alternos, por ejemplo un día 100 mg y otro 150, para conseguir una dosis de 125 mg/día. En personas mayores de 60 años se rebaja la dosis en 25 mg. La dosis se administra por la mañana y se ha de mantener una buena hidratación. Si se emplea ciclofosfamida habrá que realizar un hemograma semanal durante el primer mes, uno bisemanal durante el segundo mes y luego mensualmente mientras dure el tratamiento.

Con azatioprina se realizarán hemogramas y niveles de transaminasas mensuales durante los tres primeros meses y luego un control trimestral. En caso de que aparezca leucopenia menor de 4.000 leucocitos /mm^3 habrá que suspender la medicación y reiniciarla en dosis de 25 mg menos que la que produjo leucopenia y haciendo monitorización del hemograma semanal durante el primer mes. Si es severa (< 1000 leucocitos / mm^3) o prolongada (< 4.000 leucocitos durante más de dos semanas) se iniciará con dosis de 50 mg/día (tanto ciclofosfamida como azatioprina), incrementando la dosis con controles de hemograma semanales. Se aconseja profilaxis de Pneumocystis carinii con sulfametoxazol/trimetoprim 480 mg, tres veces en semana. Algunos autores también recomiendan profilaxis antifúngica durante tres meses con fluconazol, nistatina o anfotericina.

Ciclofosfamida endovenosa

Se administran 0,6 - 0,75 gr / m^2 / mensual, durante seis a 12 meses, para controlar la fase aguda de la enfermedad. Algunos autores recomiendan mantener las megadosis intravenosas de ciclofosfamida mensualmente durante un año, ya que parece más eficaz que 6 meses de tratamiento, en los casos más graves[28]. Podría seguirse, pues, un esquema parecido al de la nefritis lúpica del INH americano, pero generalmente con dosis algo más bajas y durante menos tiempo. Nunca pasar de 1000 mg por dosis. Otros autores administran 500-600 mg iv cada dos o tres semanas, durante 3 ó 4 meses. Estas pautas intravenosas son igualmente eficaces para inducir la remisión y menos tóxicas que cuando se emplea por vía oral en dosis diaria. La idea general es acortar el tiempo de tratamiento de la ciclofosfamida para tratar de evitar su grave toxicidad.

Plasmaféresis

No se ha podido demostrar su utilidad en el SCS. Sólo se emplea en casos excepcionales cuando existe hemorragia pulmonar grave, insuficiencia renal rápidamente progresiva con requerimiento de diálisis o en casos graves resistentes a otros tratamientos[29]. Se realizan varias sesiones a la semana, durante 3 ó 4 semanas. Su empleo no parece mejorar la supervivencia, aunque sí mejora la función renal.

Inmunoglobulinas endovenosas

Se han empleado con éxito en casos aislados que no responden al tratamiento convencional de corticoides y ciclofosfamida[30-33], sobre todo los que cursan con neuropatía, cardiomiopatía o durante el embarazo. Se utiliza la pauta estándar de 2 gr/kg, distribuidos en 5 días o en 2 días.

Tratamiento de mantenimiento

Se ha empleado azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo o ciclosporina A, para sustituir a la ciclofosfamida. El más utilizado es la azatioprina. No existen ensayos clínicos controlados comparando la eficacia de estos fármacos en el SCS. Con metotrexato ocurren recidivas frecuentes tras varios meses de tratamiento[34]. Micofenolato y ciclosporina se han empleado en escasos pacientes.

Tratamiento de los casos refractarios

Los siguientes fármacos se han empleado solamente en algunos casos aislados de SCS, generalmente graves y resistentes a corticoides, ciclofosfamida e inmunoglobulinas endovenosas:

Infliximab

Se emplea en dosis de 5 mg/Kg/dosis, con secuencia similar a la de AR o con secuencia mensual. No se dispone de ningún ensayo clínico controlado en pacientes con SCS. Se administra asociado a corticoides y ciclofosfamida hasta inducir la remisión de la enfermedad[35, 36]. Infliximab ha sido empleado con éxito en otras vasculitis resistentes al tratamiento habitual como la granulomatosis de Wegener, la PAN microscópica y el síndrome de Behçet. Etanercept se ha mostrado ineficaz en la

granulomatosis de Wegener en un ensayo clínico controlado, por lo tanto tampoco se recomienda actualmente en el tratamiento del SCS.

IFN-alfa 2a o 2 b[37-41]
Se usa asociado a corticoides, pero suspendiendo la ciclofosfamida. También se ha empleado en la enfermedad de Behçet. Su empleo es más controvertido, ya que la enfermedad generalmente recidiva al suspender el tratamiento.

Micofenolato mofetilo y rituximab[42, 43]
Se han empleado en casos aislados, pero no existen ensayos clínicos controlados ni grandes series de pacientes, por lo tanto su utilización debe ser individualizada.

Cirugía
Algunos pacientes han precisado cirugía cardíaca abierta a consecuencia de una extensa fibrosis endomiocárdica o lesión valvular. También se ha realizado algún caso aislado de trasplante cardíaco. La cirugía abdominal por isquemia intestinal o perforación con peritonitis es necesaria en algunas ocasiones.

Otros tratamientos
La anticoagulación en casos de trombosis venosa o arterial, el soporte cardiopulmonar avanzado en UCI cuando sea requerido, así como la diálisis y trasplante renal en situaciones de insuficiencia renal crónica terminal también son necesarios ocasionalmente.

RECOMENDACIONES

1) El tratamiento, en general, puede iniciarse con dosis altas de prednisona por vía oral (1 mg/kg/día), disminuyendo la dosis paulatinamente cuando ocurra la mejoría.

2) En pacientes con un 5-factor score ≥ 1, o cuando los corticoides fallen, se debe introducir la ciclofosfamida en forma de pulsos intravenosos o por vía oral, para inducir la remisión. La administración intravenosa mensual de ciclofosfamida durante un año parece más eficaz que 6 meses de tratamiento. Algunos protocolos incluyen al inicio del tratamiento pulsos de corticoides con buenos resultados.

3) Posteriormente, la remisión podría mantenerse con azatioprina. Micofenolato mofetilo es una buena opción a considerar, pero existen muy pocos datos en la literatura.

4) En casos resistentes al tratamiento con corticoides y ciclofosfamida, sobre todo en neuropatías graves y cardiomiopatía, las inmunoglobulinas intravenosas podrían ser una buena opción.

5) Infliximab, rituximab e IFN-alfa deben reservarse para casos refractarios a los demás tratamientos, ya que en la actualidad existen muy pocos datos sobre su eficacia.

6) El añadir plasmaféresis al tratamiento de corticoides y ciclofosfamida, en los pacientes graves (5-factor score ≥ 1) no aumenta la supervivencia a los 5 años, aunque sí puede mejorar la función renal.

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La monitorización de la actividad de la enfermedad, de la respuesta terapéutica y el desarrollo de recurrencias, se realiza a través de una historia clínica minuciosa, el recuento de eosinófilos, la VSG y PCR.

La persistencia de ANCA positivos en el SCS puede ser un marcador de enfermedad subyacente, pero no es adecuado para evaluar la actividad de la misma.

Los niveles urinarios de leucotrieno E 4 y los niveles séricos de proteína catiónica de los eosinófilos podrían ser de ayuda para monitorizar la actividad de la enfermedad, pero en la actualidad no suelen determinarse en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol. 1951 Mar-Apr; 27(2):277-301.
2. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR.Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore). 1984; 63(2):65-81.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33: 1094-1100.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994; 37(2):187-92.
5. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomato-

sis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1329-37.
6. Boyer D, Vargas SO, Slattery D, Rivera-Sanchez YM, Colin AA. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review. Pediatrics. 2006; 118(3):e914-20.
7. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. Rheumatology 2001; 40: 763-771.
8. Ríos Blanco JJ, Gómez Cerezo J, Suárez García I, et al. Síndrome de Churg-Strauss. Nuestra experiencia en dos décadas. Rev Clin Esp 2000; 200 (11): 597-601.
9. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2007; 16: 620-6.
10. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2007; 56: 3159-66.
11. Mitsuyama H, Matsuyama W, Watanabe M et al. Increased expression of TRAIL receptor 3 on eosinophils in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum. 2007; 56: 662-73.
12. Matsuyama W, Mitsuyama H, Ono M et al. Discoidin domain receptor 1 contributes to eosinophil survival in an NF- B-dependent manner in Churg-Strauss síndrome. Blood 2007; 109: 22-30.
13. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 2005; 143(9):632-8.
14. Abril A, Calamina KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angitis): review and update. Semin Arthritis Rheum 2003; 33: 106-114.
15. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, Giammarresi G, Tumiati B, Gregorini G, Pesci A, Monti S, Balestrieri G, Garini G, Vecchio F, Buzio C. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. Am J Kidney Dis. 2006; 47(5):770-9.
16. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 26-37.
17. A. Della Rossa, C. Baldini, A. Tavoni, A. Tognetti1, D. Neglia, G. Sambuceti, R. Puccini, C. Colangelo and S. Bombardieri. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. Rheumatology 2002; 41: 1286-1294.
18. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? Drug Saf. 2007; 30: 837-43
19. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome. Radiologic and clinical findings. Chest 2000; 117: 117-124.
20. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. Brain 1999; 122: 427-439.
21. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, Pavesi G. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 1119-23.
22. Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, Yi CA, Kim HY. Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. Eur Radiol. 2007; 17: 3157-65.
23. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B; French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. Arthritis Rheum. 2001; 44: 666-75.
24. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibult N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore). 1996; 75: 17-28.
25. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, Mouthon L, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. Medicine (Baltimore). 2005; 84: 323-30.
26. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. JAMA. 2007; 298: 655-69.
27. Jayne D, Rasmussen N, Andrassay K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Eng J Med 2003; 349: 36-44.
28. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Rheum. 2007; 57: 686-93.
29. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1149-53.
30. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG, et al. Intravenous immu-

noglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1221-3.
31. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 80-7.
32. Hot A, Perard L, Coppere B, Simon M, Bouhour F, Ninet J. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy. Clin Rheumatol. 2007 May 8;
33. Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. Allergol Int. 2007; 56: 97-103.
34. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22 (6 Suppl 36): S52-61.
35. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome by TNF-alpha blockade. Immunobiology 2002; 206: 496-501.
36. Tiliakos A, Shaia S, Hostoffer R: The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg-Strauss syndrome. J Clin Rheumatol 2004; 10: 96-7.
37. Termeer CC, Simon JC, Schöpf E. Low-dose interferon alfa-2b for the treatment of Churg-Strauss syndrome with prominent skin involvement. Arch Dermatol 2001; 137: 136-8.
38. Lesens O, Hansmann Y, Nerson J, et al. Severe Churg-Strauss syndrome with mediastinal lymphadenopathy treated with interferon therapy. European Journal of Internal Medicine 2002; 13: 458-62.
39. Simon HU, Seelbach H, Ehmann R, Schmitz M. Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. Allergy. 2003;58:1250-5.
40. Reissig A, Förster M, Mock B, Schilder C, Kroegel C. [Interferon-alpha treatment of the Churg-Strauss syndrome] [Article in German] Dtsch Med Wochenschr. 2003;128:1475-8.
41. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med. 1998;129:370-4.
42. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1116-7.
43. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome.Ann Rheum Dis. 2006; 65: 557-9.

Vasculitis Leucocitoclásticas

V. Jovaní Casano, C. Fernández Carballido, I. Ibero Díaz, Mª A. Contreras Blasco.
Sección de Reumatología. Hospital de Elda. Alicante.

CONCEPTO

Las vasculitis leucocitoclásticas (VL), también denominadas vasculitis por hipersensibilidad, son vasculitis de vasos de pequeño calibre. La biopsia demuestra inflamación de pequeños vasos sanguíneos, más prominente en las vénulas postcapilares, aunque también afecta arteriolas y capilares. Se le denomina desde el punto de vista anatomopatológico, vasculitis leucocitoclástica, debido a la presencia del fenómeno de leucocitoclasia (fragmentación de los núcleos de los neutrófilos o "polvillo nuclear") en la pared de los vasos y alrededor de los mismos. Pueden ser primarias o secundarias y el síntoma más característico de ellas es la púrpura palpable localizada fundamentalmente en los miembros inferiores.

El concepto de la enfermedad vascular inflamatoria secundaria a mecanismos alérgicos o de hipersensibilidad fue propuesto por Zeek[1] en el año 1948 como una entidad nosológica diferente a otras formas de vasculitis. Los datos que la diferenciaban incluían la afectación predominante de la piel y el aparecer tras el uso de determinados fármacos.

La vasculitis leucocitoclástica o por hipersensibilidad también se ha denominado vasculitis cutánea, vasculitis inducida por fármacos, vasculitis alérgica, vasculitis de vasos de pequeño calibre y venulitis necrosante.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Vasculitis por hipersensibilidad

En el año 1990 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso los criterios de clasificación de las vasculitis por hipersensibilidad[2]. Conviene recordar que estos criterios se desarrollaron para mejorar la manera de evaluar y describir grupos homogéneos de pacientes, con la finalidad de realizar estudios terapéuticos o epidemiológicos y no para el diagnóstico de pacientes individuales. Estos criterios son:

- Aparición de los síntomas después de los 16 años.
- Toma de medicación al inicio de los síntomas, que pudiera haber actuado como desencadenante.
- Púrpura palpable (no trombocitopénica).
- Rash cutáneo maculopapular.
- Biopsia de la lesión cutánea que muestre neutrófilos peri o extravasculares, alrededor de una vénula o de una arteriola.

La presencia de tres o más de estos criterios confiere una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% para el diagnóstico de vasculitis por hipersensibilidad, sin embargo, estos criterios no diferencian la vasculitis por hipersensibilidad de la púrpura de Schönlein- Henoch, que se caracteriza por el depósito de IgA en las lesiones cutáneas y renales.

Púrpura de Schönlein-Henoch

En el año 1992 se propusieron los siguientes criterios clínicos para poder diferenciarla de la vasculitis por hipersensibilidad[3]:

- Púrpura palpable.
- Angina abdominal.
- Sangrado gastrointestinal.
- Hematuria.
- Edad al inicio, menor de 20 años.
- No haber tomado fármacos nuevos.

La presencia de tres o más criterios clasifica correctamente de púrpura de Schönlein-Henoch en un 87% de los casos. La presencia de dos o menos criterios orienta en el 74% de los casos hacia vasculitis por hipersensibilidad.

Clasificación de Chapel Hill

La conferencia de consenso de Chapel Hill[4] (1994) contempla el tamaño de los vasos afectos, la posible alteración de órganos internos y no hace referencia al término vasculitis por hipersensibilidad. Dentro de las vasculitis de vasos pequeños distingue las siguientes:

a) Angeitis leucocitoclástica cutánea. Incluye los pacientes con afectación de la piel, sin participación de vasos renales ni de otros órganos. Tienen mejor pronóstico que las vasculitis sistémicas.
b) Púrpura de Schönlein-Henoch.
c) Vasculitis crioglobulinémica esencial.
d) Granulomatosis de Wegener.
e) Poliangeitis microscópica.
f) Síndrome de Churg-Strauss.

Según estos criterios la mayoría de los pacientes con afectación sistémica no asociada a depósitos inmunes y con serología de ANCA positivos, tienen

más riesgo de sufrir vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (Granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica o síndrome de Churg-Strauss) y los pacientes con depósitos vasculares de inmunocomplejos tienen más riesgo de presentar crioglobulinemia o púrpura de Schönlein Henoch.

Consenso EULAR sobre vasculitis de la infancia

Aunque las mismas vasculitis pueden afectar a niños y adultos, las características clínicas y etiológicas, así como los factores pronósticos pueden ser diferentes. Además, hay vasculitis que afectan casi exclusivamente a los niños como el síndrome de Kawasaki y otras que afectan principalmente a adultos como la arteritis de células gigantes. Por estas razones no es apropiado aplicar la clasificación de los adultos a los niños. En el año 2006 se publicaron unos criterios de consenso de las vasculitis de la infancia[5]. Se recurrió al tamaño vascular para la clasificación, al igual que en la conferencia de consenso de Chapel Hill con las vasculitis de los adultos. Sólo se consideraron las enfermedades pediátricas.

Estos son los nuevos criterios de clasificación de la **púrpura de Schönlein-Henoch:**

Púrpura palpable (criterio necesario)
y al menos dos de los siguientes:

- Dolor abdominal difuso.
- Cualquier biopsia que muestre deposito de IgA predominante.
- Artritis o artralgia.
- Afectación renal (hematuria y/o proteinuria).

Falta validar estos criterios con grupos amplios de pacientes y controles.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cualquier forma de vasculitis cutánea demostrada a través de biopsia varía de 39.6 a 59.8 por millón[6]. Los casos de vasculitis cutánea primaria leucocitoclástica son 15.4 por millón/año. Un 40% de los casos son idiopáticos, un 20% son secundarios a reacciones adversas a fármacos, un 22% secundarios a infecciones, un 12% secundarios a enfermedades del tejido conectivo, un 10% secundarios a púrpura de Schönlein-Henoch, un 5% secundarios a vasculitis sistémicas y un 1% secundarios a neoplasias.

Se presenta con igual frecuencia en hombres y en mujeres. Los adultos se ven más afectados que los niños; en éstos la púrpura de Schönlein-Henoch es la principal forma clínica de presentación, representando el 90% de todos los casos de vasculitis cutáneas en la infancia. La edad media de inicio en adultos es de 47 años y en niños de 7 años.

ETIOLOGÍA (tablas 1 y 2)

Idiopática

Entre un tercio y la mitad de los casos de vasculitis cutánea son idiopáticas y tras un estudio adecuado no se logra descubrir ninguna causa[7, 8].

Fármacos

Hasta un 10%-24% de las VL pueden ser inducidas por fármacos[9, 10]. Los antibióticos especialmente la amoxicilina, los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los más frecuentemente implicados. Pero estas vasculitis se han descrito con el uso de otros muchos medicamentos: antibióticos (macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos), antivirales, antifúngicos, vacunas, agentes antitiroideos (propiltiouracilo), anticonvulsivantes/antiarrítmicos (amiodarona, carbamacepina, fenitoína), diuréticos (furo-

Tabla 1: ***Vasculitis primarias***

Vasculitis de pequeño vaso
Mediadas por inmunocomplejos
- Vasculitis leucocitoclástica
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis urticariforme
- Eritema elevatum diutinum

Vasculitis de vaso mediano y pequeño
Mediadas por inmunocomplejos
- Crioglobulinemia
- Vasculitis asociadas a enfermedad del tejido conectivo
- Vasculitis séptica

Vasculitis asociadas a ANCA
- Granulomatosis de Wegener
- Poliangiitis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss

Vasculitis de vaso mediano
- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vaso grande
- Arteritis de células gigantes
- Arteritis de Takayasu

Tabla 2: ***Vasculitis leucocitoclásticas secundarias***

Fármacos	• Antibióticos (beta-lactámicos, macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos), antivirales, antifúngicos, vacunas, • Antihipertensivos: diuréticos (furosemida, hidroclorotiacida, espironolactona, clortalidona), beta-bloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralacina, • Inmunosupresores: azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, interferones, D-penicilamina, sulfasalazina, anti-TNF • Otros: AINE, agentes antitiroideos (propiltiouracilo), anticonvulsivantes/antiarrítmicos (amiodarona, carbamacepina, fenitoína), heparina, warfarina, alopurinol, colchicina, tamoxifeno, isotretinoina, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, amitriptilina, diacepam, fluoxetina, metformina, simpaticomiméticos, opiáceos, etc.
Infección	• Virus: Hepatitis A, B, C, VIH, parvovirus B 19, Herpes simple, Influenza, Epstein Barr, Cytomegalovirus, Varicela-Zóster, Rubéola, Sarampión, Adenovirus. • Bacterias: Streptococcus Beta hemolítico, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Neisseria gonorroeae, Neisseria meningitidis, M. pneumoniae, Legionella, Yersinia, Salmonella, Brucella, Rickettsias, Mycobacterium leprae y tuberculosis. • Espiroquetas: Treponema Pallidum, Borrelia burgdorferi. • Hongos: Candida albicans, Nocardia, Aspergillus, Histoplasma, Criptococo. • Parásitos: Plasmodium malariae, Schistosoma, Ascaris, Achantamoeba, Microfilariae y Strongyloides stercolaris.
Enfermedades autoinmunes sistémicas	• AR, LES, Sjögren, miopatías inflamatorias. • Vasculitis sistémicas, especialmente las ANCA positivas.
Paraneoplásicas	• Neoplasias hematológicas: linfoma, leucemias, mieloma múltiple. • Tumores sólidos: pulmón, próstata, mama, colon, páncreas, cabeza y cuello y riñón.
Otras enfermedades	• Enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria. • Sarcoidosis, fibrosis quística, síndrome de derivación gastrointestinal.

semida, hidroclorotiacida, espironolactona, clortalidona), beta-bloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralacina, heparina, warfarina, alopurinol, colchicina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimus, sirolimus, interferones, D-penicilamina, sulfasalazina, tamoxifeno, isotretinoina, factores estimuladores de colonias granulocíticas y macrofágicas, inhibidores de los leucotrienos, amitriptilina, diacepam, fluoxetina, metformina, simpaticomiméticos, opiáceos, anti-TNF, etc...[11, 12].

Infecciones

Las infecciones son la causa del 20% de los casos de este tipo de vasculitis. Las más frecuentes son las que afectan al tracto respiratorio superior (causadas por estreptococo beta-hemolítico), las hepatitis virales A, B y C, la infección por VIH, el parvovirus B 19 y la endocarditis bacteriana subaguda entre otras. Sin embargo, prácticamente cualquier microorganismo puede ser el origen de una VL. Así, se han descrito casos secundarios a una gran variedad de virus (Herpes simplex, Influenza, Epstein Barr, Cytomegalovirus, Varicela-Zóster, Rubéola, Sarampión, Adenovirus), bacterias (Streptococcus B, Staphylococcus aureus, Neisserias, Mycoplama pneumoniae, Legionella, Yersinia, Salmonella, Rickettsias, Mycobacterium leprae y tuberculosis), espiroquetas (Treponema Pallidum, Borrelia burgdorferi), hongos (Candida albicans, Nocardia, Aspergillus, Histoplasma, Criptococo) y parásitos (Plasmodium malariae, Schistosoma, Ascaris, Achantamoeba, Microfilariae y Strongyloides stercolaris). En ocasiones es difícil conocer si la vasculitis es causada por una determinada infección o por el antibiótico utilizado para tratarla.

Enfermedades autoinmunes sistémicas
Las enfermedades autoinmunes sistémicas ocasionan el 10-15% de los casos de vasculitis cutáneas. Las que las originan con mayor frecuencia son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, enfermedad de Behçet, poliarteritis nodosa clásica y las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica y el síndrome de Churg Strauss). También se observan VL en las enfermedades inflamatorias intestinales, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, síndrome de derivación intestinal, hepatitis crónica autoinmune, fibrosis quística y anemia hemolítica.

Neoplasias
Las neoplasias ocurren en menos del 1% de las vasculitis cutáneas y preferentemente aparecen en enfermedades linfoproliferativas como la tricoleucemia, aunque pueden verse en cualquier tipo de neoplasia hematológica (leucemia linfocítica crónica, leucemia de células T, otros tipos de leucemia, linfomas, micosis fungoides, linfosarcoma y mieloma múltiple) o de tumor sólido (pulmón, mama, colon, próstata, riñón, páncreas, neoplasias de cabeza y cuello, etc…).

PATOGENIA

La vasculitis por hipersensibilidad representa un proceso de enfermedad por inmunocomplejos / reacción de hipersensibilidad tipo III, ya que más de un 80% de los exámenes de inmunofluorescencia directa son positivos para el depósito vascular de inmunoglobulinas y/o complemento[5].

Los anticuerpos citotóxicos como los ANCA aparecen en una minoría de casos en las vasculitis cutáneas, siendo más propios de las vasculitis sistémicas.

En la vasculitis por inmunocomplejos la lesión vascular se produce por la formación local de complejos antígeno-anticuerpo o por el depósito en la pared vascular de inmunocomplejos circulantes. Los antígenos, muy variados, pueden ser de origen endógeno (autoanticuerpos, antígenos tumorales) o exógeno (alimentos, fármacos, vacunas, proteínas heterólogas o microorganismos).

Los inmunocomplejos depositados en el endotelio vascular activan las células endoteliales, el proceso de fibrinolisis y la cascada del complemento. Todo ello aumenta la quimiotaxis de los neutrófilos, la liberación de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, así como de moléculas de adhesión, enzimas hidrolíticas y radicales libres de oxígeno. De este modo, se produce el daño de la pared vascular, la extravasación de hematíes y la fragmentación de los neutrófilos, núcleo central del cuadro histopatológico de las VL.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Vasculitis por hipersensibilidad
La manifestación más frecuente es la púrpura palpable que predomina sobre todo en los miembros inferiores, zonas glúteas y espalda, pero puede aparecer en cualquier localización (figura 1). Las lesiones son papulares y no se blanquean con la presión. La púrpura resulta de la extravasación de hematíes a los tejidos a través de las paredes vasculares dañadas. También pueden aparecer otras alteraciones cutáneas como vesículas, bullas, pústulas, úlceras superficiales, máculas y hemorragias en astilla. Frecuentemente, estas lesiones aparecen combinadas.

Puede ser asintomática o cursar con picor, quemazón y dolor leve. Las lesiones miden entre 1 y 3 mm y pueden formar placas confluentes. Las lesiones cutáneas aparecen por episodios, duran una semana y suelen dejar hiperpigmentación residual. El inicio puede ser agudo tras la exposición al agente etiológico, aunque habitualmente tarda en aparecer entre 7 y 21 días. La mayoría de los pacientes tiene un único episodio que se resuelve espontáneamente en varias semanas.

Pueden aparecer otros síntomas como artralgias, mialgias, edema e hinchazón de tobillos, fiebre y malestar general. Excepcionalmente podrían aparecer manifestaciones sistémicas renales, gastrointestinales, hepáticas, pulmonares, cardíacas, del sistema nervioso central o periférico.

Vasculitis urticariforme
También conocida como urticaria-vasculitis, engloba una serie de cuadros que pueden limitarse a la piel o presentar síntomas sistémicos. Clínicamente, cursa con urticaria que dura más tiempo que las urticarias simples, a menudo más de 48 horas y se resuelve dejando una pigmentación residual. Los pacientes sienten más quemazón que prurito. Se acompaña de síntomas generales como febrícula, angioedema, artralgias, artritis y dolor abdominal. En los casos más graves pueden aparecer serositis, alteraciones renales, pulmonares y oculares. Se clasifica en dos subgrupos, los que cursan con disminución del complemento y los que tienen niveles de complemento normales.

Figura 1. ***Púrpura palpable en miembros inferiores de paciente con vasculitis leucocitoclástica***

La vasculitis urticariforme normocomplementémica se considera un subtipo de vasculitis leucocitoclástica y es habitualmente autolimitada. En la biopsia se observa un infiltrado perivascular superficial de linfocitos y eosinófilos, asociado a edema endotelial, extravasación de eritrocitos y, raramente, polvillo nuclear[13]. Si se cronifica se debe realizar el diagnóstico diferencial con la urticaria neutrofílica que no es una vasculitis.

La vasculitis urticariforme hipocomplementémica se observa en un tercio de los casos, predomina en el sexo femenino y es más severa. En la biopsia cutánea se observan infiltrados neutrofílicos difusos. En la inmunofluorescencia directa, el test de la banda lúpica resulta positivo. Puede asociarse con otras enfermedades del colágeno, sobre todo con el lupus eritematoso y vasculitis sistémicas, con neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedades infecciosas, enfermedad del suero, con el uso de determinados fármacos o con deficiencias adquiridas de la fracción sérica de algunos factores del complemento (C 1q, C 2, C 3, C 4 y CH 50).

La mayoría de los pacientes con vasculitis urticariforme evolucionan de forma benigna durante 3 o 4 años, pero los pacientes hipocomplementémicos tienen peor pronóstico y pueden desarrollar edema laríngeo agudo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica[14].

El tratamiento es empírico y puede incluir según la gravedad de cada caso AINE, antihistamínicos, corticoides, colchicina, hidroxicloroquina o dapsona. En casos resistentes o con afectación sistémica grave se han empleado azatioprina, ciclosporina A o ciclofosfamida.

Púrpura de Schönlein-Henoch

Epidemiología

Es la vasculitis más frecuente en niños y tiene una incidencia de 10 casos por 100.000 por año[15]. La edad media de aparición es de 6 años y es más frecuente en varones. Un 70% de casos aparecen en otoño e invierno[16]. Esta aparición en los meses más fríos se relaciona con un desencadenante infeccioso. Las infecciones se han descrito como factor precipitante en un 50% de los casos, sobre todo las del tracto respiratorio superior. El germen más frecuentemente aislado es el Estreptococo β-hemolítico. También los fármacos se han implicado como desencadenantes, pero con menor frecuencia que en las vasculitis por hipersensibilidad del adulto. La púrpura de Schönlein-Henoch representa aproximadamente el 10% de todas las vasculitis cutáneas[17]. El 90% de los casos aparecen en niños y el resto en adultos.

Etiopatogenia

La etiopatogenia es desconocida pero la IgA desempeña un importante papel en la patogenia y esto queda evidenciado en el aumento de IgA en suero, los inmunocomplejos circulantes que contienen

IgA y el depósito de IgA en las paredes vasculares y en el mesangio renal. La biopsia demuestra una vasculitis leucocitoclástica y la inmunofluorescencia directa detecta, como ya se ha comentado, depósitos de IgA en la pared de los vasos pequeños y en el glomérulo renal.

Manifestaciones Clínicas

Las principales manifestaciones clínicas son:

- Púrpura palpable (100%). Predomina en las nalgas y miembros inferiores. Son lesiones purpúricas palpables, de entre 2 y 10 mm de diámetro. Aparecen en episodios y tienen una distribución simétrica.
- La artritis aparece en el 75 % de los casos, predominantemente en grandes articulaciones de los miembros inferiores, es migratoria, no deformante y a menudo cursa con hinchazón periarticular dolorosa pero sin observarse derrame o eritema. Habitualmente no deja secuelas. Puede preceder a la púrpura en una semana.
- El dolor abdominal ocurre en un 65% de los pacientes. Es un dolor de tipo cólico, acompañado de vómitos y sangrado gastrointestinal. Puede anteceder a la púrpura hasta en dos semanas y debutar como enfermedad inflamatoria o quirúrgica abdominal. La causa es la púrpura visceral o peritoneal que produce extravasación de sangre mucosa y submucosa, lo que puede conducir a la ulceración de la mucosa intestinal y producción de sangrado. La complicación gastrointestinal más frecuente es la invaginación intestinal de predominio en el intestino delgado y que se debe diagnosticar con ecografía.
- La afectación renal ocurre en la mitad de los pacientes. Lo más frecuente es la hematuria microscópica seguida de la proteinuria. La nefritis puede retrasarse semanas o meses tras la aparición de los otros síntomas. Se debe realizar análisis de orina semanalmente mientras la enfermedad esté activa y, posteriormente, de forma mensual hasta tres meses. Si todos los análisis son normales es poco probable que aparezca la nefritis con posterioridad.
- Entre un 30 y 50% de los pacientes con nefritis pueden tener anormalidades urinarias persistentes durante meses o años pero sólo un 1-3% de los pacientes progresa a enfermedad renal terminal. El seguimiento a largo plazo es importante tanto en adultos como en niños ya que la afectación renal puede verse años después del diagnóstico.

Pronóstico

El pronóstico en general es excelente. La enfermedad suele autolimitarse en cuatro semanas pero un tercio de los pacientes tienen síntomas recurrentes que ceden en seis meses.

El pronóstico a largo plazo, si hay afectación renal, depende de la severidad de ésta. Los niños con síndrome nefrótico, hipertensión arterial y fallo renal al inicio de la enfermedad, tienen peor pronóstico. Los adultos con púrpura por encima de la cintura y aumento de la velocidad de sedimentación globular tienen más riesgo de desarrollar una glomerulonefritis IgA.

Dos estudios que comparan las características de la enfermedad en niños y en adultos concluyen que en adultos el Schönlein-Henoch es más severo, con una frecuencia superior de diarrea y afectación renal, con más larga estancia hospitalaria y precisa tratamiento más agresivo[18, 19].

Tratamiento

El tratamiento inicial incluye hidratación, reposo y alivio sintomático del dolor con analgésicos y antiinflamatorios.

Hay dos estudios recientes prospectivos, randomizados y controlados con placebo, de tratamiento de la púrpura de Schönlein-Henoch con prednisona oral, al inicio de la enfermedad. Unos autores concluyen que el tratamiento temprano no reduce el riesgo de afectación renal ni gastrointestinal[20]. En el otro estudio encuentran que la prednisona no previene el desarrollo de la afectación renal pero es efectiva en el tratamiento de los síntomas renales, que se resuelven en el 61% del grupo tratado versus el 34% del grupo placebo. También es efectiva en reducir la intensidad del dolor articular y abdominal[21].

En el caso de afectación renal severa con marcada proteinuria e insuficiencia renal, está indicado realizar una biopsia renal ya que la alteración histológica condiciona el pronóstico.

Un estudio prospectivo no controlado de tratamiento con bolos de metilprednisolona utilizados precozmente y seguido por corticoides orales fue efectivo en prevenir la progresión de la nefropatía y el daño glomerular irreversible[22]. Otro estudio de azatioprina y corticoides también fue efectivo[23]. Hay varios trabajos no controlados con tratamiento combinado de prednisolona, ciclofosfamida y dipiridamol con resultados variables, en general, buenos. En pacientes con progresión a enfermedad renal terminal se puede realizar trasplante renal, pero en ocasiones recidiva.

En resumen, en los pacientes con nefritis severa se recomienda tratamiento con pulsos de metilprednisolona durante tres días, seguidos de corticoides orales y un inmunosupresor como azatioprina o ciclofosfamida.

Crioglobulinemia
Esta entidad se estudia ampliamente en otro capítulo de este libro.

Vasculitis leucocitoclásticas asociadas a conectivopatías
Además de la VL suelen aparecer síntomas de la enfermedad de base (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, esclerodermia o dermatomiositis). Se presentan con disminución del complemento y aumento de los títulos de ANA. En la biopsia cutánea predomina el infiltrado de linfocitos. La inmunofluorescencia directa demuestra depósito de IgG y C3 alrededor de los vasos.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras vasculitis linfocíticas como son las dermatosis purpúricas pigmentadas, que cursan con máculas purpúricas pequeñas que se resuelven con hiperpigmentación residual y tienen un dato histológico común, la capilaritis linfocítica. La vasculitis linfocítica presenta menos ruptura de la arquitectura de los vasos sanguíneos que la vasculitis leucocitoclástica y casi siempre se limita a los pequeños vasos de la dermis capilar superficial.

Vasculitis leucocitoclásticas asociadas a vasculitis sistémicas ANCA-positivas
Los pacientes con granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeitis microscópica presentan a menudo VL y en la inmunofluorescencia directa se observan escasos depósitos inmunorreactantes. La sintomatología sistémica de estas enfermedades facilitará su reconocimiento con relativa facilidad.

Eritema elevatum diutinum
Es una forma de vasculitis neutrofílica limitada a la piel. Cursa con pápulas, placas y nódulos que aparecen simétricamente sobre las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y región glútea. La histología es una vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de inmunoglobulinas y complemento.

Se asocia a enfermedades del tejido conectivo, artritis reumatoide, vasculitis sistémicas, virus de inmunodeficiencia humana y paraproteinemias.
El tratamiento habitualmente es la dapsona, pero se requiere su administración a largo plazo, dado que la enfermedad recurre al retirarlo[24].

Enfermedad del suero
Los síntomas principales de este síndrome mediado por inmunocomplejos son la fiebre, erupción cutánea (morbiliforme, urticariana o purpúrica), artralgias o artritis, edemas, linfoadenopatías, esplenomegalia y glomerulonefritis. Puede aparecer 1 a 3 semanas tras el uso de múltiples fármacos (infliximab, rituximab, globulima antitimocítica, minociclina, cefaclor, bupropión, etc…) o de proteínas heterólogas/antisueros (tétanos, botulismo, difteria, antisueros utilizados para tratar las picaduras de serpientes, etc…). Los síntomas generales y la VL suelen resolverse espontáneamente tras la eliminación del antígeno exógeno.

Síndrome de Sweet
La inclusión del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril) dentro de las VL es discutible en la actualidad. No obstante, se ha observado recientemente en una serie de 31 pacientes con este síndrome, que el 74% tenían evidencia histológica de VL, a pesar de que siempre se haya pensado que la existencia de vasculitis era un criterio de exclusión para el síndrome de Sweet[25].
Se manifiesta por fiebre alta, placas eritematosas, confluentes y bien delimitadas, localizadas en la cara, cuello, hombros y parte superior del tórax, asociadas con leucocitosis y neutrofilia. Sus características histopatológicas son edema de la dermis papilar e infiltración difusa de la dermis por polimorfonucleares neutrófilos maduros, acompañada de vasculitis y fenómenos de leucocitoclasia. Su respuesta a los corticoides (prednisona, 0,5-1 mg/Kg/día) suele ser buena en pocos días y las lesiones cutáneas desaparecen en 1 a 3 semanas. También se han empleado como alternativas terapéuticas de segunda elección el yoduro potásico y la colchicina.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico definitivo de vasculitis cutánea requiere la confirmación histológica, asociada con una historia clínica, exploración física y datos de laboratorio compatibles. Hay que descartar manifestaciones sistémicas que sugieran otra enfermedad como vasculitis necrotizante, infección, neoplasia o enfermedad del colágeno.

Biopsia

El estudio completo de vasculitis cutánea incluye microscopía óptica e inmunofluorescencia directa. Lo ideal es realizarla en las primeras 24-48 horas de aparición de la lesión. Si la sospecha es de vasculitis de vaso pequeño es suficiente con una biopsia punch, pero si se intuye la posible existencia de vasculitis de vasos musculares (mediano calibre) es necesaria una biopsia excisional.

En la biopsia se valora el tamaño del vaso afectado, la extensión de la vasculitis y las células inflamatorias predominantes. Así tendremos:

- Vasculitis de pequeño vaso, de vaso medio y de vaso grande.
- Afectación superficial perivascular versus pandérmica/subcutánea.
- Afectación neutrofílica, eosinofílica, linfocítica o granulomatosa.

En la vasculitis por hipersensibilidad se observa inflamación de los pequeños vasos sanguíneos, sobre todo en vénulas postcapilares, capilares y arteriolas. Se puede observar necrosis fibrinoide de la pared del vaso (figura 2-4), inflamación transmural, fragmentación de neutrófilos produciendo "polvillo nuclear" (leucocitoclasia) e infiltrados ricos en neutrófilos en las áreas perivasculares. Si la biopsia se realiza en las primeras 24 horas predominan los polimorfonucleares, mientras que si es más tardía suele haber un predominio de mononucleares.

El estudio con inmunofluorescencia directa detecta inmunoglobulinas y complemento depositados en la membrana basal, sugestivos de depósito de inmunocomplejos. En la púrpura de Schönlein-Henoch se observan depósitos de IgA.

El aumento de eosinófilos en una biopsia cutánea con VL puede orientar hacia el síndrome de Churg-Strauss o a vasculitis de pequeño vaso causada por fármacos[26].

Laboratorio

En cuanto a los estudios analíticos es preciso realizar un hemograma, VSG, PCR, bioquímica ordinaria con función renal y hepática, electroforesis de proteínas, inmunoglobulinas, crioglobulinas, análisis de orina, estudio de sangre oculta en heces y serología viral.

En pacientes con sospecha de enfermedad del tejido conjuntivo asociada, se solicitaran los anticuerpos correspondientes (Factor reumatoide, ANA, anti-DNA, anti-ENA, anticoagulante lúpico, anti-Cardiolipinas, c-ANCA, p-ANCA, CH50, C3 y C4).

Tabla 3: ***Pseudovasculitis***

- Síndrome antifosfolípido
- Émbolos de colesterol
- Púrpura fulminante
- Endocarditis infecciosa
- Mixoma cardíaco
- Dermatosis purpúrica pigmentada
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Amiloidosis
- Escorbuto
- Displasia fibromuscular
- Abuso de cocaína

En pacientes con sospecha de neoplasia se deben determinar los principales marcadores tumorales y ante sospecha de infección los estudios de cultivo y serológicos correspondientes.

Estudios complementarios

La radiografía de tórax y probablemente una ecografía abdominal se recomiendan desde el inicio en todos los casos. El electrocardiograma y el estudio oftalmológico para descartar el síndrome de ojo seco también son recomendables en todos los pacientes. Las pruebas de función respiratoria se realizarán en caso de vasculitis urticariforme hipocomplementemica o siempre que exista sintomatología pulmonar. En pacientes con fiebre y soplo sistólico se realizarán hemocultivos y ecocardiografía para descartar endocarditis bacteriana. En casos de hemograma o extensión de sangre periférica anormal y/o adenopatías patológicas se debe valorar la realización de punción o biopsia de la médula ósea, para descartar hemopatías malignas. La biopsia renal se realizará en pacientes con manifestaciones glomerulares severas y, los estudios digestivos pertinentes, en caso de manifestaciones gastrointestinales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realizará con el resto de vasculitis sistémicas que puedan presentarse como vasculitis leucocitoclástica (tabla 1), con las formas secundarias de vasculitis (tabla 2) y con las pseudovasculitis (tabla 3).

La biopsia con hallazgos característicos de VL nos ayuda a descartar otras patologías que pueden simular una vasculitis cutánea como el escorbuto, la dermatosis purpúrica pigmentada o la púrpura trombocitopénica severa.

Figura 2-4. ***Imágenes de anatomía patológica de paciente con vasculitis leucocitoclástica a diferentes aumentos***

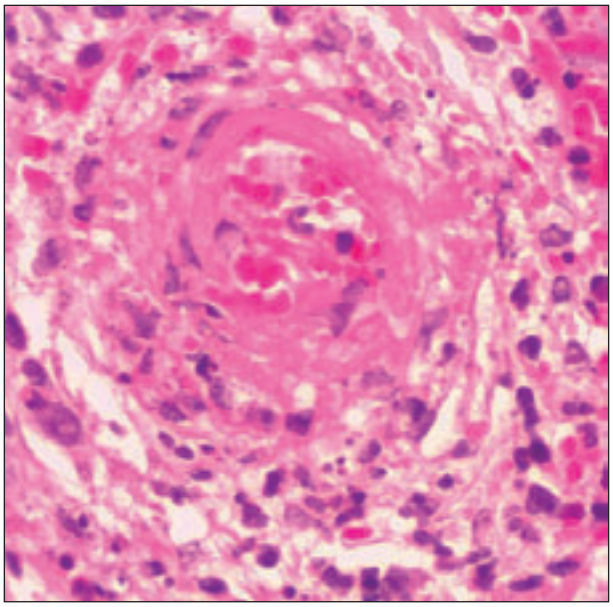

Figura 2. ***x400***

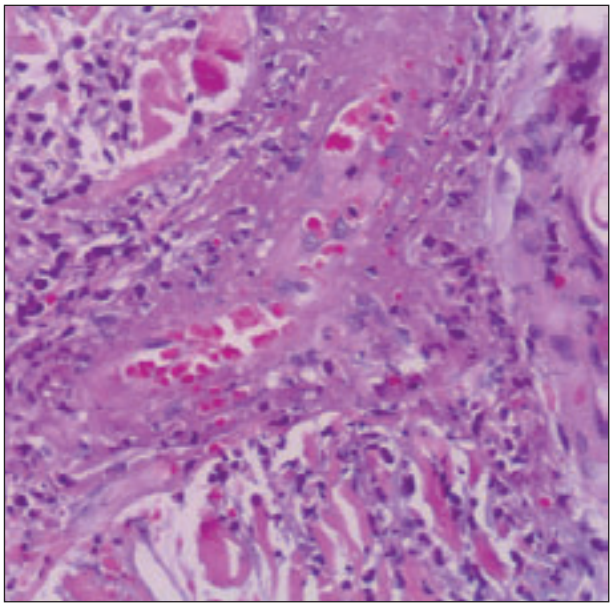

Figura 3. ***x200***

PRONÓSTICO

El pronóstico de la vasculitis exclusivamente cutánea suele ser bueno, exceptuando la existencia de algunos casos recidivantes o de evolución crónica. Si la afectación cutánea es la manifestación de una vasculitis sistémica, el pronóstico dependerá del tipo y severidad de ésta.

En general hay tres patrones de evolución:

- Episodio agudo autolimitado, de menos de seis meses de duración, generalmente asociado a infección o fármacos (60%).
- Episodios recurrentes con períodos libres de enfermedad que se observan más frecuentemente en la púrpura de Schönlein-Henoch y en las enfermedades del tejido conectivo, aunque también en las VL cutáneas (20%).
- Enfermedad crónica y persistente, que suele asociarse a crioglobulinemia y neoplasias (20%).

Un grupo español evaluó 95 casos de vasculitis por hipersensibilidad, excluyendo las secundarias[27]. 54 pacientes no precisaron tratamiento, 24 recibieron AINEs y 14 corticoides. A los 16 meses 93 pacientes se habían recuperado totalmente y 2 de ellos tenían un discreto compromiso renal. Los autores concluyeron que la vasculitis por hipersensibilidad es benigna y con excelente pronóstico.

En otro estudio español con 267 vasculitis diagnosticadas durante un período de 10 años, el pronóstico de las vasculitis por hipersensibilidad también fue bueno[28].

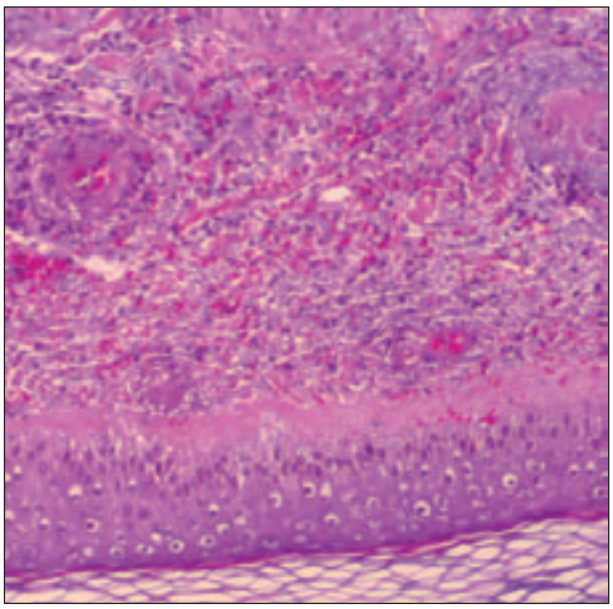

Figura 4. ***x100***

Finalmente, en otro estudio de un grupo heterogéneo de 160 pacientes con vasculitis leucocitoclástica en los que se analizan datos histopatológicos y clínicos se observó que la fiebre, las parestesias y la lesión cutánea no dolorosa son factores de riesgo de asociación a vasculitis sistémica[29]. La detección de crioglobulinas con artralgias y con aumento del factor reumatoide son los factores de riesgo más relevantes para predecir la vasculitis cutánea crónica.

TRATAMIENTO

Medidas generales

La mayoría de pacientes con vasculitis por hipersensibilidad suelen tener un episodio único que se resuelve espontáneamente en varias semanas y sólo un 20% tendrán recurrencias. En ausencia de enfermedad sistémica, el tratamiento de la enfermedad es sintomático. Identificar y tratar la causa de la vasculitis en las formas secundarias (fármacos, alérgenos alimentarios, infecciones, neoplasias, enfermedades del colágeno) es el modo más efectivo de tratamiento. Evitar la bipedestación prolongada, la exposición al frío, la ropa ajustada y descansar con las piernas elevadas también son medidas básicas a recomendar en todos los casos.

Manifestaciones cutáneas

Las formas leves suelen responder a un tratamiento conservador que incluya reposo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos y corticoides tópicos. Las formas moderadas requieren tratamiento corticoideo en dosis medias (prednisona 0,5 mg/kg/día). También puede añadirse colchicina (0,5 mg/12 horas) o hidroxicloroquina. Las formas graves pueden llegar a requerir dosis altas de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día), dapsona (100 mg/día), azatioprina, metotrexato, ciclosporina A e incluso ciclofosfamida. El uso de estos inmunosupresores es empírico, puesto que no existen ensayos clínicos adecuadamente diseñados que avalen su eficacia.

Si la enfermedad cutánea es recurrente se pueden utilizar colchicina o dapsona. También se ha mostrado eficaz en estos casos la combinación de dapsona y pentoxifilina[30].

Un estudio prospectivo, randomizado y controlado de tratamiento con colchicina en VL concluyó que la colchicina no tenía efecto terapéutico. Sin embargo el hallazgo de que tres pacientes respondedores recidivaron al retirar la colchicina sugiere que ésta puede ser efectiva en algunos sujetos aislados[31]. Además, los resultados de este estudio han sido cuestionados debido a que se incluyeron pacientes con cierto sesgo (con vasculitis-urticaria, vasculitis por hepatitis C y casos de VL resistentes a fármacos como la dapsona).

Hay pocos estudios de eficacia de la dapsona y la mayoría son casos clínicos y series cortas[32].

Una reciente publicación demostró la eficacia de rituximab en dos casos de vasculitis cutánea crónica de pequeño vaso, de etiología desconocida, y refractarios a otros tratamientos[33].

La terapia biológica con fármacos anti-TNFα también puede tener un lugar en el tratamiento de estas vasculitis, pero todavía no se dispone de datos suficientes[34].

Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales graves deben ser tratadas con ayuno absoluto, inhibidores de la bomba de protones, antieméticos, analgésicos, corticoides intravenosos y, en ocasiones, con pulsos de corticoides, inmunosupresores y cirugía.

Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones viscerales graves (renales, pulmonares, cardíacas, hepáticas, del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico) deben ser tratadas del mismo modo que en las vasculitis sistémicas.

CONCLUSIONES

1) Ante una vasculitis cutánea las decisiones clínicas no se deben retrasar hasta obtener el resultado de la biopsia.

2) Tras la realización de la historia clínica, exploración física y de laboratorio se pueden identificar posibles factores etiológicos como fármacos, infecciones, enfermedades del tejido conectivo, vasculitis sistémicas o neoplasias. Con ello, ya se puede iniciar un tratamiento adaptado a las necesidades del paciente.

3) En general, la VL es una enfermedad benigna y autolimitada, pero ocasionalmente las lesiones cutáneas pueden ser recidivantes o crónicas, siendo resistentes al tratamiento corticoideo.

4) De forma excepcional pueden aparecer manifestaciones sistémicas graves que requieren un tratamiento más agresivo con corticoides e inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeek PM, Smith CC, Weeter JC. Studies on periarteritis nodosa III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and hypersensitivity. Am J Pathol 1948,24:889.
2. Calabrese L, Michael B, Bloch D et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum 1990, 33:1108.
3. Michel BA, Hunder GG, Bloch DA et al. Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the two disorders.

J Rheumatol 1992,19:721.
4. Jenette J, Falk R, Andrassy K et al: Nomenclature of systemic vasculitis: Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994, 37:187.
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 2006,65:936.
6. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. Clinics in Dermatology 2006,24:414.
7. Ekenstam Eaf, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. Arch Dermatol 1984,120:484.
8. Carlson JA, Chen K. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. Am J Dermatopathol 2006,28:486
9. Wolkenstein P, Revuz J. Drug induced severe skin reactions: incidence, management and prevention. Drug Saf 1995;13:56.
10. García-Porrua C, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Lazaro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in north-western Spain. J Rheumatol 1999, 26:1942
11. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. Ann Pharmacother 2002,36:130.
12. Lee HH, Song IH, Friedrich M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Br J Dermatol 2007,56:486.
13. Lee J, Loh T, Seow S,et al. Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. J Am Acad Dermatol 2007,56:994.
14. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Inmunol Allergy Clin North Am 2004,24:183.
15. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. Lancet 2007,369:976.
16. Calviño M, Llorca J, García-Porrua C et al. Henoch-Schönlein purpura in children from Northwestern Spain. A 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 2001,80:279.
17. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogénesis, evaluation and prognosis. Am J Dermatopathol 2005,27:504.
18. Uppal SS, Hussain MAS, Al-Raqum HA et al. Henoch-Schönlein´s purpura in adults versus children/adolescents: a comparative study. Clin Exp Rheumatol 2006,24(suppl41)S26.
19. García-Porrua C, Calvino MC, Llorca J et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. Semin Arthritis Rheum 2002,32:149.
20. Huber AM, King J, McLaine P et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. MBC Med 2004,2:7.
21. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-HoulalaM et a. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomizad, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr 2006,149:241.
22. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. - Pediatr Nephrol 1998,12:238.
23. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. Clin Nephrol 1998,49:9
24. Woody CM, Lane JE, Davis LS. Erythema elevatum diutinum in the setting of connective tissue disease and chronic bacterial infection. J Clin Rheumatol 2005,11:98.
25. Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, Zelger B. Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature. Am J Dermatopathol. 2007;29:125-33.
26. Bahrami S, ,Mallone JC, Webb KG. Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. Arch Dermatol 2006,142:155.
27. Martinez-Taboada VM, Blanco R, García-Fuentes M, Rodríguez-Valverde V. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. Am J Med 1997,102:186.
28. González-Gay MA, García-Porrua C. Systemic vasculitis in adults in nothwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiological aspects. Medicine (Baltimore) 1999,78:292.
29. Sais G, Vidaller A, Jucglà et al. Prognostic factors in leukocytoclatic vasculitis. Arch Dermatol 1998,134 :309.
30. Nurnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Synergistic effects of pentoxifylline and dapsone in leukocytoclasdtic vasculitis. Lancet 1994,343:491.
31. Sais G, Vidaller A, Jucglà A. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. Arch Dermatol 1995,131;1399.
32. Fredenberg M, Malkinson F. Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. J Am Acad Dermatol 1987,16:772.
33. Chung L, Funke A, Chakravarty E. Succesful use of rituximab for cutaneous vasculitis. Arch Dermatol 2006,142:1407.
34. Dillon MJ. Henoch-Schönlein purpura: recent advances. Clin Exp Rheumatol 2007,25:S66.

Crioglobulinemia

M. Mínguez Vega, G. Panadero Tendero
Unidad de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante

CONCEPTO

La crioglobulinemia (CG) se caracteriza por la presencia en el suero de una o más proteínas, usualmente inmunoglobulinas, que precipitan a temperaturas menores de 37ºC y se disuelven de nuevo al calentarlo (crioglobulinas)[1]. Empleamos los términos de síndrome crioglobulinémico o vasculitis crioglobulinémica cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.

En función del tipo de inmunoglobulinas que constituyen el crioprecipitado, Brouet et al.[2] las clasificaron en: Tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM sin actividad FR), Tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y Tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales con actividad FR). Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas (CGM), constituyen entre el 75 y el 95% de todas ellas, y en su mayoría están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C. La más frecuente es la tipo II (62%), seguida de la tipo III (32%) y de la tipo I (6%).

Las CG se pueden clasificar, según la presencia o no de enfermedad asociada, en esenciales o secundarias.

Con frecuencia se observan sujetos asintomáticos portadores de crioglobulinas, o lo que es más raro, cuadros característicos de CGM sin lograr aislar las crioglobulinas en el suero. En cualquiera de estos casos se debe hacer un estudio y seguimiento exhaustivos, puesto que el cuadro clínico-analítico completo puede desarrollarse tras varios años de evolución.

EPIDEMIOLOGÍA

La CGM tiene cierta predilección por las mujeres, entre la quinta y sexta década de la vida. Su incidencia estimada es de 1 caso por 100.000 individuos / año y geográficamente tiene una mayor incidencia en el sureste europeo[3]. Se detectan crioglobulinas en el 40%-50% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), pero sólo un 2%-5% presentan manifestaciones clínicas. La CGM por VHC es más frecuente en los pacientes de mayor edad, en casos de infección prolongada y en los que sufren cirrosis. Puede haber predisposición genética en relación con la presencia de HLA-B8 y DR3. Entre el 60% y el 90% de los pacientes con CG están infectados por el VHC. La CGM es la manifestación extrahepática más frecuente de la hepatitis C.

ETIOPATOGENIA

De forma general, la producción patogénica de crioglobulinas podría ser resultado de muchos factores, incluyendo[2]:

- Una estimulación inmune crónica y /o linfoproliferativa, resultando en una producción de altas concentraciones de crioglobulinas mono, oligo o policlonales.
- Formación de inmunocomplejos que contienen crioglobulinas y /o sus antígenos.
- Deficiente aclaramiento de los inmunocomplejos resultantes, cuya acumulación es causa de enfermedad.

En cada tipo de CG podemos observar un mecanismo patogénico predominante[4]. Así, en las CG tipo I, que se suelen asociar a trastornos linfoproliferativos (tabla 1), las manifestaciones clínicas son secundarias en su mayoría a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea y a la agregación y precipitación de inmunoglobulinas que ocasionan fenómenos vaso-oclusivos; por otra parte, en menor medida son producidas por una leve vasculitis inflamatoria por depósito de inmunocomplejos.

En cambio, las CGM generalmente se producen en procesos inflamatorios crónicos, como conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, etc…), infecciones virales, como VHC, y con menos frecuencia, en trastornos linfoproliferativos (tablas 2 y 3). Estos estados tienen en común la hiperproliferación y/o hiperactivación de células B que parecen predisponer a una expansión clonal selectiva de células B productoras de crioglobulinas. Se producen depósitos subendoteliales de inmunocomplejos en la pared de los vasos de pequeño y mediano tamaño, iniciándose así, la respuesta inflamatoria que origina el proceso vasculítico en muchos órganos[5, 6].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con CG permanecen asintomáticas. Cuando aparecen síntomas generalmente se correlacionan con el tipo de CG establecido por Brouet[2].

En las CG Tipo I dominan los síntomas de la enfermedad hematológica de base y los secundarios a la hiperviscosidad y/o trombosis. Así, las manifestaciones más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas y gangrena distal, urticaria inducida por el frío, lívedo reticularis, púrpura, hemorragias retinianas, trastornos visuales, cefalea y encefalopatía por afectación de la microcirculación del sistema nervioso central, entre otros[7, 8].

En las CG mixtas se producen con más frecuencia síntomas inespecíficos, como son artralgias, fatiga y mialgia, así como vasculitis cutánea y neuropatía periférica[8, 9]. La tríada de púrpura, debilidad y artralgias es característica y recibe el nombre de tríada de Meltzer.

Tabla 1: ***Asociaciones clínicas de la CG tipo I***

- Procesos linfo- o mielo- proliferativos
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Leucemia linfoide crónica
- Linfoma No Hodgkin
- Enfermedad de cadenas pesadas
- Crioglobulinemia monoclonal esencial

Tabla 2: ***Asociacianes clínicas de la CG tipo II, mixta monoclonal***

- Trastornos linfoproliferativos
- Trastornos autoinmunes
- Síndrome de Sjögren
- Hepatitis
- Leishmaniasis visceral
- Crioglobulinemia mixta esencial

Manifestaciones cutáneas

La púrpura recurrente palpable es la manifestación más frecuente y característica (aproximadamente 90% de pacientes). Se trata de brotes recurrentes de tres a diez días de duración, de lesiones purpúricas palpables, no pruriginosas, localizadas normalmente en miembros inferiores. La histología característica es la de las vasculitis leucocitoclásticas. También pueden aparecer úlceras acompañando a la púrpura, sobre todo localizadas en maleolos[7], que pueden sobreinfectarse e incluso provocar osteomielitis y cuadros de sepsis. Menos frecuente es la urticaria inducida por el frío, la aparición de pápulas, pústulas o bullas hemorrágicas. La porfiria cutánea tarda y el liquen plano pueden presentarse en la hepatitis por virus C.

El fenómeno de Raynaud, la gangrena digital, la lívedo reticularis y la acrocianosis son manifestaciones más comunes en la CG tipo I.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Las artralgias y mialgias son síntomas muy frecuentes y precoces (75% de pacientes) siendo más raras la artritis y miositis. Se presentan más comúnmente en las CGM. El líquido sinovial es de características no inflamatorias y, en ocasiones, contiene cristales de crioglobulinas.

Manifestaciones neurológicas

La neuropatía afecta a un alto porcentaje (90%) de CGM, en contraste con la tipo I, pero tan sólo el 20% de los pacientes con CGM presenta neuropatía periférica con relevancia clínica. Puede aparecer una polineuropatía sensorial y/o motora, simétrica o asimétrica, así como mononeuritis múltiple. Suele ser progresiva a pesar del tratamiento. En la histología, además de la degeneración axonal, pueden verse alteraciones vasculares de vasculopatía crónica, oclusión isquémica o vasculitis franca. La afectación del sistema nervioso central en forma de vasculitis cerebral, coma o pseudotumor cerebri es más rara.

Manifestaciones hepáticas

Las encontramos hasta en un 60% de los pacientes. Habitualmente consisten en una elevación de los niveles séricos de transaminasas. Hepatomegalia y esplenomegalia se han detectado en un 70 y 50% de los pacientes respectivamente. En un 47% se han observado cambios consistentes con hepatitis crónica activa o persistente y cirrosis franca. El carcinoma hepatocelular también es una complicación posible de la hepatitis por virus C.

Manifestaciones renales

La afectación renal suele ser tardía, consistente en una glomerulonefritis progresiva, con HTA, retinopatía hipertensiva, proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos, piuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal. El tipo histológico más frecuente es la glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, seguida de la mesangial proliferativa, la membranosa y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La insuficiencia renal aguda, la acidosis tubular renal y la necrosis papilar son manifestaciones más raras.

Tabla 3. ***Asociaciones clínicas de la CG tipo III, mixta policlonal***

Infecciones	Enfermedades autoinmunes
Virales • Mononucleosis infecciosa • Citomegalovirus • Hepatitis B, A y C • Adenovirus • HIV **Bacterianas** • Endocarditis bacteriana subaguda • Lepra • Nefritis aguda postestreptocócica • Linfogranuloma venéreo • Sífilis • Enfermedad de Lyme • Fiebre Q **Fúngicas** • Coccidioidomicosis **Parasitarias** • Kala-azar • Toxoplasmosis • Echinococcosis • Esplenomegalia Tropical • Paludismo • Esquistosomiasis • Tripanosomiasis	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Poliarteritis nodosa Síndrome de Sjögren Esclerodermia Polimiositis Tirioiditis Enfermedad inflamatoria intestinal Fibrosis Pulmonar Fibrosis Endomiocárdica Pénfigo vulgar Síndrome de Behçet Enfermedad de Kawasaki Sarcoidosis Púrpura de Schönlein-Henoch **Enfermedades Hepáticas** Cirrosis de Laennec Cirrosis biliar Hepatitis crónica **Enfermedades renales** Glomerulonefritis proliferativa **Crioglobulinemia mixta esencial**

Otras manifestaciones

Podemos observar vasculitis clínicamente significativa en diferentes órganos internos, como reflejan la hepatomegalia, alteraciones en las pruebas de función hepática y el dolor abdominal recurrente debido a vasculitis mesentérica y, con menor frecuencia, afectación cardíaca, del sistema nervioso central y de la retina ocular.

La alteración pulmonar afecta a la pequeña vía aérea y al espacio intersticial, provocando cuadros de alveolitis fibrosante, bronquiolitis obliterante, hemorragia, distrés respiratorio del adulto y vasculitis pulmonar.

Linfadenopatías se observan hasta en un 20% de los casos. Sequedad ocular y oral, tumefacción bilateral parotídea y síndrome de Sjögren franco se presentan hasta en un 30%. La fiebre de origen desconocido, las tiroiditis autoinmunes, hipotiroidismos subclínicos y las infecciones bacterianas recurrentes también constituyen manifestaciones posibles de la enfermedad.

DATOS DE LABORATORIO

Los pacientes con CG tipo I presentan alteraciones de laboratorio secundarias a la enfermedad hematológica de base, tales como citopenias, hipercalcemia, hiperproteinemia, paraproteinemia monoclonal e hiperviscosidad.

Los pacientes con CGM pueden presentar citopenias y las cifras de actividad del complemento hemo-

lítico se encuentran disminuidas en el 80% de casos, así como los componentes C3 y C4, siendo en ocasiones el C4 indetectable. El factor reumatoide está muy elevado[5] a diferencia de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado que suelen estar ausentes[10].

Pueden detectarse anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-ENA y anti-GOR, estos últimos característicos de la hepatitis autoinmune tipo I.

Para la determinación de crioglobulinas, las muestras de sangre deben obtenerse con una jeringuilla precalentada a 37ºC, sin anticoagulantes para procesar suero y no plasma, a fin de evitar la precipitación de otras crioproteínas como el criofibrinógeno. El transporte de la muestra, su coagulación durante 1-2 horas y la separación del suero mediante centrifugación deben realizarse también a 37º C. A continuación se incuba entre 0 y 4º durante un período variable de 4 a 7 días. En las CG tipo I el precipitado frecuentemente se obtiene en las primeras 24 horas mientras que en las CGM la espera llega a ser de entre 3 y 5 días. Un precipitado blanquecino en el fondo del tubo indica la presencia de crioglobulinas. Cuando el tubo es recalentado a 37º el precipitado se redisuelve. La cuantificación de las crioglobulinas se puede expresar en g/dl o en porcentaje del volumen del precipitado con respecto a la muestra de suero originario (criocrito). Para la caracterización posterior del tipo de crioglobulinas podemos usar diferentes técnicas, siendo la inmunofijación y el inmunoblotting o electroforesis bidireccional los métodos de elección[8, 11].

Los niveles de crioglobulinas son mayores en las CG tipo I (el 90% de los casos tienen niveles >1 mg/ml y el 60% de los casos > 5 mg/ml). En las CG tipo II, el 40% de los casos tienen niveles de crioglobulinas entre 1 y 5 mg/ml y otro 40% > 5 mg/ml. En las CG tipo III el 80% de los pacientes tienen niveles < 1 mg/ml y son casi inexistentes los casos con niveles >5 mg/ml.

PRUEBAS DE IMAGEN Y OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Para una correcta aproximación diagnóstica se realizarán las pruebas en función del órgano implicado[12]:

- En caso de afectación hepática se debe realizar una ecografía hepática y dependiendo de los hallazgos valoraremos la realización de una biopsia.
- En caso de alteración del sedimento de orina o de la creatinina sérica, es necesario el estudio de orina de 24 horas, ecografía renal y, según los hallazgos, biopsia renal.
- Si existen alteraciones cutáneas, una biopsia de la lesión.
- Si existe sospecha de afectación del sistema nervioso periférico, se debe realizar un electromiograma y una biopsia de nervio sural.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

En ausencia de un consenso claro sobre criterios diagnósticos o de clasificación, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la demostración en suero de crioglobulinas asociado a signos y síntomas clínicamente característicos. Así, parecen generalmente aceptados los siguientes criterios de clasificación[13]:

- La presencia de un criocrito persistentemente elevado, mayor de un 1% durante 3 a 6 meses.
- Signos clínicos de vasculitis crioglobulinémica o trombosis, y/o la constatación de crioglobulinas en muestras obtenidas por biopsia.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En todos los pacientes se aconseja realizar de forma rutinaria las siguientes exploraciones:

- Analítica general: VSG, hemograma completo, bioquímica estándar, proteinograma, hormonas tiroideas, coagulación y estudio básico de orina.
- Serologías: VHB, VHC (si se detecta positividad de los anticuerpos anti-VHC, completar estudio del VHC con la cuantificación del RNA-VHC y estudio del genotipo del virus) y HIV.
- Inmunología: Crioglobulinas (criotipo y tipo), FR y fracciones C3, C4 y CH50 del complemento. En caso de sospecha de enfermedad autoinmune sistémica asociada se realizarán ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anticentrómero, anti-Scl 70, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y ANCA.
- Si la sospecha es de trastorno inmunoproliferativo asociado, realizar inmunoelectroforesis en sangre y orina.
- Si están alteradas las hormonas tiroideas es preciso investigar la presencia de los anticuerpos antitiroideos. Algunos autores aconsejan la monitorización periódica de TSH para detección de enfermedad tiroidea, dada su alta incidencia.
- Si existe sospecha de hepatitis autoinmune se determinarán los autoanticuerpos específicos correspondientes (anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM y anti-GOR).

Tabla 4: ***Procesos con los que hay que establecer el diagnóstico diferencial de la CG***

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípido
- Poliarteritis nodosa
- Poliangeítis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss
- Arteritis de células gigantes.
- Síndrome hemolítico-urémico
- Sarcoidosis
- Glomerulonefritis aguda
- Síndrome de Goodpasture
- Hepatitis virales
- Cirrosis hepática
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma no Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldeström

- Radiografía de tórax en dos proyecciones.
- Electrocardiograma.
- Ecografía abdominal y hepática.
- Estudio oftalmológico para descartar ojo seco y alteraciones retinianas.
- Capilaroscopia: Son muy frecuentes las alteraciones consistentes en tortuosidad y agrandamiento apical, alteraciones de la orientación de los capilares, acortamiento de los capilares y fenómenos de neoangiogénesis. Otras alteraciones son inespecíficas y menos frecuentes.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

Además de las exploraciones comentadas, que debemos realizar de forma sistemática en todos los pacientes, según sea la enfermedad subyacente que sospechemos, solicitaremos las pruebas complementarias para su estudio. Así, en el caso de enfermedad autoinmune sistémica, realizaremos las apropiadas según juicio clínico, mientras que si la sospecha es de enfermedad hematológica, deberemos valorar la necesidad de realizar un TAC tóraco-abdominal, una biopsia ganglionar, un aspirado y biopsia de médula ósea, y/o inmunoelectroforesis en sangre y orina. Excepcionalmente, se puede plantear la necesidad de estudios serológicos ante la sospecha de procesos infecciosos diferentes a los habituales como causantes de CG.

Por otro lado, las pruebas complementarias a realizar vendrán definidas por el órgano implicado en cada caso: así, se realizará ecografía y biopsia, si fuera necesaria, en el caso de afectación hepática; biopsia de las lesiones si existen signos de afectación cutánea inflamatoria; orina de 24 horas, ecografía y, según los hallazgos, biopsia renal en caso de afectación renal con sedimento patológico; electromiograma y biopsia de nervio sural si existen datos clínicos de afectación del sistema nervioso periférico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 4 se recogen los procesos que sin asociar CG pueden tener presentaciones clínicas similares y con los que se debe establecer el diagnóstico diferencial.

PRONÓSTICO

La presencia de CG no le confiere una significativa morbilidad o un riesgo de mortalidad mayor o menor del producido por el proceso subyacente.

La CGM sigue un curso crónico con brotes recurrentes de púrpura o artralgias durante años o décadas, habitualmente sin claro desencadenante. Se pueden desarrollar lesiones viscerales de severidad variable, aunque en general con escaso compromiso funcional. El pronóstico suele ser bueno.

La media de supervivencia es de aproximadamente un 70% a los 10 años desde los primeros síntomas de la CGM, del 50% a los 10 años del diagnóstico, reduciéndose sensiblemente en mayores de 60 años y en varones[14].

En el caso de los pacientes con CGM asociada a VHC, los niveles bajos de ARN-VHC predicen una respuesta favorable tras el tratamiento antiviral. También parece que el genotipo del VHC que se asocia a la CGM es otro factor pronóstico, así el tipo 1b responde peor al tratamiento antiviral.

Algunas complicaciones de la CG predicen un resultado sombrío como son:

- Fallo renal, debido a una glomerulonefritis crónica, es la causa de muerte de un tercio de los pacientes. El riesgo de desarrollarlo es mayor en aquellos que tiene una hepatitis C asociada.
- Afectación vasculítica difusa.
- Afectación cardíaca y cerebral.
- Trastornos linfoproliferativos secundarios, habitualmente se manifiestan en CG tipo II, 5-10 años tras el diagnóstico. Los procesos malignos suelen ser linfomas no Hodgkin de células B. El pronóstico generalmente se relaciona con el estado de la enfermedad subyacente o el desarrollo de complicaciones.

- Hepatitis crónica con cirrosis.
- Carcinoma hepatocelular.
- Otras neoplasias sólidas como la de tiroides.
- Las complicaciones infecciosas y cuadros sépticos.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se puede definir una respuesta completa al tratamiento como la desaparición de toda la sintomatología vasculítica, la normalización de la hemoglobina, de la función renal y hepática, negativización de la viremia y la disminución del criocrito a menos del 10% de los valores iniciales. En cualquier caso, la insuficiencia renal crónica y la neuropatía periférica no suelen responder de forma completa al tratamiento.

Respuestas parciales podrían ser consideradas aquellas en las que persiste alguna manifestación clínica de la enfermedad y el criocrito persiste en valores por encima del 10% de los iniciales.

TRATAMIENTO

En ausencia de unas guías terapéuticas basadas en evidencias bien establecidas, el manejo va encaminado por un lado, al control de la enfermedad subyacente, generalmente una hepatitis por virus C y, por otro, al compromiso orgánico existente en cada caso.

A) Estrategias terapéuticas

Enfermedad leve

El tratamiento antiviral combinado de Interferón y Ribavirina es fundamental y de primera elección en el tratamiento de la hepatitis C activa asociada con CG (tabla 5). Se han descrito algunas curaciones definitivas, aunque lo más común son las remisiones totales transitorias (60%-80% de los casos) y las remisiones parciales. Además de mejorar e incluso inactivar la enfermedad hepática, el tratamiento antiviral se ha mostrado útil en casi todas las manifestaciones moderadas de la CG como las artralgias, artritis y vasculitis cutánea. La respuesta de la insuficiencia renal y de la polineuropatía sólo suele ser parcial. Las manifestaciones cutáneas y los niveles de creatinina suelen mejorar en varias semanas y las parestesias derivadas de la neuropatía a lo largo de varios meses. Las recaídas de la enfermedad hepática y de la CG son muy frecuentes al retirar el tratamiento.

Además del tratamiento antiviral, en ausencia de una clara evidencia de daño orgánico, ante síntomas leves, como son la púrpura, la debilidad, artralgias, mialgias y fenómeno de Raynaud, se aconseja tratamiento conservador. Así, en primera instancia se aconseja evitar temperaturas bajas, evitar bipedestaciones prolongadas y usar analgésicos o antiinflamatorios no esterioideos, estos últimos con precaución por la frecuente asociación con enfermedad hepática y renal crónica. Las úlceras de miembros inferiores requieren curas locales, analgésicos potentes y, en los casos más graves, corticoides, inmunosupresores e incluso realización de plasmaféresis. En síntomas en los que se sospeche un componente inflamatorio leve o moderado podrían usarse dosis bajas de corticoides (0.1-0.3 mg/kg/día), observando habitualmente una respuesta rápida y mantenida.

Enfermedad moderada a severa

En síntomas en los que existe evidencia patológica probada de riesgo funcional orgánico o trombosis, el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia dependerá del tipo de CG presente. La terapia antiviral concomitante se usará si existe evidencia de infección viral activa tratable y no está contraindicada.

Crioglobulinemias tipo I

La quimioterapia y/o radioterapia de las lesiones óseas es el tratamiento habitual para los trastornos hematológicos malignos subyacentes.

En el caso de no estar relacionada con enfermedad maligna, se aconseja corticoesteroides orales

Tabla 5. ***Tratamiento de la CG asociada a VHC, según la severidad de la enfermedad***

	Enf. Leve	Enf. Moderada	Riesgo Vital
Terapia de inducción (6 primeros meses)	Interferón α + Corticoesteroides (<0.5 mg/kg/d)	Ciclofosfamida en bolus + Corticoesteroides (0.5-1.0 mg/kg/d)	Plasmaféresis + Ciclofosfamida en bolus + Corticoesteroides en bolus (0.5-1.0g/d x 3 días)
Terapia de mantenimiento (6-12 meses)	Interferón α + Ribavirina	Interferón α + Ribavirina	Interferón α + Ribavirina

equivalentes a 1-2 mg/kg/día de prednisona[16], para un rápido control del proceso inflamatorio, así como bolus endovenosos de ciclofosfamida, 0.5-1.0 g/m^2, cada tres o seis semanas o bien dosis orales de 2 mg/kg/día a largo plazo[17, 18, 19].

Crioglobulinemias tipo II-III

El manejo de las alteraciones moderadas a severas se basa en el tratamiento corticoideo en dosis altas asociado a inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida o clorambucil. En ocasiones también se puede requerir plasmaféresis. La infección concomitante de VHC siempre requiere la combinación con terapia antiviral.

En el caso de la afectación cutánea severa, con aparición de necrosis o ulceraciones, la dosis de corticoides debemos elevarla a 1 mg/kg/día. En caso de no obtener respuesta se valorará la adición de un citostático[8] o de plasmaféresis.

Dosis altas de prednisona (0.5-1.5 mg/kg/día) también se usan para el manejo de complicaciones severas como son la afectación renal, el abdomen agudo, neuropatía periférica, afección del sistema nervioso central y serositis, disminuyendo a la dosis mínima tan pronto como la situación clínica lo permita[20].

Enfermedad severa

Podemos considerar afectación severa la derivada del síndrome de hiperviscosidad o vasculitis, en el caso de CG tipo I y, en la CGM, la amenaza funcional orgánica vasculítica, manifestada con fallo renal progresivo, isquemia digital severa u otras isquemias distales, la neuropatía periférica grave o progresiva y la vasculitis cerebral, cardíaca, pulmonar o del tracto gastrointestinal.

El tratamiento de estas situaciones requiere asociar plasmaféresis a las terapias antes mencionadas para asegurar una rápida reducción de los niveles de crioglobulinas.

En el caso de las CGM la pauta de tratamiento más empleada es la plasmaféresis[21] junto con esteroides (1000 mg/día intravenosos de metilprednisolona durante tres días consecutivos, seguido de prednisona oral) y ciclofosfamida en pulsos intravenosos para prevenir la nueva formación de anticuerpos[22, 23, 24, 25].

En los casos con infección VHC concomitante es controvertida la conveniencia de administrar la terapia antiviral desde el inicio, pues las alteraciones autoinmunes asociadas y los fenómenos de vasculitis podrían exacerbarse. En la actualidad se considera que una terapia secuencial o combinada antiviral-inmunosupresora puede representar la estrategia más adecuada. Durante las fases asintomáticas de la enfermedad los pacientes habitualmente no precisan ningún tratamiento, incluso con persistencia de niveles elevados de criocito[26].

La inmunosupresión intensa prolongada debe ser evitada si es posible, ya que podría presentar, al menos teóricamente, los siguientes problemas: a) el posible incremento de la replicación viral, el cual podría acelerar el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepático y b) la exacerbación de linfomas no-Hodgkin de bajo grado.

Una importante aproximación terapéutica es el uso de inmunosupresores, principalmente anti-CD20, capaces de reducir la proliferación de linfocitos B, que representa la principal vía patogénica de la enfermedad. Existen pequeñas series de pacientes que han sido tratados con Rituximab, en su mayoría pacientes que no han respondido a la combinación de interferón alfa y ribavirina o a citotóxicos como la ciclofosfamida[26, 27, 28]. La pauta más utilizada ha sido la de 375 mg/m^2 en infusión endovenosa semanal, durante 4 semanas consecutivas. Algunos autores han administrado otras dos dosis adicionales, una al mes de la cuarta infusión y otra a los dos meses. Los resultados clínicos parecen prometedores (80% de buenas respuestas), pero en algunos casos se ha observado un incremento muy significativo de la viremia que nos debe hacer valorar con cautela los resultados. Sin duda, son necesarios más estudios antes de poder hacer una recomendación generalizada del uso de éste fármaco, pero en casos resistentes a otros tratamientos podría ser considerado. En algún caso aislado ha hecho remitir un linfoma no-Hodgkin asociado, por lo que es una buena opción a considerar cuando aparezca esta complicación. También ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en glomerulonefritis asociadas a CGM tipo II, posiblemente como primera línea terapéutica[29], como en los pacientes trasplantados renales que desarrollan una CGM tipo III[30].

El infliximab y la fludarabina han sido eficaces en algún caso aislado de enfermedad refractaria a otros tratamientos[31].

Las inmunoglobulinas endovenosas también han sido utilizadas en casos anecdóticos y, en ocasiones, han inducido un aumento notable del criocrito y una exacerbación de la vasculitis sistémica.

B) Modalidades terapéuticas

Plasmaféresis

Es un procedimiento que permite separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, logrando una rápida reducción de los niveles de anticuerpos circulantes, inmunocomplejos y sustancias

tóxicas. Sus indicaciones en la CG son controvertidas, pero suele emplearse en la afección renal grave, en casos de neuropatía periférica grave o progresiva y en las úlceras de los miembros inferiores. Normalmente no se emplea en monoterapia pues se producen recaídas al suspenderla[32]. El procedimiento estándar incluye el recambio de 1-1,5 volúmenes plasmáticos (40-60 ml/kg) en cada sesión, que se repetirán tres veces por semana, durante las tres primeras semanas o hasta la resolución del estado de amenaza vital. Luego, se continúa con dos sesiones a la semana durante dos o tres semanas más, seguido de una sesión cada 7 a 10 días hasta la desaparición de los síntomas clínicos o la obtención del resultado clínico deseado. Algunos pacientes requieren tratamiento muy prolongado para evitar las recaídas. El volumen debe ser sustituido por albúmina, sola o con salino, y plasma fresco congelado, para prevenir una depleción de volumen marcada. Debe tomarse la precaución de precalentar los fluidos administrados y el circuito extracorpóreo, ya que se han descrito complicaciones severas como el fallo renal agudo por precipitación de crioglobulinas.

Entre sus posibles complicaciones destacan las náuseas, vómitos, síncope, arritmias, reacciones alérgicas, tromboembolismo pulmonar, y las derivadas de la sobrecarga de volumen.

Terapia antiviral

En las CGM asociadas al VHC siempre se debe intentar erradicar el virus. La base del tratamiento ha sido el interferón (IFN) alfa[33, 34] que inhibe la replicación vírica. Actualmente se utiliza la asociación de IFN alfa o IFN pegilado con ribavirina, con lo que se logra alcanzar antes la remisión, siendo mayor el porcentaje de respondedores y el período libre de síntomas tras suspender el tratamiento[35, 36, 37, 38]. Dicha combinación es, en general, bien tolerada. En caso de recurrencias, puede emplearse otro curso, habitualmente con buena respuesta.

El tratamiento antiviral en la hepatitis C es aceptado ampliamente en las personas con enfermedad activa mayores de 18 años, cuando los valores de ALT están alterados, ante el hallazgo de fibrosis en la biopsia hepática, cuando la enfermedad hepática se halla compensada (bilirrubina < 1,5 gr/dl, INR < 1,5, albúmina > 3,4 gr/dl, plaquetas > 75.000/mm^3, ausencia de encefalopatía hepática y de ascitis), existencia de valores hematológicos aceptables (Hb > 12 gr, neutrófilos >1.500/mm^3) y una creatinina < 1,5 mg/dl. No obstante, también se emplea en casos individualizados que no cumplen estos requisitos.

Son contraindicaciones del tratamiento antiviral la depresión mayor difícil de controlar, los pacientes receptores de trasplante renal, la hepatitis autoinmune u otras condiciones que se puedan exacerbar por la terapia antiviral combinada, el hipertiroidismo intratable, el embarazo o la imposibilidad de control de natalidad, enfermedades intercurrentes severas mal controladas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o diabetes.

Interferón alfa

Ha sido uno de los fármacos más utilizados en las CGM asociadas a VHC. Se recomienda una dosis de 3 millones de unidades subcutáneas, 3 veces por semana, durante un mínimo de 12 meses. Debe asociarse, si no hay contraindicación, con ribavirina. En la actualidad se emplea el interferón pegilado, más cómodo y eficaz. En España, en la actualidad, existen dos marcas registradas de interferón pegilado, Pegasys (Roche) jeringas precargadas de 135 y 180 mcg y Pegintron (Schering Pl) viales y jeringas precargadas de 50, 80, 100, 120 y 150 mcg.

Las lesiones purpúricas y las alteraciones de la función hepática tienden a responder rápidamente con el tratamiento antiviral, mientras que la neuropatía lo hace más lentamente, seguido de la nefropatía. Si no se obtiene repuesta después de 3-4 semanas, es raro que pueda ocurrir[39, 40]. Las respuestas positivas de la viremia y de la CGM sobrepasan el 70% de los casos, pero las recaídas al abandonar el tratamiento son casi la regla. Se han descrito casos aislados de exacerbaciones graves de la polineuropatía y de la vasculitis sistémica tras la utilización de interferón, por lo cual se debe estar atento ante esta posibilidad. El interferón pegilado tiene un 15%-20% de mayor eficacia que el interferón no pegilado, sobre todo cuando se asocia con ribavirina.

Durante las primeras semanas de tratamiento el paciente puede sufrir un cuadro pseudogripal con artromialgias, fiebre y alteración del estado general. También es frecuente la aparición de leucopenia y trombopenia, que obligarían a reducir la dosis de interferón. Más raramente pueden aparecer problemas de depresión o ansiedad, trastornos del sueño, enfermedad tiroidea autoinmune, alopecia o cuadros de lupus-like.

Ribavirina

Se trata de un fármaco análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad in vitro contra numerosos virus ARN y ADN.

Cada vez más estudios avalan la mayor eficacia del tratamiento combinado de interferón alfa y ribavirina[41] que el tratamiento sólo con interferón, en pacientes con VHC. Dicho tratamiento combinado deberá llevarse a cabo al menos durante 12 meses.

La dosis recomendada de ribavirina es, en combinación con interferón, de 400 mg por la mañana, y 600 mg por la noche, en cápsulas orales, en pacientes con peso ≤75 kg, y de 600 mg cada 12 horas, si >75 kg[42].

Si la titulación de HCV-RNA es indetectable a los seis meses, la duración del tratamiento será de un año.

En el caso de pacientes que presentan recidiva tras tratamiento con interferón en monoterapia, la duración de la terapia combinada será de 24 semanas para los genotipos 2 y 3 y de 48 semanas para los genotipos 1 y 4.

La ribavirina, en general, no se recomienda en pacientes con alteración severa de la función renal (Cl creatinina < 50 ml/minuto), pues se excreta por vía urinaria y no es dializable[29]. En algunos pacientes con insuficiencia renal (Cl creatinina entre 10 y 65 ml/minuto) ha sido empleada con éxito monitorizando sus niveles plasmáticos para evitar la sobredosificación (niveles óptimos entre 10 y 15 micromoles/litro). Las dosis medias de ribavirina variaron en estos casos entre 200 y 800 mg/día. La anemia derivada de la utilización del fármaco fue manejada con dosis bajas de hierro y eritropoyetina (4.000 - 20.000 U/semana).

Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: prurito, rash cutáneo, insomnio y anemia hemolítica reversible, que aparece en el primer mes de tratamiento y que con frecuencia obliga a disminuir la dosis.

No existe consenso sobre los intervalos óptimos de las pruebas de laboratorio rutinarias en el seguimiento de la terapia antiviral combinada, si bien aconsejamos la siguiente:

- Pretratamiento: hemograma, coagulación, bioquímica hepática, hormonas tiroideas, titulación HCV-RNA por reacción en cadena de polimerasa y genotipo del virus C.
- Semana 2, 4 y después mensualmente: hemograma, y bioquímica hepática. Determinación de la TSH en la semana 8 de tratamiento.
- HCV-RNA en el mes 3, 6 y 12.
- Test de embarazo: En mujeres de edad fértil, antes de comenzar el tratamiento. Se debe recomendar un método anticonceptivo eficaz (anovulatorios o DIU). Algunos autores recomiendan test de embarazo mensualmente mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo, pero esto no parece razonable si se toman medidas de anticoncepción adecuadas.

CONTROLES PERIÓDICOS

En pacientes con CG sintomática deberemos realizar un seguimiento analítico, que al inicio del tratamiento será mensual, con analítica general y sedimento urinario. Una vez controlado el cuadro o se suspenda el tratamiento, y en pacientes con CGM asintomática se realizará semestralmente una analítica ordinaria con inmunología básica (crioglobulinas, factor reumatoide y complemento) y sedimento urinario.

En pacientes con infección por VHC que sigan terapia antiviral además de las pruebas rutinarias comentadas en el apartado anterior, debemos vigilar la evolución del enfermo hacia una hepatitis crónica activa, cirrosis o a hepatocarcinoma, mediante controles anuales de analítica y ecografía, y si existen dudas con dichas pruebas, puede ser necesaria una punción-biopsia hepática o realización de fibro-scan.

A todos los pacientes con CGM se aconseja controlar periódicamente la posible aparición de un proceso linfoproliferativo; para ello en la anamnesis se recogerá la presencia de un posible síndrome constitucional, se buscaran adenopatías en la exploración física y se determinará LDH en los análisis de control. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo se realizará TAC tóraco-abdominal, biopsia ganglionar, aspirado y biopsia de médula ósea e inmunoelectroforesis en sangre y orina[8].

MANEJO EN EL EMBARAZO

La crioglobulinemia puede tener consecuencias para la madre, el feto o el recién nacido, como pueden ser un empeoramiento de la glomerulonefritis crioglobulinémica durante el embarazo, o la aparición de lesiones cutáneas en el recién nacido a temperatura ambiente, por la circulación transplacentaria de inmunoglobulinas[43, 44, 45].

Se recomienda calentar cualquier líquido usado por vía endovenosa a 37 ºC, cuidando la temperatura ambiental, y calentar el neonato en incubadora.

Aunque la plasmaféresis se ha utilizado en embarazadas con otros problemas inmunes, su valor en la CGM es incierto, no así en la tipo I donde estaría indicada para tratar el síndrome de hiperviscosidad[46].

BIBLIOGRAFÍA

1. Winfield JB. Cryoglobulinemia. Hum. Pathol 1983; 14: 350-354.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med 1974; 57: 775-788.
3. Manzano L, Garcia de Tena J, Prieto A, Alvarez-Mon L. Medicine, 2001; 8(32): 1662-1670.
4. Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. Acta Med Austriaca. 2003; 30(3): 65-68.
5. Lamprecht P, Gause A., Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2507-2516.
6. Ferraccioli, GF, De Vita, S, Casatta, L, et al. Autoimmune connective tissue disease, chronic polyarthritides and B cell expansion: risks and perspectives with immunosuppressive drugs. Clin Exp Rheumatol 1996; 14 Suppl 14:S71.
7. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. Semin Thromb Hemost 2003; 29: 473-477.
8. Trejo O, Ramos M, Ruiz R, Rius J, Garcia-Carrasco M, Yagüe J. Consulta diaria. Qué haría usted ante un paciente con crioglobulinemia. Medicina Integral 2000; 36: 380-386.
9. Buezo GF, Fernández-Herrera J. Vasculitis crioglobulinémica. Actas dermosifiliogr 2003; 94: 1-10.
10. Tener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2305-2308.
11. Kallemuchikkal U, Gorevich PD. Evaluation of cryoglobulins. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 119-125.
12. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Crioglobulinemia. En Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas (2º edición). Mra ediciones, 2004; 151-158.
13. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagramoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. Clin Exp Rheumatol 1995;13 (Suppl 13): S123.
14. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al.; Mixed Cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. Sem Arthritis Rheum 2004; 33: 355-374.
15. Della Rossa A, Tavoni A, Baldini C, Bombardieri S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia.Curr Opin Rheumatol. 2002; 14(3): 231-237.
16. Ristow, SC, Griner, PF, Abraham, GN, Shoulson, I. Reversal of systemic manifestations of cryoglobulinemia. Treatment with melphalan and prednisone. Arch Intern Med 1976; 136:467-70
17. Barnett, EV, Bluestone, R, Cracchiolo A, 3rd, et al. Cryoglobulinemia and disease. Ann Intern Med 1970; 73: 95-107
18. Mathison, DA, Condemi, JJ, Leddy, JP, et al. Purpura, arthralgia, and IgM-IgM cryoglobulinemia with rheumatoid factor acrivity. Response to cyclophosphamide and splenectomy. Ann Intern Med 1971; 74: 383-90.
19. Frankel AH, Singer, DR, Winearls, CG, et al. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. Q J Med 1992; 82:101-24.
20. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. Lupus 1998; 7(4): 275-279.
21. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al.Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. Nephron 1986; 43: 246-253.
22. Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, et al. The effect of combination therapy (steroids, inmunosuppressives, and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. Arthritis Rheum 1981; 24: 1121-1127.
23. Ballare M, Bobbio F, Poggi G, et al. A pilot study on the effectiveness of cyclosporine in the type II mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: S 201-S203.
24. Madore, F, Lazarus, JM, Brady, HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 367.
25. Guillevin, L, Pagnoux, C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. Ther Aph Dial 2003; 7: 155.
26. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. Blood 2003; 102: 3827-3834.
27. Langford CA, Seneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. Current Opin Rheumatol 2003; 15: 3-10.
28. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2003 ; 62 : 1230-1233.
29. Quartuccio, L, Soardo, G, Romano, G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:842-846
30. Tedeschi A, Baratê C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. Blood Reviews 2007; 21: 183-200.
31. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. Rheumatology (Oxford) 2004; 43:532-533.

32. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for the rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 197-204.
33. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled crossover trial. Gut 1993; 34 (Suppl.2): S144-145.
34. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al.; Interferon alfa-2b in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. N Engl J Med 1994; 330: 751-756.
35. Zuckerman, E, Keren, D, Slobodin, G, et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. J Rheumatol 2000; 27: 2172-2178.
36. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, et al. Sustained response to interferon-alfa or to interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulienmia. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1179-1186.
37. Mazzaro, C, Zorat, F, Caizzi, M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. J Hepatol 2005; 42:632-638
38. Cacoub, P, Saadoun, D, Limal, N, et al. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. Arthritis Rheum 2005; 52:911-915
39. Migliaresi S, Tirri G. Interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: S175-S180.
40. Dispenzieri A; Symptomatic cryoglobulinemia. Current treatment options in Oncology 2000; 2: 105-118.
41. Cacoub P, Lidove O, Maisonobe T, et al. Interferon alfa and Ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. Arthritis Rheum. 2002; 46(12): 3317-3326.
42. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. J Rheumatol. 2003; 30(8): 1775-1781.
43. Alberico, S, Mazza, S, Grimaldi, E, et al. Essential mixed type II cryoglobulinemia in a HCV positive pregnant woman: case report. Clin Exp Obstet Gynecol 1998; 25:129-131.
44. Sibilia, J, Feugeas, O, Laugel, V, et al. Successful management of neonatal cryoglobulinaemia after a gemellar pregnancy in a woman with symptomatic type I cryoglobulinaemia. Ann Rheum Dis 2004; 63: 217-218.
45. Laugel, V, Goetz, J, Wolff, S, et al. Neonatal management of symptomatic transplacental cryoglobulinaemia. Acta Paediatr 2004; 93:556-558
46. Watson, WJ, Katz, VL, Bowes, WA Jr. Plasmapheresis during pregnancy. Obstet Gynecol 1990; 76:451-457.

Enfermedad de Behçet

J. Calvo Catalá, A. Baixauli Rubio, C. Campos Fernández, M. I. González-Cruz Cervellera
Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

CONCEPTO

La enfermedad de Behçet (EB) fue descrita como un complejo trisintomático de úlceras orales, úlceras genitales (ambas lesiones son dolorosas, múltiples y recurrentes) e iritis de carácter recidivante, que afecta principalmente a adultos jóvenes. Posteriormente, se le han añadido numerosas manifestaciones, fundamentalmente cutáneas, oftalmológicas, articulares, vasculares, neurológicas, pulmonares, cardíacas y gastrointestinales, que son menos frecuentes y no todas están incluidas en los criterios diagnósticos del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB), que constituyen en la actualidad la base del diagnóstico[1] (tabla 1).

Se la considera una enfermedad autoinmune, ya que la principal lesión anatomopatológica es una vasculitis, que parece estar ligada al aloantígeno HLA-B5 (B51). Cursa en forma de episodios agudos intermitentes, de tal modo que muchas de sus manifestaciones clínicas pueden ser autolimitadas, con excepción de la uveítis, algunas alteraciones neurológicas y las lesiones vasculares, que pueden producir alteraciones irreversibles[2].

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de la enfermedad es universal, aunque es mucho más frecuente en los países mediterráneos orientales y en Japón. En Japón se calcula una prevalencia de un caso por 10.000 habitantes. Turquía tiene la prevalencia más alta conocida, entre 80-370 casos por 100.000 habitantes[3].

En cuanto a la incidencia por sexos, la EB es más frecuente en mujeres en Japón y Corea, mientras que en países como Turquía es algo más frecuente en hombres. La edad de inicio más frecuente es entre la tercera y la cuarta década de la vida[4].

Las series publicadas en la literatura española son escasas y con pocos enfermos. Eiroa et al han calculado una prevalencia de 5.6 casos por 100.000 habitantes en el área sanitaria de La Coruña, con una incidencia anual de 0.53 casos por 100.000 habitantes para los varones y 0.32 casos por 100.000 habitantes para ambos sexos. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 45.59 (± 10.46) años[5, 6].

ETIOPATOGENIA

Existe un acuerdo fundamental en que el sustrato patogénico que motiva el polimorfismo típico de esta enfermedad es una vasculitis, donde predomina la afectación de vasos de pequeño calibre y que asienta preferentemente en capilares y vénulas, aunque también pueden afectarse venas y arterias de cualquier tamaño[2, 7].

Cabe destacar que la EB presenta una serie de diferencias con respecto al resto de enfermedades autoinmunes: a) Predominio de la enfermedad severa en los varones, b) la ausencia de asociación con los tipos autoinmunes de HLA, c) la ausencia general de autoanticuerpos (aunque se han descrito anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos, anticardiolipinas, anti-α-enolasas de las células endoteliales, anti-α-tropomiosina y anti-Saccharomyces cerevisiae) y d) las ausencias de hiperreactividad de los linfocitos B e hipofunción de los linfocitos T[8]. El aumento de células T γδ en estos pacientes es considerando un hecho importante desde el punto de vista etiopatogénico. La supuesta etiología vírica o bacteriana de la EB no ha podido ser constatada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (tabla 2)

Aftas orales recidivantes

Se consideran criterio diagnóstico indispensable por el GIEEB (fig. 1 y 2), suelen ser la manifestación inicial en el 70% de los casos. Son dolorosas, de tamaño variable (generalmente de 2 a 10 mm de diámetro), con bordes eritematosos bien definidos, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta y suelen durar 7-10 días; curan sin dejar cicatriz y reaparecen a intervalos variables. Se localizan en la zona gingival, lengua, y en mucosa oral y labial. Al ser el criterio que permite el diagnóstico de la enfermedad, se encuentra en porcentajes cercanos al 100% en todas las series[2, 8, 9]. Pueden preceder durante años a las demás manifestaciones.

Úlceras genitales

Se localizan en el escroto y en el pene en el varón, y en la vulva, vagina y cérvix en la mujer (fig. 3). Son dolorosas y morfológicamente similares a las úlce-

Figura 1. ***Aftas bucales***

Figura 2. ***Afta lingual***

ras orales, pero son más grandes y profundas, presentando un borde irregular. Las úlceras recidivan y pueden dejar cicatriz. En ocasiones pueden suponer el debut de la enfermedad[9].

Afectación ocular

Debe tenerse en cuenta como criterio diagnóstico cuando nos encontremos con la presencia de uveítis anterior o posterior, evidencia de células en el vítreo o vasculitis retiniana. Supone el debut de la enfermedad en 10% de los casos, aunque se presenta con mayor frecuencia tras la afectación oral. La afectación ocular suele ser bilateral. Los síntomas más frecuentes expresados por el enfermo son visión borrosa, dolor ocular, fotofobia e hiperemia conjuntival. Puede existir afectación del segmento anterior (descripción clásica de la enfermedad), en forma de uveítis anterior e iridociclitis con hipopion o del segmento posterior, en forma de uveítis posterior, corirretinitis o vasculitis, que puede conducir al desarrollo de atrofia retiniana. Se han descrito ulceraciones conjuntivales en el 2,6% de los pacientes. Sin tratamiento se calcula que el 50% de los enfermos con afectación del segmento posterior evolucionarán hacia la ceguera tras 4-8 años después de su inicio. Con el tratamiento inmunosupresor adecuado un 50% mejoran la agudeza visual, un 20% la mantienen y un 30% empeoran; menos del 20% de los pacientes llegarán a la ceguera. La sarcoidosis y la retinitis de etiología vírica pueden ser indistinguibles de la afectación que muestra la EB en la retina[10].

Manifestaciones cutáneas

Cabe destacar el eritema nodoso, que es más frecuente en las mujeres y se localiza en la cara anterior de las piernas. Las lesiones son dolorosas y se resuelven de forma espontánea dejando un área pigmentada; ocasionalmente pueden ser ulcerativas. La pseudofoliculitis y los nódulos acneiformes

Figura 3. ***Afta vulvar***

son frecuentes en varones y se distribuyen en la espalda, cara, cuello y especialmente a lo largo de la línea media. La presencia de nódulos acneiformes en adolescentes o en enfermos que se encuentran tomando corticoides no suponen criterios válidos para el diagnóstico. Los cuadros de tromboflebitis migratoria superficial de los brazos y piernas son más frecuentes en el varón. Debido a la irritabilidad de la piel, las punciones intravenosas pueden ocasionar episodios de tromboflebitis o el afeitado provocar pseudofoliculitis[2, 9]. La vasculitis leucocitoclástica, las lesiones bullosas, las vasculitis digitales y las úlceras cutáneas son manifestaciones más raras.

Fenómeno de patergia

Es una prueba de irritabilidad cutánea. Es necesaria la aparición de induración y pústula para considerarlo positivo. Muestra una hiperreactividad mucocutánea inducida por un microtraumatismo. Se utiliza una aguja estéril y se pincha la cara anterior del antebrazo hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta tres veces y se lee a las 24-

Tabla 2. ***Comparación de diferentes síntomas en pacientes con enfermedad de Behçet en Japón, Alemania, Turquía, Grecia y Valencia (en porcentaje de pacientes)***

Síntomas	Japón 1972 (n=2031)	Japón 1991 (n=3316)	Alemania 1996 (n=130)	Turquía 1993 (n=496)	Grecia 1997 (n=64)	Valencia 2003 (n=27)
Diagnóstico						
Ulceras orales	96	98	98	100	100	100
Ulceras genitales	72	73	79	77	78	88
Lesiones oculares	67	69	48	47	75	52
Lesiones cutáneas	83*	87*	73	78	94	66*
Patergia positivo	75	44	53	Nd	30	Nd
Otros						
Artritis	54	57	59	47	48	52**
Epididimitis	6	6	32	Nd	17	18
Lesiones gastrointestinales	25	16	Nd	5	3	15***
Síntomas SNC	13	11	Nd	8	20	11

Tomada de N Engl J Med 1999; 341:1284-1291 y serie recogida en la Sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Valencia.

* La tromboflebitis se incluye como manifestación cutánea.

**Se han incluido sacroilitis, sinovitis y espondilitis.

***Se han considerado las úlceras ileales y la duodenitis.

Nd: no disponible.

48 horas. Se considera positiva cuando sobre la lesión aparece induración y pústulas asépticas (la aparición de eritema no es suficiente como prueba diagnóstica). Para aumentar el rendimiento de la prueba se han utilizado numerosas sustancias como suero salino o agua destilada.

No es exclusivo de la enfermedad de Behçet, pudiendo aparecer también en otras entidades como el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso. Es una prueba con alta sensibilidad en el área mediterránea, sobre todo en Oriente Medio, a diferencia de lo que ocurre en otros países de Europa y América. La baja frecuencia del fenómeno de patergia en nuestro medio (un 5% de pacientes caucásicos), induce a sustituirlo como criterio diagnóstico por otras manifestaciones más frecuentes, como son las vasculares[11].

Esta prueba es variable en intensidad, incluso en un mismo individuo; en general es más frecuente y con mayor intensidad en los varones[2, 8, 9,11].

Manifestaciones articulares

En forma de artralgias o artritis aparecen en cerca de la mitad de los pacientes. No forman parte de los criterios de la EB del GIEEB. Afecta a grandes articulaciones, sobretodo a rodillas, tobillos, muñecas y codos, siguiendo un curso subagudo, intermitente y no deformante. La presencia de erosiones es infrecuente. La sinovial muestra el patrón de una artritis inflamatoria inespecífica. Las articulaciones sacroilíacas se afectan menos frecuentemente, siendo éste uno de los motivos por los que no se considera en la actualidad una espondiloartropatía[9].

Afectación neurológica

Es más frecuente en varones, sobretodo en aquellos en los que la enfermedad debutó en edades tempranas[12, 13].

Clásicamente, se ha descrito un síndrome parenquimatoso (50%), que puede cursar con:

1) meningoencefalitis aséptica, 2) síndrome del tronco del encéfalo (afectación de pares craneales, diplopía, nistagmo, disartria, ataxia, debilidad de extremidades y síndrome piramidal), 3) síndrome de pseudoictus encefálico, 4) síndrome difuso de afectación cerebral (síndrome pseudobulbar, labilidad emocional, disartria espástica, trastornos de la deglución, síndrome piramidal, síndrome espinal,

síndrome cerebeloso, alteraciones esfinterianas), 5) síndromes de discinesia extrapiramidal, corea y Parkinsonismo, 6) síndrome psiquiátrico o confusional orgánico (generalmente cursa con confusión, psicosis o demencia), 7) síndrome espinal puro, 8) síndrome hemisférico y 9) formas silentes (generalmente con signos piramidales en la exploración física).

También puede aparecer síndrome de hipertensión intracraneal (30%) con cefalea, papiledema, aumento de presión del líquido cefalorraquídeo (sin pleocitosis ni aumento de proteinorraquia) y obstrucción de los senos venosos en angio-RM.

Las formas mixtas de afección parenquimatosa e hipertensión intracraneal se dan en el 20% de los casos. Además, existen formas clínicas más raras como la meningitis aséptica pura, la enfermedad de vasos arteriales, convulsiones, neuropatía óptica, hipoacusia, diabetes insípida o polineuritis. La meningitis o meningoencefalitis linfocitaria tiende a aparecer durante los primeros años de la enfermedad, generalmente tiene buen pronóstico y suele responder al tratamiento con esteroides. Se ha descrito la presencia de demencia hasta en el 30% de los casos[2]. Las lesiones más características en la RM se localizan en el tronco del encéfalo y en los ganglios basales, extendiéndose hacia el diencéfalo. La angiorresonancia se hace necesaria para el diagnóstico de las oclusiones venosas.

Síntomas intestinales

Se encuentran hasta en el 50% de los pacientes con EB, siendo el más frecuente el dolor abdominal, seguido de náuseas, vómitos, diarrea (acompañada o no de restos de sangre), melenas, y estreñimiento. El hallazgo más característico son las ulceraciones de la mucosa intestinal, que pueden aparecer a lo largo de todo el tracto digestivo. Las úlceras se localizan preferentemente en el ileon (75%), aunque también aparecen en el ciego (42%), colon transverso (13%), colon ascendente (13%), colon descendente (7%), sigma (5%) y recto (3%)[14,15,16]. Estas lesiones, pueden ser fuente de confusión con la enfermedad de Crohn.

Manifestaciones vasculares

Bosch Gil y cols realizaron una revisión de estas manifestaciones en la EB, donde cifraron su frecuencia en el 30% de los casos, con una etiopatogenia incompletamente explicada[17,18,19].

La afectación del sistema venoso es hasta siete veces más frecuente que la arterial. Los pacientes con tromboflebitis superficial muestran una mayor tendencia a desarrollar trombosis venosas profundas y oclusión de vena cava[17,20,21].

La trombosis del sistema venoso puede afectar cualquier vaso. Se puede expresar como tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o superiores, trombosis de venas cavas, renales, hepáticas, suprahepáticas, retinianas o cerebrales, sin embargo el tromboembolismo pulmonar es casi excepcional, ya que los trombos son muy adherentes al endotelio vascular[20,21]. El síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) casi siempre se asocia en la EB a trombosis de la vena cava inferior y suele cursar de forma aguda, con insuficiencia hepática grave y elevada mortalidad.

La afectación arterial es menos frecuente y puede manifestarse en forma de trombosis o aneurismas de cualquier localización, aneurismas en las zonas de punción (fenómeno de patergia vascular) y pseudoaneurismas, cuyo riesgo de evolución hacia un aneurisma parece estar aumentado. La complicación de los pseudoaneurismas con trombosis es un hecho descrito en la literatura a pesar de no ser muy frecuente. La complicación trombótica arterial aguda, sin existir lesión previa a nivel de la luz arterial en forma de pseudoaneurisma o placa de arteriosclerosis es relativamente rara, sin embargo éste es un hecho que se postula en la trombosis de la arteria mesentérica, de la que se han descrito tres casos[22] y en otras muchas localizaciones arteriales.

DATOS DE LABORATORIO

No hay ningún marcador biológico patognomónico de la EB y las alteraciones de los análisis son inespecíficas.

Parece existir una mayor relación con la positividad de HLA B51, si bien éste es un dato poco relevante para el diagnóstico de la EB.

En los casos con enfermedad activa se puede encontrar aumento de los reactantes de fase aguda, fundamentalmente la velocidad de sedimentación globular (VSG), la fracción alfa-2 y gammaglobulinas del proteinograma y el fibrinógeno[2, 8].

PRUEBAS DE IMAGEN

Al igual que en las pruebas de laboratorio no existe ninguna prueba de imagen especifica de la EB. Las que efectuemos, estarán en relación con el estudio de las manifestaciones clínicas del paciente: angiografía, RM cerebral, angiorresonancia, ecocardiografía, TAC helicoidal pulmonar, ecografía abdominal, etc…

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

La EB sólo puede diagnosticarse mediante criterios clínicos, ya que no disponemos en la actualidad de test específicos ni pruebas biológicas que puedan identificarla y su etiología es desconocida. El diagnóstico se basa en la detección de una serie de signos y síntomas determinados. Desde su descripción inicial, se han propuesto distintos criterios diagnósticos. En 1990, el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB) estableció los criterios que en la actualidad suponen la base del diagnóstico (Tabla 1)[1].

La aftosis bucal es una manifestación indispensable para el diagnóstico, con una presentación de al menos tres episodios al año, aunque hoy día se acepta la posibilidad de aparición de una EB sin aftosis bucal (sería una eventualidad muy rara que ocurriría en un 3% de los casos). Las otras manifestaciones menos constantes son: aftosis genital, uveítis anterior o posterior, o vasculitis retiniana, diversas lesiones cutáneas y un test de patergia positivo. Para el diagnóstico son necesarios al menos dos de estos criterios junto a la aftosis bucal (tabla 1).

Tabla 1: ***Criterios del grupo Internacional de estudio para la enfermedad de Behçet (Lancet 1990;335:1078-1080)***

- Aftas orales recidivantes: Aftas menores, mayores o herpetiformes, observadas por el médico o el paciente, que se repitan al menos tres veces en un período de 12 meses.
  El diagnóstico de Enfermedad de Behçet requiere el primer criterio y al menos dos de los siguientes en ausencia de otras posibles causas.
- Úlceras genitales recidivantes: úlceras aftosas o cicatrices, observadas por el médico o el paciente.
- Lesiones oculares: uveítis anterior, uveítis posterior, o células en el humor vítreo observados con la lámpara de hendidura, o vasculitis retiniana, observada por un oftalmólogo.
- Lesiones cutáneas: eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones pápulo-pustulosas, o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes tras la adolescencia que no reciban tratamiento con corticoides.
- Prueba de patergia positiva: leída por un médico a las 24-48 horas.

Estos criterios poseen una sensibilidad del 91%, una especificidad del 96% y valor relativo de 187. Están basados en que más del 95% de los casos presentan aftas orales de repetición; el resto de criterios permite diferenciar la enfermedad de Behçet de otras enfermedades que presentan aftas recidivantes.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

- Hemograma, VSG, PCR.
- Bioquímica general completa.
- Sistemático de orina.
- Estudio de coagulación.
- Inmunoglobulinas y electroforesis de proteínas.
- Marcadores de VHB y VHC.
- HLA B51.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.
- Prueba de patergia cutánea.
- Exploraciones oftalmológicas periódicas, aún en ausencia de síntomas (en algunos casos concretos la angiofluoresceingrafía, biomicroscopia ultrasónica, angiografía con verde de indocianina y la tomografía óptica de coherencia pueden ser de notable ayuda diagnóstica).
- Exploración ginecológica completa (las ulceraciones vulvares y vaginales pueden dejan cicatrices características. Rara vez se ha descrito afección inflamatoria de la glándula mamaria y ulceraciones en el cérvix uterino).

EXPLORACIONES ORIENTADAS EN CADA PACIENTE

- La existencia de orquiepididimitis, uretritis, cistitis recurrente, priaprismo, hematocele, disfunción eréctil o vejiga neurógena precisará la colaboración del urólogo.
- Las frecuentes tromboflebitis, precisarán descartar otras colagenosis, haciéndose indispensable la determinación de autoanticuerpos, anticoagulante lúpico y anticardiolipina. En algunos casos habrá que recurrir al estudio completo de trombofilia (ver protocolo de síndrome antifosfolípido). Con relativa frecuencia se pueden encontrar otras trombofilias primarias asociadas con EB. La realización de estudios radiológicos vasculares, puede ser necesaria y de gran ayuda para completar el estudio vascular de los pacientes.
- Ante la existencia de clínica articular, se realizará estudio del líquido sinovial y radiología simple de las articulaciones afectas. Cuando la situa-

ción lo requiera se realizarán TAC, RM y/o gammagrafía. Si el paciente va a llevar tratamiento con corticoides de forma prolongada, deberemos practicar radiografía de tórax, Mantoux y efecto Booster e incluir al paciente en los protocolos de control y tratamiento de osteoporosis según las guías al uso.

- Las manifestaciones neurológicas deben ser estudiadas preferentemente mediante RM, pudiendo precisar TAC, angiorresonancia, arteriografía, SPECT, electroencefalograma o potenciales evocados en algunos casos. Si existen síntomas de afectación meníngea será necesaria la punción lumbar. En caso de sospecha de demencia se realizarán los estudios cognitivos pertinentes. Pueden apreciarse lesiones asintomáticas en la RM y SPECT, cuyo significado desconocemos en la actualidad.
- La sintomatología digestiva inducirá a valorar posibles ulceraciones intestinales u otras causas de hemorragia digestiva. Dependiendo de la sospecha del tramo digestivo afectado, solicitaremos endoscopia (gastroscopia o colonoscopia), tránsito intestinal (valoración de íleon), enema opaco, enema con doble contraste y, en algunos casos, arteriografía o estudio mediante cápsula endoscópica, si se producen sangrados y no detectamos la causa con otros métodos más simples. La TAC abdominal puede mostrar lesiones polipoides, engrosamiento de la pared intestinal, deformidad e irregularidad del ileon terminal y ciego (igual que en las enfermedades inflamatorias intestinales). Los casos con mayor infiltración perientérica en la TAC, son los que mayor tendencia tienen a sufrir complicaciones. En la colonoscopia, las úlceras profundas con aspecto de cráter responden peor al tratamiento médico que las ulceraciones de forma geográfica o aftosa y precisan con mayor frecuencia intervenciones quirúrgicas. La ecografía-doppler puede detectar aumento del flujo en las arterias mesentéricas en los pacientes con clínica gastrointestinal.
- La TAC helicoidal pulmonar puede evidenciar hallazgos más o menos característicos en algunos pacientes (derrame pleural, infiltrados alveolares, aneurismas solitarios o múltiples con o sin trombosis, vasculitis, hemorragia pulmonar, fístulas broncopulmonares, hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, infarto pulmonar, trombosis de la vena cava superior, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, adenopatías hiliares y mediastínicas)[23]. Sería muy aconsejable realizarla a todos los pacientes que tengan que ser anticoagulados, para excluir la posibilidad de aneurismas pulmonares, lo cual contraindicaría este tipo de terapia.
- La ecografía y/o TAC abdominal puede poner de manifiesto aneurismas de la aorta abdominal o de otras localizaciones arteriales, así como infartos viscerales.
- La ecocardiografía puede evidenciar alteraciones estructurales o funcionales cardíacas (pericarditis aguda, pericarditis constrictiva, disfunción ventricular, miocardiopatía, anomalías valvulares como prolapso de válvula mitral, regurgitación mitral o insuficiencia aórtica, pseudoaneurismas y aneurismas coronarios y de los senos de Valsalva, aneurismas del septo interauricular, trombos intracardíacos, sobre todo de las cavidades derechas, endocarditis aséptica, aortitis y dilatación de aorta proximal). La arteriografía puede evidenciar arteritis, trombosis o aneurismas coronarios y el Holter, alteraciones de la conducción y arritmias ventriculares. En pacientes que precisen marcapasos sería aconsejable realizar estudio de permeabilidad vascular previo, ya que en ocasiones es imposible su colocación por la existencia de oclusiones venosas amplias.
- Ante sospecha de glomerulonefritis, amiloidosis, infartos o aneurismas renales, pseudotumor inflamatorio renal o microangiopatía trombótica renal habrá que realizar ecografía, angiorresonancia y/o biopsia renal.
- La ecografía doppler-color de los vasos oftálmicos puede ser patológica debido a la existencia de vasculitis en dichos vasos (arteria central de la retina, arteria oftálmica, arteria ciliar posterior nasal y arteria ciliar posterior temporal).
- El estudio ORL y neuro-otológico es obligado si el paciente sufre hipoacusia, tinnitus o vértigos. Las alteraciones auditivas o vestibulares pueden encontrarse en más del 70% de los pacientes con EB. Estenosis laríngeas o faríngeas son raras.
- La presencia de ANCA, de anticuerpos anti-células endoteliales, anticuerpos anti-cardiolipina y anti-Saccharomyces cerevisiae carecen de significación diagnóstica en la actualidad. Estos últimos pueden ser también positivos en la enfermedad de Crohn, en la espondilitis anquilosante y en personas sanas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de entidades con las que hay que establecer un diagnostico diferencial es amplia, ya que cada manifestación clínica, tomada aisladamente, tiene numerosos diagnósticos posibles.

En primer lugar habrá que diferenciarla de otras causas de aftosis oral (tabla 3) y genital, así como de uveítis de diversos orígenes.

Tabla 3: ***Causas de aftas orales***

1. Aftosis Idiopática Recurrente

2. Infecciosas.
- Virus: Herpes simple, herpes zóster, enterovirus, papilomavirus, citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV.
- Bacterias: Tuberculosis, sífilis, espiroquetas y bacilos fusiformes de la gingivitis de Vincent, leishmania, difteria.
- Hongos: Cándidas, actinomicosis.

3. Sistémicas.
- Vasculitis: Enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Churg-Strauss, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, poliangeitis microscópica.
- Conectivopatías: Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, síndrome antifosfolípido.
- Otras: Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes, amiloidosis, anemia, agranulocitosis, déficit de ácido fólico y vitamina B 12, síndrome de Reiter y otras espondiloartropatías, síndrome MAGIC (úlceras orales y genitales asociadas a inflamación de cartílagos), síndrome PFAPA (fiebre recurrente, aftas, faringitis, adenopatías).

4. Dermatológicas.
- Pénfigo, penfigoide, liquen plano, eritema multiforme, estomatitis de contacto, carcinomas.

5. Otras.
- Alergia a fármacos, efecto secundario de algunos fármacos, hemopatías benignas o malignas.

Las espondiloartropatías seronegativas, entre ellas el síndrome de Reiter, la artropatía psoriásica, la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), así como el síndrome de Stevens-Johnson son otras entidades importantes que hay que tener en cuenta.

La EB y la enfermedad inflamatoria intestinal comparten gran número de manifestaciones, como son las úlceras gastrointestinales y las manifestaciones extraintestinales (úlceras orales, eritema nodoso, uveítis y artritis). La histopatología tampoco diferencia de forma definitiva entre ambas entidades. Los cambios ulcerosos en el intestino son inespecificos, similares en ambos procesos, salvo la ausencia de granulomas en la EB y la presencia de úlceras más profundas, asociadas a vasculitis, (venulitis) y localizadas en el borde antimesentérico del intestino, lo que supone una mayor facilidad para que ocurra perforación. Se acepta la prueba de patergia positiva como signo diferencial de EB[15, 16].

Otro grupo de enfermedades que plantean un diagnostico diferencial son las llamadas uveomeningitis, entre ellas la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Las alteraciones neurológicas pueden remedar a la esclerosis múltiple o a la enfermedad vascular cerebral.

La afectación vascular que se produce en la EB, puede confundirse con diversas trombofilias y vasculitis, como el síndrome antifosfolípido o la arteritis de Takayasu, que también puede cursar eritema nodoso.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La EB evolucionará desarrollando brotes con sintomatología diversa, si bien las manifestaciones mucocutáneas suelen ser las más frecuentes.

La periodicidad de las revisiones dependerá de las manifestaciones clínicas y de los tratamientos utilizados; como norma, la enfermedad no precisará controles rutinarios muy frecuentes. En el caso de afectación sistémica potencialmente grave (ocular, neurológica o vascular), las revisiones deberán ser más frecuentes y exhaustivas.

Asimismo, si los pacientes llevan tratamientos inmunosupresores, citotóxicos o biológicos, los controles clínicos y analíticos también serán más frecuentes por motivos obvios.

En la EB, el estudio de la actividad de la misma, del daño orgánico acumulado, de las lesiones crónicas y de la gravedad no están estandarizados, haciéndose en cada paciente de forma individualizada. Ha habido varios intentos de estandarización de un índice de actividad de la enfermedad, que no ha llegado a imponerse en la práctica clínica por presentar dificultades en la medición de la actividad de ciertas manifestaciones clínicas. El médico interesado puede consultar los trabajos originales[24, 25, 26]. En el Behçet´s Disease Activity Index se evalúan 14 variables: Cefaleas, úlceras orales, úlceras genitales, eritema nodoso, pústulas, artralgias, artritis, náuseas/vómitos, diarrea, problemas oculares, alteraciones del SNC, alteraciones vasculares, actividad de la enfermedad medida por parte del paciente y del médico. Disponemos de un cuestionario de calidad de vida específico (BD-QoL) simple, válido y bien aceptado por los pacientes[27].

Tabla 4. ***Tratamiento de la enfermedad de Behçet***

Manifestaciones	Tratamiento recomendado
Ulceras orogenitales y lesiones cutáneas: • leves • moderadas • graves	Tratamiento tópico con acetonido de triamcinolona o betametasona, tetraciclina en enjuagues orales, sucralfato en enjuagues. Colchicina 1 mg/día, pentoxifilina 400 mg/8h, prednisona 20 mg/día. Azatioprina 2,5 mg/kg/día, infliximab, etanercept, adalimumab, talidomida 100 mg/día, dapsona, interferón.
Artritis • leves • graves	AINE (indometacina), infiltraciones, penicilina benzatina, colchicina. Salazopirina 2-3 gr/día, prednisona 20 mg/día, azatioprina 2,5 mg/kg/día, metotrexato 7,5-15 mg/semana, α- interferón 5 MU, 3 veces a la semana, infliximab, etanercept y adalimumab.
Afectación ocular • leve • grave	Tratamiento local con esteroides y midriáticos. Infiltraciones subtenonianas. Azatioprina 2,5 mg/kg/día y/o ciclosporina A 5 mg/kg/día, infliximab, etanercept, adalimumab, clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg/día, ciclofosfamida oral o iv, α-interferón, tacrolimus.
Trombosis venosa profunda	Anticoagulación, corticoides, azatioprina, ciclofosfamida
Afectación arterial	Prednisona 1-1,5 mg/kg/día con ciclofosfamida 2,5 mg/día oral o en pulsos mensuales de 1 gr, anticoagulación, técnicas endovasculares, cirugía.
Afectación neurológica	Pulsos de prednisolona 1 gr/día 3 días, seguidos de prednisona oral y ciclofosfamida 2,5 mg/kg/día o en bolos iv, infliximab, etanercept, adalimumab, clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg/día, metotrexato.
Afectación gastrointestinal	Prednisona 30-60 mg/día, salazopirina 3-6 mg/día, infliximab, etanercept, adalimumab, talidomida, cirugía.

PREVENCIÓN

En la EB no caben medidas preventivas dado que su etiopatogenia es desconocida. Sólo podremos intentar realizar un diagnóstico y tratamiento precoces y prevenir algunas complicaciones relacionadas con el tratamiento, como la osteoporosis corticoidea; los pacientes deben ser atendidos en base a los protocolos en uso de diagnóstico, prevención y tratamiento de dicha enfermedad.

Algunos estudios indican que el tratamiento precoz con corticoides y azatioprina u otro inmunosupresor, en varones jóvenes (los cuales tienen tendencia a sufrir enfermedad grave), podría mejorar el pronóstico de la EB a largo plazo.

Un reciente estudio sugiere que el mantener una buena higiene y salud oral, con las revisiones odontológicas pertinentes podría mejorar el curso de la EB.

Se deben minimizar las punciones venosas y arteriales, ya que pueden ocasionar complicaciones trombóticas y aneurismas.

TRATAMIENTO (tabla 4)

Por las características de la enfermedad, será fundamentalmente farmacológico[28,29-35] (tabla IV). No existe un tratamiento que sea uniformemente eficaz en la EB, y va a depender de la afectación que presente el paciente, por lo que se han utilizado múltiples fármacos. El tratamiento actual varía desde el uso de tratamientos tópicos a la utilización de inmunosupresores y tratamientos anti TNF, según el tipo y la gravedad de las manifestaciones. La ausencia de una escala de actividad reproducible, de marcadores pronósticos fiables y de estudios longitudinales, así como el reducido número de estudios controlados existentes deja sin respuesta cuestiones como el momento ideal para el inicio del tratamiento, la duración e intensidad del mismo y sus efectos a largo plazo.

En cuanto al tratamiento basado en la evidencia científica, hasta ahora son pocos los ensayos clínicos con pacientes con EB que hayan sido realizados de forma que soporten un examen riguroso. La

Biblioteca Cochrane[36] ofrece una revisión crítica de los principales artículos publicados con los tratamientos más recientes y los tratamientos tradicionales. De 48 referencias recogidas desde enero de 1966 a enero de 1998, seleccionan 32, de las cuales sólo 10 cumplen las exigencias metodológicas. La heterogeneidad de los aspectos tratados impiden hacer un análisis conjunto de los resultados. Y éstos son decepcionantes, ya que las conclusiones finales de la revisión son que no se demuestra la eficacia de los tratamientos clásicos incluida la colchicina, desensibilización con saliva autóloga, ciclofosfamida y esteroides (a largo plazo) para la afectación ocular; azapropazonona y colchicina para la artritis y aciclovir, alfa-interferón tópico y colchicina para las aftas. Los resultados, sin embargo, sí confirman los efectos protectores de la ciclosporina y la azatioprina para la afectación ocular y la penicilina benzatina para la artritis.

FÁRMACOS

Corticoides

Constituyen la base del tratamiento y se han utilizado en todas las fases de la enfermedad, con mejoría temporal de la sintomatología, aunque no son capaces de prevenir la afectación ocular grave ni la progresión de la enfermedad neurológica o vascular. Se han administrado a dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día) o en "pulsos" intravenosos de metilprednisolona (1 gr/día, 3 días consecutivos), junto con inmunosupresores, en pacientes con coriorretinitis, uveítis, vasculitis, afectación arterial y/o enfermedad del sistema nervioso central. Aunque se utilizan en aplicaciones locales en uveítis anterior, son de poca utilidad para el control de la evolución en uveítis posterior. También se emplean en forma de infiltración local en casos de afección articular, mucosa y oftálmica.

Colchicina

A dosis de 1-2 mg/día suele ser bien tolerada. Actúa disminuyendo la frecuencia y severidad de las aftosis bucales y genitales, aunque raramente se produce una curación completa de las mismas. También puede ser útil en el eritema nodoso, artralgias y artritis, sobre todo en mujeres[37]. Combinada con la ciclosporina A (CyA) puede reducir la frecuencia de ataques oculares, pero carece de esta actividad por sí sola. La intolerancia digestiva es el efecto secundario más frecuente. Se ha descrito también, aunque más raramente, depresión medular, alopecia, oligoespermia, amenorrea, miocardiopatía y neuromiopatía.

Penicilina benzatina

Dosis de 1,2 millones de UI, intramusculares, cada 3 semanas, asociada con colchicina (1,5 mg/día) e interferón alfa 2b (3 millones de UI, a días alternos, subcutáneo, durante 6 meses) se han mostrado eficaces en la prevención de ataques oculares recurrentes, así como en las alteraciones mucocutáneas, articulares y vasculares[38]. En otros dos estudios, la penicilina benzatina asociada con colchicina, en la misma pauta anterior, pero sin interferón, también se mostró eficaz en las lesiones mucocutáneas y articulares.

Inmunosupresores

Han demostrado en varios estudios ser de utilidad en el control de la enfermedad ocular grave, de la afectación neurológica y vascular.

Azatioprina

Azatioprina[39, 40], es eficaz y con escasos efectos secundarios. A dosis de 2.5 mg/kg/día reduce la aparición de nuevas lesiones oculares y disminuye el número de ataques, manteniendo la agudeza visual[39]. También disminuye el número y frecuencia de las aftas orales y genitales, de la artritis y de los episodios de tromboflebitis. Además, mejora el pronóstico de la enfermedad a largo plazo[40].

Ciclosporina A

Ciclosporina (CyA) ha sido considerado como el más efectivo en la uveítis. Con el tratamiento a largo plazo se consigue un control de la inflamación ocular superior al observado con la terapéutica convencional. Debe reservarse para el tratamiento de la uveítis posterior, panuveítis o uveítis anterior recidivante, especialmente en las formas bilaterales. Mejora los episodios de uveítis anterior y posterior, preserva la agudeza visual, reduce la frecuencia de ataques oculares y de algunas manifestaciones extraoculares menores. También puede tener un efecto favorable sobre la pérdida de audición neurosensorial.

La sintomatología extraocular no suele controlarse adecuadamente con CyA. Por otra parte, no está clara su utilidad en las manifestaciones neurológicas de la EB. Como veremos posteriormente, sus efectos beneficiosos se han visto superados por los anti-TNF.

Metotrexato

Puede ser beneficioso sobre la progresión de la enfermedad neuropsiquiátrica, sobre todo la demencia, y sobre la vasculitis cutánea[35, 36].

Ciclofosfamida[36]

Vía oral o en pulsos intravenosos, sola o en combinación con dosis altas de corticoides, está indicada en

las manifestaciones venosas graves, arteriales, oftalmológicas y neurológicas, aunque no hay estudios controlados que demuestren su eficacia. En pulsos intravenosos se ha mostrado tan eficaz como la CyA en el tratamiento de la uveítis a largo plazo. Aparecen efectos secundarios en el 25% de los casos: depresión medular, infecciones, esterilidad, neoplasias (leucemias, tumores sólidos, neoplasia vesical) o cistitis hemorrágica. Se reserva para los casos más graves.

Clorambucilo

A dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día es una pauta estándar en el tratamiento de pacientes con afección ocular, vascular o neurológica grave, resistentes a otros tratamientos[41]. Al alcanzar la mejoría se hacen reducciones sucesivas del 25%, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2 mg en días alternos, que se suele mantener durante uno o dos años. Sin embargo, se han comunicado frecuentes efectos secundarios, incluyendo la aparición de neoplasia, por lo tanto su toxicidad limita su uso, no siendo un tratamiento de primera elección, especialmente en la afectación ocular. Los esteroides potencian su acción y protegen de la leucopenia. Los retratamientos, en las recaídas, suelen ser efectivos.

Interferón alfa 2a

Para la enfermedad más severa o recurrente, el interferón alfa 2a (Roferón A® jeringas precargadas de 3, 4.5, 6 y 9 MUI y viales de 18 MUI -Roche-) y 2b (Introna® pluma multidosis 18, 30, 60 MUI o viales de 3, 5, 10 y 18 MUI -Schering-) en diversos regímenes ha mostrado una respuesta parcial o completa en las lesiones mucocutáneas, en la afectación ocular (uveítis y vasculitis retiniana), en la artritis, en las manifestaciones vasculares y neurológicas[42, 43].

Las pautas utilizadas son variables, pero en general, consisten en un período de inducción de uno a tres meses con dosis elevadas de interferón alfa 2a (6 a 9 millones de UI al día o a días alternos), seguida de dosis de mantenimiento (3 a 6 millones de UI, 3 días a la semana) durante varios meses más (6 a 9 meses, generalmente).

La respuesta suele observarse dentro de los primeros tres o cuatro meses. Sin embargo, este fármaco tampoco representa la curación definitiva de la enfermedad y las manifestaciones clínicas muchas veces recurren al suspender el tratamiento.

Los estudios realizados son escasos y referidos a un corto número de pacientes. Una revisión de la literatura reciente recoge 338 pacientes tratados con interferón alfa 2a o 2b. Mejoraron un 86% de las manifestaciones mucocutáneas, un 96% de los casos de artritis y un 94% de las uveítis. Más de la mitad de los pacientes tenían largas remisiones tras suspender el tratamiento[43].

Fármacos anti-TNF alfa

La aparición de estos fármacos, infliximab[44,46,47,49], etanercept[48] y adalimumab[49,50,51] ha supuesto un avance importantísimo en el tratamiento de la EB, ya que son capaces de mejorar la mayoría de síntomas y manifestaciones. Se han utilizado en la aftosis oro-genital refractaria, en la uveítis posterior (vasculitis retiniana), panuveítis, vasculitis cerebral, manifestaciones articulares y gastrointestinales, en pacientes sin respuesta a otros tratamientos. Sin embargo, toda la información sobre estos agentes está basada hasta ahora en pequeñas series, precisando estudios más amplios y que aporten mejor evidencia clínica.

Hasta la actualidad, su indicación en la EB no está reconocida oficialmente, por lo que al tratarse de usos compasivos, se limita la extensión de estos tratamientos. A pesar de utilizarse en casos refractarios los resultados en general son muy positivos. Las pautas y dosis utilizadas, no están estandarizadas, utilizándose las dosis de infliximab generalmente como en las espondilartritis (5mg/Kg y con la misma secuencia de administración: días 0, 14, 42 y seguir cada 8 semanas), el etanercept como en la artritis reumatoide (50 mg subcutáneos semanales) e igualmente el adalimumab (40 mg subcutáneos cada 14 días). Los tres fármacos han demostrado su eficacia en prácticamente todas las manifestaciones clínicas, si bien la indicación fundamental son las uveítis, cuyo pronóstico han mejorado notablemente[44, 47, 48, 51-53].

Otros

En un estudio abierto se trataron 18 pacientes resistentes a otros tratamientos con un sólo curso de 134 mg (distribuidos en 5 días consecutivos, con dosis de 4, 10, 40, 40 y 40 mg) de anticuerpos humanizados anti-CD52 (CAMPATH 1-H; Alemtuzumab; Mabcampath® amp 30 mg/3ml -Schering-). A los 6 meses el 72% estaban en remisión. Aunque la enfermedad se reactivó en 54% de éstos en los meses sucesivos, el resto tuvieron remisiones muy prolongadas. Dos pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento entrando nuevamente en remisión. Dos pacientes sufrieron hipotiroidismo y, otros cinco, efectos adversos moderados en relación con la infusión. Las infecciones fueron inusuales. Los linfocitos CD4+ permanecieron deprimidos al menos durante un año. Esta es una modalidad terapéutica muy interesante por sus buenos resultados, a la que habrá que prestar especial atención en el futuro próximo[54].

Trasplante autólogo de stem cell
Varios casos aislados de EB refractaria, con manifestaciones intestinales y pulmonares, han sido tratados con éxito mediante este ratamiento.

El tratamiento de la EB va a depender del tipo de manifestación clínica, de su actividad y de su gravedad en el momento de la presentación. En la actualidad existen numerosas modalidades terapéuticas, pero sin un acuerdo sobre qué tratamiento es el más adecuado para cada situación clínica concreta, ni su duración. Ello es debido, en parte, a que hay muy pocos ensayos terapéuticos controlados, y la mayoría de la experiencia se basa en casos clínicos y series cortas de pacientes. Por lo tanto, todas las publicaciones de nuevos tratamientos con éxito, deben ser interpretadas con cautela, debido a que la EB puede mostrar exacerbaciones y remisiones espontáneas.

MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

Para el tratamiento de las aftas, suele ser difícil encontrar un método realmente eficaz y que al mismo tiempo sea totalmente seguro.

Corticoides tópicos
Se han utilizado corticoides tópicos para las úlceras orales y genitales aunque el resultado suele ser decepcionante. Se puede emplear una pasta de acetónido de triamcinolona al 0,1 % (Kenalog Orabase® pasta 0,1% tubo de 5g y de 10 g - Squibb- o en fórmula magistral) aplicado de una a cuatro veces al día, en las aftas de reciente aparición. Siempre se empleará tras higiene bucal y no se comerá ni beberá en los siguientes 45 minutos. También en fórmula magistral se puede prescribir pasta de triamcinolona 0,2%, lidocaína 2% y Orabase®, csp. 25 gr.

Del mismo modo puede emplearse hidrocortisona en forma tópica bucal (Afta Juventus®, Aftasone infantil tabletas® 1,5 mg, Oralsone Adultos comprimidos® 2,5 mg o en fórmula magistral como Pasta de hidrocortisona 1% en Orabase®, bote de 25 g).

Solución oral de tetraciclina
Se consigue disolviendo una cápsula de 250 mg de tetraciclina (Quimpe® antibiótico) en 30 ml de agua. Se realizan enjuagues de 2 ó 3 minutos de duración, 3 veces al día, 3 días como máximo para evitar el muguet. Descansar al menos otros 3 días si se ha de repetir el ciclo. No se debe ingerir tras el enjuague y no se debe emplear en niños menores de 12 años ni en embarazadas, para evitar el ennegrecimiento de los dientes.

Sucralfato (Urbal® sobres de 1 g)
Se pueden realizar enjuagues directamente con la suspensión de un sobre (1 g, que contiene 5 ml de suspensión), 4 veces al día, después de cada comida y tras cepillado dental. La duración del tratamiento puede ser de hasta 3 meses. La suspensión contenida en un sobre también puede ser aplicada sobre las aftas genitales, 4 veces al día.

Otros
Pueden resultar útiles la carbenoxolona tópica bucal para las úlceras leves (Sanodin gel® 2%), la bencidamina tópica bucal en casos moderados (Tantum Verde® colutorio 0,15%) y la clorhexidina tópica bucal como antiséptico (Deratin® comprimidos 5 mg, Perio-Aid® colutorio 0,12% y Periogard Clorhexidina® colutorio 0,2%). Existen numerosas combinaciones farmacológicas útiles en el mercado español, generalmente compuestas de antiséptico, corticoide y anestésico (Anginovag Aerosol®, Bucospray®, Bucometasana comprimidos®, Phonal Spray®, Resorborina solución®, Resorborina spray®, Sedofarin spray®, Roberfarin Aerosol®).

Betametasona también se emplea localmente para el tratamiento de las úlceras genitales.

Prednisona oral suprime las aftas orales y genitales, pero puede ser necesaria una dosis mayor de 30 mg/día con el consiguiente riesgo de hipercortisolismo. Algunos pacientes con aftas pueden beneficiarse de ciclos cortos de prednisona oral con dosis altas y descenso rápido, por ejemplo 40-30-20-10-5-0 mg/día, para controlar sus ataques[30].

Colchicina, a dosis de 1-2 mg/día es útil en el control de las manifestaciones mucocutáneas (aftas orales, ulceras genitales, pseudofoliculitis y eritema nodoso), sobre todo en la prevención. Su efecto beneficioso sería debido a la acción sobre la quimiotaxis de los polimorfonucleares, por inhibición de la migración de los neutrófilos[37, 38].

Pentoxifilina. En trabajos aislados se recomienda el uso de pentoxifilina, a dosis de 400 mg cada 8 horas o cada 12 horas, como fármaco de segunda elección en las aftosis de carácter ligero-moderado, en los pacientes que no toleran la colchicina o en los que ésta no es suficientemente eficaz[30]. Ha sido empleada en la aftosis buco-genital, pseudofoliculitis y eritema nodoso.

Inmuosupresores. En algunos casos con afectación grave o refractaria, puede ser necesario el uso de inmunosupresores, aunque ninguno de ellos se ha mostrado más eficaz que el resto en ensayos prospectivos randomizados. Estaría indicada la utilización de azatioprina[39, 40] a dosis de 2.5 mg/kg/día, ya que disminuye el número y frecuen-

cia de aftas bucales y genitales o el metotrexato a dosis de 7,5 a 15 mg semanales.

Fármacos anti-TNF alfa. Como ya hemos mencionado, en algunos pacientes se han utilizado tratamientos biológicos (infliximab, etanercept y adalimumab), con mejoría espectacular de los síntomas. No obstante, se trata de trabajos con pocos pacientes y con poco tiempo de duración y aunque parecen ser muy efectivos en el control de la enfermedad, los resultados deben ser valorados en la actualidad con relativa prudencia en espera estudios más amplios[44-51]. Tras el fracaso de la colchicina, prednisona en dosis bajas o moderadas, pentoxifilina y azatioprina, podrían ser los fármacos de elección.

Interferón alfa 2a. Es otra opción, igualmente ya comentada, en casos refractarios, a dosis de 6 MU/sc/ día durante un mes o 3 veces por semana durante 3 meses, continuando con dosis de mantenimiento de 3 MU/sc/ 3 veces por semana[42,43].

Rebamipida. Es un fármaco gastroprotector no comercializado en España, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las úlceras orales recurrentes en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo.

Talidomida (Talidomida® comp 100 mg -Merck Clevenot-) a dosis de 50 a 100 mg/día es igual de eficaz que 300 mg/día y con menos efectos secundarios[55]. Dosis de mantenimiento de 25 ó 50 mg / día, o dos o tres días en semana pueden ser también eficaces. Es muy útil para controlar las lesiones aftosas orales y genitales, las lesiones foliculares y el pioderma gangrenoso asociado a EB, pero presenta graves efectos secundarios que dificultan su utilización. A veces puede reactivar las lesiones de eritema nodoso. Generalmente, al suspender el fármaco se reactivan las lesiones mucocutáneas.

Los efectos secundarios más conocidos son la teratogénesis y una elevada incidencia de polineuropatía irreversible. Una sola dosis de 50 mg tiene poder teratogénico. La FDA ha establecido un sistema especial de control de este fármaco a través de un programa de registro, educación y formación de los médicos prescriptores, los farmacéuticos expendedores y de los propios pacientes, para evitar por todos los medios el problema de la teratogenia (programa STEPS: System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) (www.celgene.com/steps/). Se recomienda por ello la realización de tests de embarazo repetidos; el primero dentro de las 24 horas previas al inicio del tratamiento, luego un test semanal durante el primer mes, posteriormente a intervalos mensuales si la mujer tiene ciclos menstruales regulares y cada 15 días si los tiene irregulares y de este modo mientras dure el tratamiento. Se tomarán medidas anticonceptivas de alta fiabilidad (dos métodos simultáneamente) desde al menos un mes antes del inicio del tratamiento, a lo largo del mismo y, al menos, hasta un mes (USA) o tres meses (Reino Unido) tras abandonar el fármaco.

Los varones deben abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar preservativos mientras estén tomando talidomida y durante uno a tres meses después de dejarla, puesto que no se sabe si el semen conteniendo talidomida supondría un peligro. Los hombres deben emplear preservativos aunque hayan sido intervenidos de vasectomía. También está prohibido donar semen o sangre a las personas que tomen talidomida. Por otra parte, se deben realizar evaluaciones clínicas completas mensuales, recetas del fármaco mensuales y electromiogramas al inicio del tratamiento y, luego, cada 6 meses (o cada 10 gr acumulados de talidomida) o ante la aparición de sintomatolgía neuropática, para la detección precoz de polineuropatía. Asimismo, en USA se exige un modelo predeterminado de consentimiento informado, tanto para el hombre como para la mujer. Para evitar cualquier tipo de accidente se recomienda devolver al médico o a la farmacia todas las cápsulas sobrantes.

La polineuropatía con alteraciones clínicas ocurre hasta en el 25% de los pacientes y puede ser irreversible. El estudio electrofisiológico puede estar alterado en más del 50% de los pacientes que toman talidomida. El electromiograma demuestra una polineuropatía sensorial de predominio axonal, con reducción de la amplitud de los potenciales de acción de los nervios sensoriales (SNAP), con relativa conservación de las velocidades de conducción. El mejor criterio electrofisiológico de este tipo de neuropatía es una disminución del 40%-50% de las amplitudes de los SNAP en el nervio sural o en un score medio de cuatro nervios. Cambios sutiles de la velocidad de conducción motora, más propios de las neuropatías desmielinizantes, también pueden verse precozmente y obligan a suspender el tratamiento. Menos frecuentes son otros efectos secundarios como náuseas, mareo, estreñimiento, somnolencia, aumento del apetito, pustulosis, eritrodermia, dermatitis exfoliativa, prurito, sequedad de mucosas, depresión y amenorrea transitoria.

Aunque la talidomida está controlada por la OMS, en nuestro país puede conseguirse a través de Sanidad Exterior. En la dirección www.celgene.com/thalomid/ se puede encontrar un amplio informe (52 páginas de extensión) sobre el fármaco. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se piensa que se debería a una posible inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, al bloqueo de los linfocitos T activados, a la inhibición del TNF alfa y de la angiogénesis. Dado su alto

poder teratogénico y su toxicidad, su uso en la EB estaría restringido a pacientes con resistencia a otros tratamientos.

Dapsona (Sulfona® comp100 mg -Orsade-). Se ha utilizado con respuesta favorable, pero limitada a las manifestaciones mucocutáneas, en los casos de aftosis recidivantes orales o genitales de intensidad moderada, pseudofoliculitis y eritema nodoso[56]. Su mecanismo de acción no es del todo conocido y se ha sugerido que inhibe funciones de los polimorfonucleares, que bloquea la vía alternativa del complemento o que impide la formación del superóxido. La dosis recomendada es de 100 mg/día durante 3-7 meses. Es mejor tolerada si se inicia con una dosis de 50 mg/día durante una o dos semanas antes de aumentar a la dosis de 100 mg/día. Los efectos tóxicos más comunes son náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, cefalea, mareo, coloración azulada de los dedos, metahemoglobinemia, hemólisis y anemia. Anemias ligeras o moderadas son habituales con la dosis de 100 mg; ésto es más marcado en las primeras 6 semanas, luego tiende a estabilizarse y suele ser bien tolerada. Raramente aparecen fenómenos tóxicos de tipo alérgico o idiosincrásico como la agranulocitosis (reversible al suspender el fármaco), el síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (fiebre, erupción, adenopatías, eosinofilia, hepatopatía, ictericia, hemólisis y alta mortalidad), neuropatía periférica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, psicosis, hipotiroidismo, depresión medular o hepatopatía. La anemia hemolítica por metahemoglobinemia es especialmente grave en casos de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), de glutation-reductasa y de metahemoglobina-reductasa, por lo que es necesario determinar previamente si el paciente es deficitario en estas enzimas, al menos la primera. Es una reacción dosis-dependiente que ocurre incluso con dosis bajas, de 50 ó 100 mg/día. Ocurre en algún grado en casi todos los pacientes que toman el fármaco. Niveles de metahemoglobina del 20% no suelen acompañarse de síntomas, con niveles del 30% aparecen disnea, náuseas y taquicardia, con niveles del 55% letargia, estupor y coma y niveles del 70% suelen ser fatales.

Está contraindicada en pacientes con anemia severa, porfiria, en alérgicos a sulfamidas, en hepatopatías, en los déficit enzimáticos referidos anteriormente, en el embarazo y durante la lactancia. Es preciso realizar una analítica completa y unos niveles de G6PD previos a la utilización del fármaco. Posteriormente, se realizarán hemogramas y determinación de reticulocitos semanales durante un mes, bisemanales durante dos meses y luego con periodicidad trimestral. La función hepática y renal se chequeará cada mes al inicio y luego cada 3 meses y los niveles de metahemoglobina cuando aparezcan síntomas de metahemoglobinemia. El aumento de turnover de la serie roja puede hacer necesario el suplemento de folatos. Con todos estos inconvenientes, pensamos que es un fármaco para utilizar sólo cuando otros hayan fracasado.

En algunos casos se ha utilizado el *levamisol* (Ergamisol® comp 50 mg -Jansen-), que se había empleado anteriormente en la estomatitis aftosa. Actúa como inmunoestimulante sobre monocitos, PMN y linfocitos T y B, siendo efectivo solamente sobre las lesiones mucocutáneas. En la actualidad está en desuso. La dosis recomendada es de 50 mg/8 horas (150 mg/d), tres días consecutivos cada 2 semanas y durante varios meses. No está aprobado en nuestro país y por tanto se ha de usar como tratamiento compasivo. Los efectos secundarios más importantes son la granulocitopenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, fatiga, fiebre, síndrome pseudogripal, artralgias, mialgias, hipotensión, vasculitis, rash cutáneo y proteinuria. Está contraindicado en el embarazo, lactancia, discrasias sanguíneas, hepatopatías y nefropatías.

MANIFESTACIONES ARTICULARES

La artritis generalmente se puede controlar con antiinflamatorios no esteroideos y colchicina, aunque esta última es más eficaz sobre las lesiones mucocutáneas, sobre todo en la aftosis[37, 38]. Un estudio controlado a doble ciego mostró una mejoría de las artralgias, pero ningún cambio significativo sobre la artritis en los pacientes que recibían colchicina. En otro estudio, sin embargo, se observó eficacia en cuanto a la aftosis, eritema nodoso, artralgias y artritis.

En un estudio randomizado, la penicilina benzatina (1,2 millones de U.I.) profiláctica cada 3 semanas, asociada con colchicina, mejoró la afectación articular en comparación con la colchicina sola. Esto se ha interpretado como una evidencia de que el Streptococcus puede ser un desencadenante ambiental en algunos pacientes con EB[38].

En los casos en los que la afectación sea más importante o no respondan al tratamiento anterior, puede utilizarse corticoides a dosis bajas (prednisona 20 mg/día), sulfasalazina (2-3 gr/día), azatioprina (2,5 mg/kg/día) o metotrexato (7,5-15 mg/semana).

En la artritis severa persistente puede ser de utilidad el uso de interferón alfa 2a o 2b, 3-6 millones, 3 veces por semana, durante 2 a 6 meses, asociado con colchicina y penicilina benzatina.

Ya se ha comentado la eficacia que los anti TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), han demostrado también en la clínica articular[46-50].

MANIFESTACIONES OCULARES

La uveítis anterior se trata inicialmente con colirios de corticoides, especialmente la suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1% asociada a midriáticos. Los casos severos de uveítis posterior asociada con vasculitis retiniana, que son la causa principal de ceguera, o los casos que no responden al tratamiento anterior, se tratan con corticoides sistémicos a dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día) o en "bolos" intravenosos, asociados a agentes inmunosupresores.

Colchicina y la talidomida

No han mostrado eficacia en algunos estudios realizados.

Azatioprina

En un estudio randomizado se concluyó que la azatioprina (2,5 mg/kg/día) era superior al placebo en el tratamiento de la enfermedad severa ocular, siendo capaz de conservar la agudeza visual aunque no la mejoraba. La azatioprina parece que puede prevenir las recaídas y mejora la evolución de la enfermedad a largo plazo[39, 40].

Ciclosporina A (CyA)

Es muy eficaz en el tratamiento de la uveítis. Muchos de los pacientes que presentaban antes una evolución progresiva de su enfermedad ocular han visto mejorado su pronóstico. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque se sabe que bloquea la síntesis de interleucina-2 por los linfocitos T-facilitadores y la de interleucina-1 por los macrófagos.

La dosis inicial oscila entre 3 y 5 mg/kg/día, durante uno a tres meses, para pasar con posterioridad a una dosis de mantenimiento de 2-3 mg / kg / día. En general, en los brotes leves se puede intentar el tratamiento inicial sólo con corticoides y si no hay respuesta, introducir el tratamiento con CsA. Cuando los brotes son más graves, es preciso iniciar el tratamiento combinado desde el primer momento. La CyA es más potente como antiinflamatorio ocular que el clorambucilo, sin embargo, presenta el inconveniente de que no inactiva la enfermedad, por lo que es necesaria la terapia continuada, ya que realiza su efecto antiinflamatorio sólo mientras se administra el fármaco, y está en relación directa a la dosis del mismo[57]. La decisión más difícil en el manejo de los pacientes en tratamiento con CyA es cuando descender la dosis y cuanto tiempo mantenerla, ya que la suspensión de la CyA reactiva la enfermedad ocular en casi el 100% de los casos. La tendencia actual es usar dosis de mantenimiento de 1 a 3 mg/kg/día durante 3 a 5 años, especialmente en los pacientes que han sufrido brotes graves de la enfermedad. Otros autores prefieren hacer el tratamiento de mantenimiento de las uveítis con citostáticos con lo que se conseguiría controlar además otras manifestaciones de la enfermedad.

El efecto secundario principal con dosis de 5 mg/kg/día es su nefrotoxicidad que es dosis-dependiente y, en general, no obliga a suspender el tratamiento. Otros efectos secundarios serían la hipertricosis, la hipertensión, la hiperpotasemia y la hiperplasia gingival. No se han observado efectos oncogénicos y las infecciones por oportunistas son prácticamente inexistentes. La dosis de mantenimiento tiene pocos efectos secundarios y es el tratamiento de elección en los pacientes con EB en los que la afectación ocular sea la principal manifestación de la enfermedad.

Asociación de CyA (5 mg/kg/día) y azatioprina (2,5 mg/kg/día) produce resultados favorables en uveítis refractarias.

Clorambucilo

Es eficaz para tratar la uveítis posterior a dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg/día y si es tolerado suprime la uveítis después de dos o tres meses de tratamiento[41]. Una vez confirmada la inactividad de la enfermedad ocular por un oftalmólogo, entre los 3 y 6 meses de tratamiento, se puede reducir la dosis en un 25% o 30% hasta llegar a una dosis diaria de 2 mg/día o a días alternos, que se mantiene entre 1 y 2 años. Los mayores problemas del tratamiento mantenido con este fármaco son la esterilidad y el riesgo de leucemia, por lo tanto su toxicidad limita su uso y se considera como alternativa en casos de falta de respuesta a otros tratamientos.

Tacrolimus

(FK 506; Prograf® caps 1 mg y caps 5 mg-Fujisawa-) Reduce la actividad de la calcineurina de los linfocitos T y suprime la actividad de la uveítis y de otros síntomas sistémicos de la EB, siendo útil en la enfermedad ocular que no responde a la CsA. La dosis recomendada de tacrolimus varía de 0,05 a 0,15

mg/kg/día. Inicialmente, la dosis más eficaz es de 0,10-0,15 mg/kg/día, distribuida en dos tomas. Con posterioridad, se ajustará la dosis de mantenimiento según la eficacia, tolerancia y niveles sanguíneos del fármaco (15-25 ng/ml)[58]. También se ha mostrado eficaz en algunos casos de vasculitis pulmonar y pioderma gangrenoso. Sus efectos adversos más relevantes son de tipo renal, neurológico, gastrointestinal, hipomagnesemia, hiperpotasemia e hiperglucemia.

Pulsos intravenosos de ciclofosfamida
Es otra opción para tratar la uveítis grave, teniendo una eficacia a largo plazo similar a la CyA.

Metotrexato
Su utilizan dosis de 7,5 a 25 mg/semana. Puede ser otra alternativa de tratamiento en casos leves de uveítis anterior.

Interferón alfa-2a o 2b
Es otra opción muy eficaz para el tratamiento de las alteraciones oculares inflamatorias resistentes a otros fármacos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas a veces recurren al retirarlo. Por lo tanto, actualmente la eficacia del interferón-alfa a largo plazo es desconocida.

Fármacos anti-TNF
Su introducción ha constituido un gran avance terapéutico en las manifestaciones oculares de la EB, mejorando la sintomatología oftalmológica, a la par que el resto de síntomas y signos. Aunque se precisen trabajos más amplios, los tres fármacos disponibles actualmente: infliximab[44, 46, 47], etanercept [48] y adalimumab[51-53], con las dosis y pautas ya mencionadas, han demostrado una gran efectividad en la EB con manifestaciones oculares (uveítis posterior, vasculitis retiniana o panuveítis), sin respuesta al tratamiento convencional, mejorando de forma rápida la inflamación ocular, lo cual es de gran importancia para prevenir las secuelas de la misma.

Inmunoglobulinas endovenosas
Anecdóticamente, en un estudio que incluía a cuatro pacientes con enfermedad ocular resistente a otros tratamientos, la terapia con inmunoglobulinas endovenosas mostró buenos resultados.

Cirugía
La cirugía de catarata extracapsular, vitrectomía o trabeculectomía se debe realizar, cuando esté indicada, en un período silente de inflamación ocular (preferentemente de al menos un año de duración) y con tratamiento inmunosupresor coadyuvante pre y postoperatorio, para evitar el fenómeno de patergia local postquirúrgico[59]. La fotocoagulación con láser se utiliza en casos de neovascularización del disco óptico o de la retina.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La afectación neurológica es de difícil manejo y no existen estudios controlados sobre ella.

Origen vascular
Si el cuadro clínico es consecuencia de una trombosis de los senos venosos intracraneales acompañada de hipertensión intracraneal, se recomienda tratamiento empírico con pulsos de corticoides, seguidos de prednisona oral y anticoagulantes. Si el cuadro clínico es grave se podrían añadir inmunosupresores.

Origen parenquimatoso
Si la afectación no es de origen vascular, sino parenquimatoso, el tratamiento puede iniciarse con dosis altas de corticoides (prednisona 1mg/kg/día). Si la afectación neurológica es grave se puede comenzar con pulsos de metilprednisolona 1 gr/día, durante 3 días consecutivos, seguidos de prednisona oral. Si no hay una respuesta clínica adecuada y rápida, se pueden asociar a los corticoides, fármacos inmunosupresores como ciclofosfamida oral a dosis de 2,5 mg/kg/día o en bolos mensuales intavenosos, clorambucilo (0,1-0,2 mg/kg/día), metotrexato (7,5-15 mg/semanales) o azatioprina (2,5 mg/kg/día).

Demencia
Seis pacientes con demencia progresiva por EB fueron tratados durante un año con metotrexato, en dosis de 7,5 - 12,5 mg / semana. En este tiempo no tuvieron empeoramiento clínico ni en la RM cerebral, sin embargo, 6 meses después de dejar el tratamiento la enfermedad empeoró[60].

Vasculitis cerebral
Algún caso aislado de vasculitis cerebral grave, resistente a pulsos de corticoides y ciclofosfamida, ha sido tratado de forma exitosa con infliximab, empezándose a introducir los tratamientos biológicos también en las manifestaciones neurológicas de la EB.

Asimismo, casos anecdóticos de alteraciones cerebrales han mejorado con interferón alfa.

Se debe evitar la CyA por su potencial neurotoxicidad, aunque se ha mostrado eficaz en la hipoacusia neurosensorial de los pacientes con EB.

Meningitis aséptica aguda o la meningoencefalitis aguda

Suele responder bien al tratamiento con corticoides. Sin embargo, la afectación crónica y progresiva del sistema nervioso central responde mal a los distintos tratamientos y requiere el uso de inmunosupresores.

Hipertensión intracraneal

En estos casos es necesario consultar con un neurocirujano, ya que algunos pacientes precisan una derivación quirúrgica del líquido cefalorraquídeo. Algunos casos de cefaleas intensas debidas a hipertensión intracraneal idiopática, en la EB, respondieron en pocas semanas al tratamiento con topiramato.

MANIFESTACIONES VASCULARES

Trombosis venosa superficial

Puede tratarse con aspirina.

Trombosis venosa profunda

Debe tratarse en la fase aguda con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular y, posteriormente, con anticoagulación oral, junto con corticoides a dosis medias en pautas cortas, probablemente asociados con inmunosupresores, sobre todo si la trombosis es importante por su localización o tamaño. La anticoagulación debe mantenerse durante largo tiempo, aunque se desconoce con exactitud cuál es este plazo. Algunos autores prefieren no anticoagular o hacerlo durante breve plazo, hasta que comiencen a actuar los corticoides asociados a inmunosupresores y antiagregantes plaquetarios.

Tratamiento de la vasculitis cutánea severa, de trombos intracardíacos, trombosis arteriales y trombosis venosas de gran calibre

Se recomienda el uso de corticoides a dosis altas (prednisona 1-1,5 mg/kg/día), asociando ciclofosfamida oral a dosis de 2,5 mg/kg/día o en pulsos mensuales intravenosos de 0,75-1 gr/m^2, junto a la pauta de anticoagulación o fibrinolisis pertinente. En un estudio, con tratamiento inmunosupresor, se observaron regresiones de aneurismas pulmonares hasta en el 76% de los casos.

Se deben evitar los anticoagulantes en los pacientes con aneurismas arteriales, sobre todo aórticos, cerebrales y pulmonares, debido al riesgo de sangrado fatal.

La colaboración de un cirujano vascular y/o de un radiólogo intervencionista vascular se hace necesaria en muchas ocasiones.

Otras

Se han descrito muchos casos exitosos de tratamiento de aneurismas pulmonares o de otras localizaciones con métodos de embolización (coils) u otras técnicas endovasculares (stent, stent recubiertos, etc…) asociados a tratamiento inmunosupresor[61, 62]. Estas técnicas se utilizan en todos los lechos arteriales vasculares, incluido el cerebral, coronario, renal, aórtico y periférico. Por este motivo, es casi imprescindible la colaboración del radiólogo vascular intervencionista en estos pacientes.

La cirugía de los aneurismas puede ser problemática por la tendencia a la recidiva de los mismos o a la aparición de trombosis tras la cirugía vascular y por la presencia de patergia en los puntos de sutura. Este es un problema que puede aparecer en cualquier intervención quirúrgica en esta enfermedad. Por lo tanto, la vasculitis subyacente debe ser controlada con tratamiento médico corticoideo e inmunosupresor si es posible.

En casos de hemoptisis masivas ha sido necesaria en ocasiones la realización de lobectomías o neumonectomías, aunque ello conlleva una alta mortalidad perioperatoria, al igual que la cirugía realizada sobre el propio aneurisma. Ocasionalmente, son necesarios procedimientos quirúrgicos como el bypass coronario, injertos sobre aorta abdominal u otros vasos arteriales, aneurismorrafias, trombectomías o la sustitución valvular aórtica. Todos ellos tienen alta frecuencia de complicaciones por recidivas, trombosis o formación de aneurismas. Algunos de estos procedimientos tienen alta mortalidad, de ahí la necesidad de dar preferencia a las técnicas endovasculares siempre que sea posible. Algunos expertos recomiendan la cirugía sólo en caso de aneurismas arteriales con crecimiento progresivo, en caso de ruptura aguda de un aneurisma o de isquemia arterial severa

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

En el tratamiento de la afectación gastrointestinal se utiliza principalmente sulfasalazina a dosis de 3-6 gr /día y corticoides, cuya dosis dependerá de la gravedad de las lesiones. Casos anecdóticos han sido tradados con éxito con anti-TNF[63], seguido o no de talidomida[58]. Algunos grupos han preconizado el

reposo intestinal mediante una dieta pobre en residuos para el tratamiento de las úlceras ileocolónicas.

En casos de abdomen agudo por posible perforación intestinal o de sangrado persistente, estaría indicada la intervención quirúrgica (resección ileocecal o hemicolectomía derecha, en algunas situaciones). Tras la cirugía, con frecuencia se produce una infiltración excesiva de células inflamatorias en los tejidos, por lo que se pueden producir perforaciones intestinales después de la resección intestinal. Para prevenir esta complicación pueden utilizarse corticoides e inmunosupresores durante un tiempo después de la intervención. La incidencia de reintervenciones quirúrgicas parece ser menor en los pacientes tratados con azatioprina. Las úlceras grandes que precisan tratamiento quirúrgico recidivan en un porcentaje muy alto de pacientes (hasta el 80% en algunas series).

En el síndrome de Budd-Chiari, además del tratamiento con corticoides e inmunosupresores, suele realizarse shunt porto-cava u otro tipo de derivación quirúrgica.

Anecdóticamente, la inyección intraarterial de corticoides, en las arterias mesentéricas, se ha mostrado eficaz en casos de EB intestinal resistente a otros tratamientos.

MANIFESTACIONES RENALES

Algunos casos de glomerulonefritis rápidamente progresivas, a veces asociadas a ANCA, han sido tratados con corticoides y pulsos de ciclofosfamida. Las glomerulonefritis focales y segmentarias, las mesangiales, membranosas, las de cambios mínimos y las de tipo Ig A necesitan tratamiento menos intenso. Los aneurismas renales se tratan si es posible por técnicas endovasculares, como los de otras localizaciones. En situaciones de insuficiencia renal terminal, debida a glomerulonefritis o amiloidosis, se hace necesario el tratamiento con diálisis y trasplante renal[64].

En casos de orquiepididimitis suele resultar eficaz el tratamiento combinado con colchicina, corticoides, AINE y ciclosporina A.

MANEJO EN EL EMBARAZO

El efecto del embarazo en la actividad de la EB puede ser variable, pero en la mayoría de las ocasiones el pronóstico de éste es bueno. La literatura muestra casos en los cuales la presencia del embarazo se asoció tanto a remisiones como a recaídas[65, 66]. Estas últimas suelen consistir en manifestaciones mucocutáneas y no se ha observado el desencadenamiento de alteraciones graves como coriorretinitis, vasculitis o afectación neurológica.

La EB no contraindica el embarazo y los cuidados los dirigiremos sobre todo a los tratamientos utilizados, con una prohibición especial del uso de la talidomida y algunos inmunosupresores teratogénicos.

Tampoco se ha observado repercusión fetal, aunque el número de casos estudiados es pequeño. Independientemente de que el embarazo se acompañe o no de actividad de la enfermedad o de que la paciente haya o no recibido tratamiento con corticoides, no se ha publicado un exceso de abortos espontáneos ni anormalidades congénitas. Sí se ha comunicado la aparición neonatal de la EB de forma transitoria y adquirida presumiblemente de forma transplacentaria. Se ha descrito algún caso neonatal aislado con complicaciones graves.

El manejo de la paciente con EB embarazada debe ser pues conservador, utilizando únicamente tratamientos sintomáticos que no tengan repercusión fetal y con la suspensión inmediata de los fármacos teratogénicos que pudiera estar tomando. En caso de manifestaciones severas de la enfermedad se recomienda el uso de corticoides.

PRONÓSTICO

En términos generales la EB es más severa en varones jóvenes que en mujeres, y suele tener un buen pronóstico, que empeora cuando se produce la afectación de órganos vitales. La enfermedad cursa con brotes de actividad y remisión, aunque a medida que pasa el tiempo suele atenuarse y se reactiva con menos frecuencia y gravedad[67]. Algunos autores piensan que la enfermedad “se quema” con el tiempo, sin embargo es característico que las alteraciones cerebrales y vasculares ocurran tras 5 a 10 años del inicio de la enfermedad.

Desde la introducción de nuevos fármacos, el pronóstico vital y funcional de estos pacientes ha mejorado considerablemente. En el conjunto de los enfermos la mortalidad es relativamente baja (5% a los 10 años de evolución), pero en pacientes jóvenes con enfermedad grave, puede estar notablemente incrementada. En un registro amplio de enfermos procedentes de Alemania, seguían un curso grave hasta el 25% de los pacientes.

Los aneurismas y las trombosis de repetición son de difícil manejo. La ruptura de aneurismas arteriales, las trombosis extensas, las alteraciones neurológicas y la perforación de úlceras intestinales pueden

ser causas de muerte, aunque estas complicaciones son poco frecuentes. Las complicaciones vasculares tienen mal pronóstico, especialmente los aneurismas aórticos y pulmonares. De estos últimos, el 50% fallece en un plazo de 9,5 ± 11 meses después del inicio de la hemoptisis. La cirugía de los aneurismas también conlleva alta mortalidad.

Entre los signos neurológicos son de mal pronóstico la afectación parenquimatosa, sobre todo si se localiza en el tronco del encéfalo y se acompaña de alteraciones cognitivas y/o medulares, las alteraciones piramidales o cerebelosas, la alteración esfinteriana, la meningoencefalitis, la pleocitosis y aumento del contenido de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, el sufrir al menos dos ataques agudos de manifestaciones neurológicas, el estado de dependencia de otras personas en el momento del ingreso hospitalario, la recidiva al disminuir la dosis de corticoides y el curso clínico progresivo. La mortalidad de estos pacientes es del 10%-20% a los 5 años de evolución. Por tanto, estas manifestaciones deben alertar al médico sobre la necesidad de valorar un tratamiento precoz e intenso.

La amiloidosis también tiene una alta mortalidad, el 50% a los 4 años de evolución.

La EB puede producir secuelas irreversibles y discapacidad progresiva, sobre todo debido a las lesiones neurológicas, vasculares y oftálmicas. Hasta el 15% de los pacientes pueden llegar a desarrollar ceguera y un 5% artritis grave incapacitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet disease. Lancet 1990; 335: 1078-1080.
2. Sakane T, Takeno, M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med 1999; 21: 1284-1291.
3. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 197-217.
4. Kastner DL. Intermitent and periodic arthritic síndromes. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and allied conditions: a text book of rheumatology. 13th ed. Vol. 1. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997:1279-1306.
5. Eiroa P, Sánchez J, Rosales M et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. Rev Esp Reumatol 1991; 18: 285-287
6. Ricart JM, Todoli J,Vilata JJ, Calvo catalá J, Román J, Santaolaria M, Vayá A. Enfermedad de Behçet: estudio de 74 pacientes. Med Clin 2006;127:496-499 ; Peñafiel R, Callejas JL, Jiménez JF, Ortego N. Enfermedad de Behçet en España.. med Clin 2007;128:717.
7. Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behcet´s disease: Immunopathologic and therapeutic aspects. Current Rheumatology Reports 2002; 4: 47-54.
8. Graña Gil J, Sánchez Meizoso Mª O, Freiere González M, Galdo Fernández F. Enfermedad de Behçet. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Volumen 1, Mayo 1999:39-67.
9. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, García S, Herrera A. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 405-410.
10. Graña Gil J, Galdo Fernández. F. Enfermedad de Behçet. En: Graña Gil J et al. Tratado Iberoamericano de Reumatología. 1998. p 520-529.
11. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. Curr Op Rheumatol, 2004; 17:1-8
12. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. and Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet´s disease: evaluation of 200 patients. Brain 1999; 122: 2171-2182.
13. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet´s syndrome. Brain 1999; 122: 2183-94.
14. Zhang Lan, Zhao Gonghua Dai Xizhen, Duan Jianying, Dou Yanling. Manifestations of Behçet's disease in the digestive tract. Chinese Medical Journal 1997; 110 (3):195-197.
15. Roge J. Behçet's syndrome and the digestive tract. J Mal Vasc 1988; 13 (3): 235-239.
16. Sayek I, Aran O, Uzunbalimoglu B, Hersek E. Intestinal Behçet's disease: surgical experience in seven cases. Hepatogastroenterology 1991; 3:81-83.
17. Bosch Gil JA, Clemente Rodríguez C, Sanchis Serrats J, de Sobregrau RC, Vilardell Torres M. Angiobehçet. Rev Clin Esp 1994;194:629-635.
18. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Santaolaria L, Calvo Catalá J,. Erytrocite aggregation in Behçet disease determined with the Sefam and Myrenne aggegometer. Lack of association with trombosis and uveítis. Clinical Hermorheology and Microcirculation 2005; 33:389-396.
19. Ricart JM, Vayá A, Todoli J, Calvo Catalá J, Villa P, Estellés F et al. Trombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet´s disease in eastern Spain and their association with trhombotic events. Blood coagulation, fibrinolysis and cellular haemostasis 2006; 618-624.
20. Campos C; Baixauli A; Calvo J; González.-Cruz MI; Herrera A. Síndrome vena cava superior en paciente con enfermedad de Behçet. Rheuma 2000, 4:33-35.
21. Sagdiç K, Ozer ZG, Saba D, Türe M, Cengiz M. Venous lesions in Behçet's disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996, 11:4,437-440.
22. Akiyama K, Hirota J, Ohkado A,Shiina Y. Multivarious clinical manifestations of multiple pseudoaneurysms

in Behçet's disease. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998, 39:2, 175-178.
23. Erkan F, Güll A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet´s disease. Thorax 2001; 56: 572-578.
24. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behçet disease : evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatology 1999; 38: 728-733.
25. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet´s syndrome. Rheumatology 1999; 38: 734-736.
26. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet´s Disease Activity Index. Rheumatology 2004; 43: 73-78.
27. Gilwoerth G., Chamberlain MA., Bhakta B. et al. Development of the BD-Qol: A QUALITY OF LIFE MEASURE SPECIFIC TO Behçet`s disease. J. Rheumatol 2004; 31:931-937.
28. Kaklamani VG y Kaklamani PG. Treatment of Behçet´s disease. An update. Semin Arthritis Rheum 2001, 30: 299-312.
29. Yazici H, Fresko I, Tunç R, Melikoglu M. Behçet´s syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Vasculitis. Gene V. Ball & S. Louis Bridges JR. Edited. Oxford University Press, 2002; 406-432.
30. Graña Gil J, Sanchez Meizoso MO, Freire Gonzalez M, Galdo Fernandez F. Enfermedad de Behçet. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2000, 1: 83-102.
31. Whallett AJ, Thuraizajan G, Hamburger J, et al. Behçet´s syndrome: a multidisciplinary approach to clinical care. Q J Med 1999; 92: 727-740.
32. Kontogiannis V, Powel RJ. Behçet´s disease. Postgrad Med J 2000; 76: 629-637 (138 citas bibliográficas).
33. Marshall SE. Behçet´s disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 291-311.
34. Up To Date. Edición 2004.
35. Evereklioglu C. Managing the symptoms of Behçet´s disease. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (2): 317-328. (161 citas bibliográficas).
36. Sáenz A, Ausejo M, Shea B y cols. Pharmacotherapy for Behçet's síndrome (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue. Update Software 1999.
37. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet´s syndrome. Arthritis Rheum 2001; 44: 2686-92.
38. Demiroglu H, Ozcebe OI, Barista I, et al. Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behçet disease: a randomised trial. Lancet 2000; 355; 605-609.
39. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet´s syndrome. N Engl J Med 1990; 322: 281-285.
40. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet´s syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997; 40: 769-74.
41. Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, et al. Short-term chlorambucil for refractory uveítis in Behçet´s disease. Ocul Immunol Inflamm. 2001; 9: 219-29.
42. Alpsoy E, Durosoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatmemt of Behçet disease: a randomized, placebo controlled and double blind study. Arch Dermatol 2002, 138: 467-471.
43. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 320-335.
44. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight threatening panuveítis in Behçet´s disease. Lancet 2001, 358: 295-296
45. Yurdakul S, Hamuryudan V y Yazici H. Behçét syndrome. Curr Opin Rheumatol 2004, 16: 38-42.
46. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, et al. Clinical and experimental effectiveness of infliximab in Behçet´s disease. A pilot study. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl 1) : 314 (Abst FRI0215).
47. Gómez Castro S, López´Longo F, Vázquez-Coleman J, et al. Infliximab in the treatment of Behçet´s disease. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl 1): 319 (Abst FRI0235).
48. Melikoglu M, Fresco I, Mat C, et al. Etanercept is beneficial in controlling the mucocutaneous lesions of Behçet´s syndrome at short term but does nor suppress the patergy reaction and the cutaneous response to intradermally injected monosodium urate crystals: a double blind placebo controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46 (Suppl): (Abst S206).
49. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Behçet´s syndrome. Arthritis Rheum 2003; 48 (Suppl): 450.
50. Sfikakis P, Markomichelakis S, Alpsoy E, Assad - Khalil S, Bodaghi B, Gol A et al. Anti TNF therapy in the management of Behçet´s disease: review and basis recommendations. Rheumatology 2007; 46:736-741.
51. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PD. Adalimumab for sight threatening uveítis in Beçhet´s disease, Eye 2007, 21: 824-825.
52. Matthias D, Justine R, Regina M, Christoph F. Management of sight threatening uveítis. New therapeutic options. Drugs 2005; 65(4): 497-519
53. Murray PI, Sivaraj RR. Anti-TNF therapy for uveítis: Behçet and beyond. Eye 2005; 21:824-825.
54. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DRW. Remission induction in Behçet´s disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. Rheumatology 2003; 42: 1539-1544.
55. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet

syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128: 443-50.
56. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet´s disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol 2002; 29: 267-279.
57. Diaz-Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behcet´s disease: A long-term study. Curr Eye Res 1990; 9 Suppl: 17-23.
58. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveítis. Am J Ophthalmol 1993; 115: 763-769.
59. Kadayifcilar S, Gedik S, Eldem B, Irkec M. Cataract surgery in patients with Behçet´s disease. J Cataract Refract Surg 2002; 28: 316-320.
60. Hirohata S, Hiroko S, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet´s disease. J Neurol Sci 1998; 159: 181-185.
61. Kwonn Koo B, Shim WH, Yoon YS, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for pseudoaneurysms in patients with Behçet´s disease. J Endovasc Ther 2003; 10: 75-80.
62. Nitecki SS, Ofer A, Karram T, et al. Abdominal aortic aneurysm in Behçet disease: New treatment options for an old and challenging problem. IMAJ 2004; 6: 152-155.
63. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behçet´s disease with chimeric tumor necrosis factor alpha antibody. Gut 2001; 49: 725-28.
64. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behçet´s disease : A cumulative analysis. Semin Arthritis Rheum 2002 ; 31 : 317-337.
65. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet´s disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. J Dermatol 2003; 30: 499-502.
66. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet´s disease and pregnancy relationship study. Br J Rheumatol 1997; 36: 234-238.
67. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 60-76

SECCIÓN E
OTRAS ARTROPATÍAS

Artropatías microcristalinas

E. Pascual Gómez, A. Martínez Sanchís.
Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

GOTA

Definición

La gota es consecuencia de la formación y depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en estructuras intra-articulares o en otras localizaciones formando nódulos, llamados tofos. La gran mayoría de personas con hiperuricemia no padecen gota y no precisan tratamiento. Clínicamente la gota se caracteriza por episodios de artritis aguda y recurrente. La inflamación articular se relaciona siempre con la presencia en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas de cristales de UMS (figura 1), que es constante en los pacientes con gota. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la identificación de los cristales en el líquido sinovial de articulaciones que están o han estado inflamadas, o en una muestra obtenida de un tofo. El tratamiento de la inflamación articular es eficaz, y la normalización de la uricemia permite la disolución de los cristales, con lo que la gota se cura. Si una vez disueltos los cristales de UMS se permite a los niveles de ácido úrico sérico alcanzar de nuevo valores de hiperuricemia, los cristales de UMS pueden volver a formarse y la gota puede reaparecer.

Epidemiología

La gota es consecuencia de la hiperuricemia. Los niveles séricos de ácido úrico antes de la pubertad son muy bajos. Los niños, salvo defectos enzimáticos excepcionales, no padecen gota. Tras la pubertad, en los varones se alcanzan los niveles que se mantendrán a lo largo de la vida, aunque suelen aumentar ligeramente con los años. En las mujeres, el aumento de los niveles de uricemia producido tras la pubertad es pequeño, aumentando a cifras cercanas -pero algo menores a las de los varones- después de la menopausia. Esta distribución de los niveles de ácido úrico explica la observación de Hipócrates de que las mujeres no padecen gota antes de la menopausia, observación que con raras excepciones sigue siendo válida, mientras que en los varones la enfermedad es mucho más común y ya se puede presentar tras la pubertad[1, 2].

Es frecuente observar varios miembros de una misma familia afectados de hiperuricemia y gota, presumiblemente por la existencia de predisposición genética, aunque los hábitos dietéticos comunes también desempeñan un papel. Diferentes fuentes muestran que de manera generalizada la prevalencia de la gota está aumentando. El factor común parece ser la adquisición de hábitos dietéticos menos saludables, que también explican su asociación al síndrome metabólico. En poblaciones aborígenes sobre todo del área del Pacífico - como los Maoríes - la gota se ha convertido en un problema de salud frecuente e invalidante.

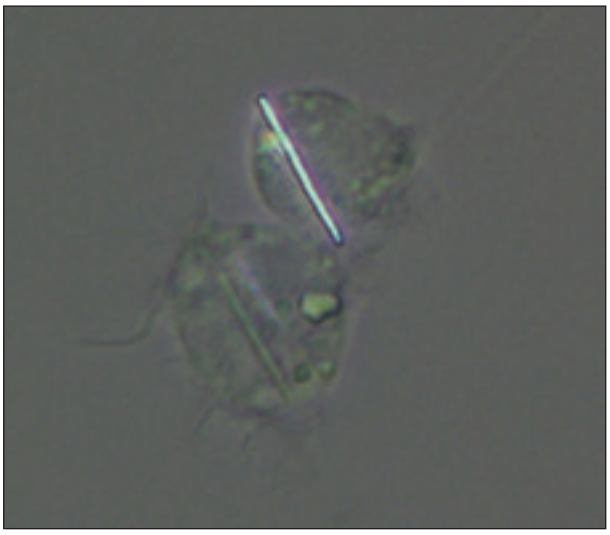

Figura 1. ***Cristal intracelular de urato monosódico, con birrefringencia intensa al microscopio óptico de luz polarizada***

Fisiopatología

Formación de cristales

La nucleación y crecimiento de cristales de urato monosódico requiere concentraciones séricas de ácido úrico en niveles de supersaturación (superiores a 7 mg/dL por el método de la uricasa).

A pesar de que la precipitación de cristales de urato monosódico precisa niveles de ácido úrico por encima del nivel de saturación, sólo un porcentaje reducido de individuos con hiperuricemia padece gota. Su prevalencia aumenta con los niveles de ácido úrico, acercándose al 50% cuando la concentración de ácido úrico supera los 9 mg/dL[3]. Ello sugiere que, además de la hiperuricemia, deben intervenir otros factores, por ahora ignorados, para que se depositen cristales. El hallazgo de niveles elevados de ácido úrico sérico en ausencia

de gota o insuficiencia renal se denomina hiperuricemia asintomática y recibe una consideración diferente de la gota, con la que no se debe confundir, y habitualmente no requiere tratamiento.

Los motivos que determinan la formación de cristales de urato monosódico en el interior de las articulaciones, con clara predilección sobre otros tejidos, no están claros. Algunos factores predisponentes pueden ser la menor permeabilidad de la membrana sinovial al ácido úrico, que originaría un aumento de su concentración intraarticular al reabsorberse pequeños derrames, o la acción de soporte para la nucleación de los cristales que probablemente ejercen las fibras de colágeno del cartílago u otras estructuras articulares.

Factores predisponentes de los ataques de gota

Los cristales de urato monosódico son necesarios para la inflamación gotosa, pero también se encuentran regularmente en el líquido sinovial de articulaciones asintomáticas de pacientes con gota -sobre todo si han estado previamente inflamadas y no han recibido fármacos destinados a disminuir la uricemia-; resulta evidente que, además de la presencia de cristales de urato, son necesarios otros factores aún no bien definidos para el desarrollo de la inflamación articular sintomática.

Cuando se inicia tratamiento hipouricemiante en pacientes gotosos con cualquiera de los fármacos disponibles se suele producir un ataque de gota; esta disminución rápida de la uricemia es el desencadenante de ataques de gota que está mejor definido. También es frecuente que los ataques ocurran tras intervenciones quirúrgicas o acompañando a enfermedades graves, por lo que los médicos que atienden estos problemas deben estar familiarizados con esta posibilidad. Ocasionalmente los pacientes refieren que los ataques surgen tras determinadas transgresiones dietéticas.

Mecanismos de producción de hiperuricemia

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas en el ser humano y algunos primates. El resto de los mamíferos, al poseer la enzima uricasa, son capaces de transformar el ácido úrico en alantoína, mucho más soluble; por ello, sus niveles séricos de ácido úrico son siempre bajos, y no padecen gota.

Los niveles séricos de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: 1) disminución de la excreción renal por una disminución del aclaramiento de ácido úrico, que es el mecanismo más común, y 2) aumento de la síntesis -que suele acompañarse de excreción renal aumentada y mayor incidencia de nefrolitiasis.

1) Hiperuricemia por defecto de excreción renal de ácido úrico

Este mecanismo es responsable de la hiperuricemia en la mayoría de las ocasiones. La excreción renal de ácido úrico es compleja ya que, tras filtrarse en el glomérulo se reabsorbe en gran parte por el túbulo gracias a la acción de moléculas transportadoras (de las que la URAT 1 es la más relevante) recientemente identificadas. La competición con el ácido úrico para la excreción renal de otros ácidos orgánicos que presumiblemente utilizan los mismos mecanismos, podría explicar la hiperuricemia asociada a la cetoacidosis diabética y alcohólica o a estados de malnutrición, y también a la acidosis láctica.

La asociación de gota con el síndrome metabólico es habitual, y explica la prevalencia de gota en este grupo; esta asociación representa la causa identificable más común de hiperuricemia y gota en este momento. La disminución de ingesta calórica en estos pacientes resulta en una mejora del aclaramiento de ácido úrico y la consiguiente disminución de la uricemia. El uso de diuréticos es también causa común de hiperuricemia y gota al causar una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la absorción tubular de ácido úrico. Otros fármacos, como la aspirina en dosis bajas (en dosis altas es uricosúrica), el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina A pueden causar hiperuricemia por disminución de la excreción renal a través de mecanismos mal definidos. La pirazinamida disminuye la excreción renal al inhibir la secreción tubular de ácido úrico.

La hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, al hiper e hipoparatiroidismo y al seudohipoparatiroidismo es probablemente de origen renal. La intoxicación crónica por plomo reduce el aclaramiento renal de ácido úrico y es causa de hiperuricemia y de la llamada gota saturnina.

La insuficiencia renal, por simple déficit de filtración glomerular, aunque se acompaña de hiperuricemia a veces muy marcada, sólo en raras ocasiones se acompaña de gota o tofos.

2) Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico

a) Defectos enzimáticos. Se han descrito dos defectos enzimáticos asociados a aumento acusado de la síntesis de ácido úrico, incremento de la excreción renal y nefrolitiasis: la ausencia total o parcial de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa, cuyo defecto ocasiona la falta de reutilización de purinas rescatadas de la vía catabólica para sintetizar nuevos nucleótidos, con el subsiguiente aumento de las purinas que llegan al final de la

vía, y con ello de la cantidad de ácido úrico formado, y el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa (de la que se han detectado al menos tres variantes), que ocasiona un aumento de la síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato intracelular, factor importante en la síntesis de ácido úrico. Ambos defectos se transmiten ligados al cromosoma X. La ausencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa es el sustrato de la enfermedad de Lesch-Nyan, que afecta a niños que, además de gota y litiasis renal, padecen retraso mental, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad. Los niños en edades muy tempranas, y debido al elevado aclaramiento del ácido úrico, no padecen gota pero pueden tener litiasis e insuficiencia renal a causa de un marcado aumento de la excreción de ácido úrico. Los pacientes afectados por glucogenosis tipo I (enfermedad de von Gierke) padecen hiperuricemia por aumento de síntesis y disminución de su excreción renal.

b) Aumento del catabolismo de las purinas. En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Se observa en enfermedades mielo y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores. Otras enfermedades como anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías y policitemia vera, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias y probablemente la psoriasis extensa, también resultan en un aumento de producción y excreción de ácido úrico.

c) La ingestión de alcohol, además de reducir la excreción renal de ácido úrico, eleva el nivel de uricemia en mayor medida al aumentar su formación acelerando el catabolismo del ATP[4]. La ingestión de cerveza aumenta la uricemia todavía en mayor medida que otras bebidas alcohólicas por su alto contenido en guanosina.

Manifestaciones Clínicas

Artritis gotosa

Los episodios de inflamación articular aguda constituyen la manifestación habitual de la gota. En algo menos de la mitad de los casos afecta a la articulación metatarsofalangiana del dedo gordo del pie -podagra-, pero también es frecuente en el tarso, el tobillo, la bolsa preaquílea o prerrotuliana, la rodilla, la muñeca o alguna articulación metacarpofalangiana o interfalangiana de la mano, o en la bolsa olecraneana[5]. El inicio de la enfermedad suele ser monoarticular, pero ocasionalmente - y con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas[6] - puede afectarse más de una articulación en el primer ataque. Esporádicamente, la aparición de tofos, sin artritis previa, llama la atención sobre la enfermedad. En pacientes trasplantados tratados con ciclosporina puede aparecer gota especialmente agresiva y asociada a tofos precoces. Excepcionalmente se describe artritis en otras articulaciones no mencionadas y la posibilidad de gota debe considerarse ante toda artritis no filiada, y también en el diagnóstico diferencial de tumoraciones yuxtaarticulares u ocasionalmente en sitios inesperados.

Lo habitual es que los primeros ataques de gota tengan un comienzo agudo, a veces nocturno, y si se dejan a su evolución natural cedan en unas semanas. La inflamación articular suele ser intensa, y las articulaciones afectas pueden ser muy dolorosas; en ocasiones la artritis puede tener inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada. En articulaciones -o estructuras sinoviales- superficiales, como es la podagra, tarso, tobillo, muñeca, metatarsofalangianas, bolsa olecraneana o tendinitis aquílea, puede haber intensa tumefacción y eritema local, que más tarde resulta en descamación cutánea. La inflamación de articulaciones profundas como la rodilla, habitualmente cursa sin signos cutáneos.

Tras el cese de un ataque de gota, espontáneamente o tras tratamiento, el paciente queda asintomático hasta la aparición de nuevos episodios similares en la misma u otra articulación. El lapso entre ataques es muy variable, y sobre todo al comienzo pueden pasar años entre ellos. En ausencia de tratamiento, con el paso del tiempo los episodios tienden a ser más frecuentes, más intensos, y de mayor duración. La evolución en diferentes pacientes es diversa; así mientras algunos presentan rápidamente ataques de gota intensos y frecuentes, en otros transcurren años entre los ataques, y nunca llegan a tener manifestaciones importantes.

Los ataques agudos de pequeñas articulaciones no suelen acompañarse de manifestaciones generales de enfermedad. Cuando la inflamación afecta una articulación mayor y es intensa, o si la gota es poliarticular, pueden aparecer signos generales de enfermedad, fundamentalmente fiebre[7]. Los ataques de gota pueden acompañar a enfermedades graves, o intervenciones quirúrgicas.

Gota tofácea

Los tofos son nódulos formados esencialmente por cristales de urato monosódico rodeados por una reacción granulomatosa que suelen aparecer tras una evolución prolongada de la gota, y de

localización habitualmente periarticular (figura 2), tendiendo a crecer si persiste hiperuricemia. Esporádicamente pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Cuando la uricemia se normaliza, los cristales depositados en los tofos se disuelven lentamente, y estos disminuyen de tamaño y finalmente desaparecen.

Los tofos se localizan en la superficie de extensión de los codos, en la periferia de diversas articulaciones de manos, rodillas o pies, en la proximidad de algunos tendones, como el aquíleo. A menudo el contenido de color blanco de los tofos se transparenta a través de la piel. Una localización singular es el reborde externo del pabellón auricular. Aunque sólo algunos pacientes llegan a tener tofos incluso en ausencia de tratamiento, la gota tofácea no debe de considerarse como una forma clínica peculiar; simplemente indica un diagnóstico tardío o un tratamiento incorrecto de la enfermedad.

Figura 2. ***Depósitos periarticulares de urato monosódico: tofos***

Riñón y gota

En la mayoría de los enfermos con hiperuricemia o gota, incluso tras una larga evolución, la función renal no se altera de forma significativa; cuando ésta se deteriora suele ser atribuible a alguna enfermedad asociada como hipertensión, diabetes, o arteriosclerosis. El depósito de cristales de ácido úrico en el intersticio y médula renal, anteriormente considerados responsables de la nefropatía gotosa, en la actualidad se sabe que son un hallazgo inespecífico -la mayoría de los enfermos que los presenta carece de antecedentes de gota-, de significado patogénico incierto. Los pacientes con la denominada nefropatía familiar asociada a hiperuricemia sufren gota asociada a insuficiencia renal y presentan una marcada disminución de la excreción de purinas, riñones pequeños e hipertensión arterial. En la gota asociada a nefropatía por plomo también concurren insuficiencia renal y gota. Ambos procesos son de baja prevalencia.

Los pacientes gotosos padecen con alguna frecuencia litiasis renal por cálculos de ácido úrico. Una mayor síntesis de purinas, responsable de la hiperuricemia en un grupo minoritario de pacientes, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de uratos es el factor más importante. Un 50 % de los sujetos con uricosuria superior a 1100 mg/24h (6740 mmol/24 h) sufren litiasis. Los gotosos también sufren litiasis cálcica con mayor frecuencia. Se ha postulado que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales.

Asociaciones clínicas

La asociación de gota con obesidad y alimentación excesiva se conoce desde tiempos antiguos y se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos. La obesidad parece ser el factor común que relaciona la gota con otras entidades asociadas, como diabetes, hiperlipemia, hipertensión y arterioesclerosis, y donde la hiperuricemia parece ser un componente más del síndrome de resistencia a la insulina. Estudios realizados en pacientes con un grado de sobrepeso similar no han mostrado relación entre el nivel de ácido úrico y el de glucosa. Los niveles de colesterol son similares en los enfermos con gota y en controles igualmente obesos, y los triglicéridos guardan mayor relación con el estilo alimentario -sobre todo con la ingesta de alcohol- que con el nivel de uricemia. Aunque la hipertensión guarda también relación con la obesidad, y el control de ésta puede ser beneficioso para ambos problemas, la relación existente entre el aclaramiento de ácido úrico y el flujo y la resistencia vascular renales sugiere que la asociación entre hipertensión e hiperuricemia puede deberse a disminución del flujo renal; asimismo se ha sugerido que un aumento de la uricemia puede ser un indicador de lesión vascular renal en la hipertensión arterial esencial.

Diagnóstico

Identificación de cristales de urato monosódico

El hallazgo de estos cristales en el líquido sinovial o en material obtenido de tofos (simplemente aspirando con una aguja intramuscular, sale material suficiente en el interior de la luz de la aguja) es diag-

nóstico y patognomónico de gota[8]. Mediante un microscopio provisto de filtros polarizados y un compensador rojo de primer orden, la identificación de los cristales es rápida y simple, y por su fiabilidad constituye en la actualidad el procedimiento de elección para el diagnóstico de esta enfermedad. Los cristales también pueden hallarse en muestras de líquido sinovial obtenidas fuera de los episodios de inflamación. Los cristales desaparecen tras un tratamiento hipouricemiante suficientemente prolongado. Esporádicamente un ataque de gota puede coincidir con una infección articular (habrá cristales de urato monosódico en el líquido sinovial de una articulación infectada) o también pueden coexistir cristales de urato monosódico y cristales de pirofosfato cálcico en el mismo paciente.

Interpretación del nivel de ácido úrico sérico
Al interpretar una elevación de la concentración sérica de ácido úrico como prueba diagnóstica de gota deben de tenerse en cuenta los siguientes hechos:

a) Aproximadamente el 7% de los varones adultos sanos tiene niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dL; en la mayoría de estas personas no se produce precipitación tisular de urato monosódico. Cuando no hay artritis o litiasis renal asociada, esta hiperuricemia se denomina asintomática y no requiere tratamiento. Con cierta frecuencia se comprueba hiperuricemia asintomática en pacientes con otras artropatías comunes como artrosis, o simples molestias musculares; en ellos, una incorrecta valoración del nivel elevado de ácido úrico sérico puede llevar al diagnóstico erróneo de gota y a un tratamiento inoportuno.
b) En pacientes con gota, la hiperuricemia puede ser oscilante y, en un momento determinado, coexistir inflamación articular (que se relaciona con la presencia de cristales de urato monosódico en la articulación y no con el ácido úrico sérico) con niveles normales de ácido úrico sérico. La reducción brusca de ácido úrico sérico producida por el tratamiento farmacológico de la hiperuricemia, puede desencadenar un ataque de gota en pacientes no protegidos con colchicina o un antiinflamatorio. En estos casos, el ataque de gota coexiste con niveles normales de ácido úrico sérico, lo cual puede ser desorientador si se desconoce este hecho.

Valoración de la clínica
Un ataque típico de podagra se considera muy característico de gota; sin embargo esta articulación puede también inflamarse por otras causas. Una historia de ataques repetidos y típicos de podagra en un paciente con niveles séricos elevados de ácido úrico, con toda probabilidad se debe a gota. La afectación de otras articulaciones es menos típica y ofrece mayor margen de error.

Cuando la clínica no es clara, y las manifestaciones tienen suficiente importancia, difícilmente se justifica intentar establecer el diagnóstico mediante la valoración del nivel sérico de ácido úrico, o la respuesta terapéutica, dado que la identificación de cristales de urato monosódico en líquido sinovial o material de un tofo es un procedimiento diagnóstico simple y proporciona diagnóstico de certeza.

Otras alteraciones analíticas
Los episodios de artritis gotosa aguda se acompañan de una reacción de fase aguda, manifestada por elevación de la VSG, la proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda. Los pacientes con artritis oligoarticular o monoarticular de grandes articulaciones pueden tener una leucocitosis intensa. El líquido sinovial es de naturaleza inflamatoria -con celularidad variable pero siempre elevada- y por lo tanto turbio. Estos datos son inespecíficos y no revisten importancia para el diagnóstico.

Radiología
El papel de la radiología en el diagnóstico y manejo de la gota es muy escaso. De forma habitual las radiografías son normales durante muchos años en la mayoría de los pacientes, y solamente en aquellos en los que se forman tofos intraarticulares produciendo erosión de hueso articular, o que presentan tofos periarticulares presentan anomalías radiológicas. Estas consisten en una disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones, que pueden ser muy características, en los márgenes articulares en pacientes en los que por lo demás, la gota tofácea es obvia y fácilmente detectable en la exploración física, por lo que la imagen radiológica aporta al clínico pocos datos que ayuden a su diagnóstico o tratamiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea en general con otras monoartritis u oligoartritis agudas, sobre todo si cursan con inflamación importante, como la artritis por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, las artritis por microorganismos piógenos, las espondiloartropatías con artritis periférica, como el síndrome de Reiter o las artritis reactivas, la artritis psoriásica u otras monoartritis u oligoartritis menos comunes. Problemas articulares no inflamatorios, como artrosis, e incluso afectación dolorosa extraarticular (sobre todo en el pie, donde la apari-

ción de higromas puede ser muy dolorosa y cursar con eritema en la parte medial de la articulación metatarsofalangiana del primer dedo) también pueden originar confusión. En los pacientes de larga evolución con una afección sostenida de varias articulaciones, ésta puede semejar una poliartritis crónica, como la artritis reumatoide u otra artropatía inflamatoria crónica. Los tofos, sobre todo en la superficie extensora de los codos, pueden ser fácilmente confundidos con nódulos reumatoides. El examen rutinario en busca de cristales en los líquidos obtenidos de artropatías no filiadas, permite disminuir los errores diagnósticos.

Tratamiento

Objetivos del tratamiento

Al planificar el tratamiento de un paciente con gota deben considerarse independientemente varios aspectos: 1) la gota es una enfermedad reversible debida al depósito de cristales de urato monosódico; estos cristales se disuelven y desaparecen cuando la uricemia se normaliza. El objetivo principal del tratamiento de la gota es eliminar los cristales, sin los cuales desaparece la posibilidad de sufrir inflamación articular. El tiempo requerido para disolver los cristales es mayor en pacientes con gota de más duración. Hasta que los cristales se hayan disuelto el tratamiento también debe incluir: 2) tratamiento de la inflamación asociada a la presencia de cristales, 3) profilaxis para evitar ataques de gota en articulaciones en las que todavía quedan cristales y 4) finalmente las entidades asociadas a gota - como es el síndrome metabólico - deben ser reconocidas y tratadas.

Eliminación de los cristales de urato monosódico

La reducción de la uricemia por debajo de su concentración de saturación tiene por objeto disolver los cristales de urato depositados en el organismo hasta su completa eliminación, lo que requiere una reducción prolongada de la uricemia para eliminar los cristales de las articulaciones y disolver los tofos, si los hay. En pacientes con gota de corta evolución, los cristales pueden desaparecer del líquido sinovial tras 6 meses a un año de control eficaz de la uricemia. Cuando la enfermedad es de mayor duración -y la cantidad de cristales mayor - el tiempo requerido puede ser de dos o tres años. Como los ataques de gota tienen relación con la presencia intraarticular de cristales de urato monosódico y no con el nivel sérico de ácido úrico, los pacientes pueden padecer ataques de gota mientras presenten cristales en el interior de sus articulaciones, con independencia del nivel sérico de ácido úrico. Por otro lado, la reducción rápida de la uricemia suele provocar, por mecanismos no definidos, ataques de gota en estos pacientes. Por ello siempre se asocia, al menos al comienzo, un tratamiento profiláctico de estos ataques a cualquier terapéutica hipouricemiante.

Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico o aumento del aclaramiento renal del ácido úrico. El papel de la dieta se describe al final de este capítulo.

a) Alopurinol

El alopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico formado, ya que este fármaco es un substrato de la enzima xantinaoxidasa, que lo transforma en oxipurinol; de esta forma, parte de la xantinaoxidasa se desvía de su función natural (el paso de hipoxantina a xantina y el de ésta a ácido úrico), con lo que la cantidad de hipoxantina y xantina finalmente oxidadas a ácido úrico disminuye (aumenta la excreción urinaria de xantina e hipoxantina, aunque, al ser éstas muy solubles, este aumento no crea ningún problema). El alopurinol es un fármaco casi siempre eficaz y habitualmente bien tolerado; su mayor inconveniente deriva de sus efectos secundarios; además de erupciones se han descrito necrólisis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis.

Debe elegirse el alopurinol en pacientes con gota asociada a litiasis renal, sobre todo si los cálculos son de ácido úrico, en los enfermos con excreción urinaria de ácido úrico superior a los 700 mg en 24 horas y si existe daño renal de otro tipo o gota tofácea extensa. La dosis habitual es de 300 mg/día en una sola toma, aunque si es necesario se puede incrementar la dosis hasta 600mg/día; la dosis debe reducirse en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

b) Uricosúricos

El único uricosúrico disponible en España es la benzbromarona (50-150 mg/día) que es un fármaco de uso restringido. Reduce la uricemia al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico, que está reducido en la mayoría de los pacientes con gota. A raíz de la reciente observación de casos de toxicidad hepática grave con resultado fatal, ha quedado disponible sólo para su utilización en pacientes que presenten toxicidad por alopurinol, en los refractarios a dicho fármaco por tener uricemias elevadas asociadas a moderada insuficiencia renal -en ellos el alopurinol puede resultar insuficiente- o en pacientes transplantados que requieran uso

concomitante de azatioprina, junto a la que no debe administrarse alopurinol. Su mayor problema estriba en que el aumento de excreción de ácido úrico puede ocasionar una litiasis urinaria por lo que en pacientes con historia de litiasis es prudente evitarlos o alcalinizar la orina y aumentar la ingesta de líquidos para procurar una diuresis abundante. La asociación de alopurinol - que reduce la cantidad total de ácido úrico formado - con benzbromarona suele ser eficaz en pacientes con uricemias muy elevadas y refractarias al alopurinol. Probenecid y sulfinpirazona son dos uricosúricos no disponibles en España, pero que pueden resultar útiles en pacientes concretos.

Tratamiento de la inflamación articular

La inflamación articular de la gota responde a tratamiento con los fármacos que suprimen la inflamación: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides. El tratamiento con colchicina tiene importancia histórica y ocupa un segundo lugar.

a)Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir regularmente la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos (tabla 127.1). Los inhibidores de la COX2 tienen una eficacia similar. La respuesta es tanto más rápida cuanto más precoz sea el tratamiento. Como norma general, éste debe iniciarse con las dosis máximas recomendadas del AINE elegido, tras lo cual suele observarse una mejoría clínica evidente en las primeras 24-48 h; luego se puede disminuir la dosis hasta suspender el tratamiento al cesar la inflamación. Esporádicamente, es posible que un AINE determinado no logre yugular un ataque de gota; en estos casos debe comprobarse el diagnóstico y descartar una infección articular asociada, tras lo cual se puede intentar el empleo de indometacina, que en dosis de 100 - 150 mg/día suele ser eficaz en la mayoría de las ocasiones.

El mayor inconveniente de los AINES son los efectos secundarios comunes a este grupo, lo que no es un inconveniente menor teniendo en cuenta que la gota frecuentemente afecta a personas mayores o con comorbilidades.

b) Glucocorticoides

En aquellas circunstancias en las que el uso de AINE suponga riesgo por sus efectos indeseables -coexistencia con enfermedad grave como hemorragia digestiva o con algún grado de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión, sobre todo en personas de edad avanzada- los glucocorticoides suponen una alternativa útil y segura para terminar rápidamente con el episodio inflamatorio. Pueden utilizarse diferentes preparaciones orales o parenterales (30 mg diarios de prednisona durante 3 a 5 días puede ser una alternativa). Cuando se tiene certeza diagnóstica, y no exista un proceso séptico concomitante, una alternativa útil y bien tolerada consiste en la inyección de una pequeña dosis única de suspensión cristalina de glucocorticoides (8 a 20 mg de acetónido de triamcinolona o su equivalente en otro glucocorticoide). Con ello, los ataques suelen ceder rápidamente. Fuera del contexto de la resolución de un ataque de inflamación articular, los glucocorticoides no deben utilizarse nunca en el tratamiento de la gota.

c) Colchicina

El tratamiento con colchicina tiene gran tradición, ya que la respuesta a este fármaco se consideraba antaño como una prueba diagnóstica de gota. Las dosis recomendadas suelen ser excesivas y frecuentemente resultan en efectos secundarios gastrointestinales. En personas de edad avanzada o con insuficiencia renal una dosis excesiva puede resultar en toxicidad medular. En Francia, donde la colchicina es un tratamiento habitual, se suele administrar un máximo de 3 mg/día, bajando a 2 a medida que el ataque va cediendo. La existencia de una alternativa terapéutica bien tolerada y más eficaz, así como de procedimientos diagnósticos más fiables, han llevado a este tratamiento a perder su antigua importancia.

Profilaxis de los ataques de gota

Durante las fases intercríticas, la presencia de cristales de urato mantiene en la cavidad articular una ligera inflamación subclínica y asintomática. La administración de 0,5-1 mg/día de colchicina (0,5 mg a días alternos en los que no la toleran diariamente) disminuye esa ligera inflamación con lo que es más estable y los ataques de gota dejan de ocurrir o lo hacen con menor frecuencia. La colchicina no influye en los niveles de ácido úrico ni en la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones o la formación de tofos, pero permite mantener a los pacientes libres de síntomas mientras se instauran tratamientos destinados a reducir la uricemia y disolver los cristales ya depositados. Puede obtenerse idéntico efecto con dosis pequeñas diarias de AINE (como indometacina, 25 mg/día; piroxicam, 10 mg/día, o naproxeno, 250 mg/día). La duración de la profilaxis no está bien definida pero debe ser al menos de varios meses tras en inicio de tratamiento hipouricemiante. Debe

recordarse que mientras queden cristales de urato en la cavidad articular pueden seguir ocurriendo ataques de gota.

Dieta y modificación del estilo de vida
Las dietas con restricción de purinas pueden descender el nivel de ácido úrico sérico entre 0,6 y 1,8 mg/dL (36 y 108 mmol/L) en individuos normales. Sin embargo, se necesita una dieta estricta, pobre en purinas, para conseguir descensos modestos de los niveles de uricemia. Es muy razonable recomendar una dieta destinada a reducir el peso a aquellos gotosos obesos, que frecuentemente sufren un síndrome metabólico y condiciones asociadas. En estos pacientes la restricción de calorías resulta en una mejoría del aclaramiento renal de ácido úrico con la consiguiente reducción de la uricemia, y también esta dieta resulta muy beneficiosa para otros problemas asociados al síndrome metabólico. Es aconsejable que los que ingieren cantidades elevadas de bebidas alcohólicas, sobre todo cerveza, reduzcan este hábito; en una reciente publicación se ha apreciado que el vino en cantidades moderadas no influye sobre la uricemia. Puede ser recomendable reducir la ingesta de purinas a los que habitualmente las consumen en exceso. Fuera de estas consideraciones, debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con gota requerirá tratamiento farmacológico destinado a reducir los niveles de uricemia por lo que, con excepción de quienes tengan hábitos dietéticos excesivos o condiciones asociadas que así lo recomienden, las medidas dietéticas destinadas a reducir los niveles de ácido úrico sérico tienen un papel secundario. Finalmente el diagnóstico de gota ofrece una oportunidad a veces precoz para la identificación de un síndrome metabólico y prevenir sus consecuencias.

ARTROPATÍA POR PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO

Definición
Esta enfermedad articular es consecuencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD) en estructuras intraarticulares; tras su formación, los cristales permanecen en la articulación de manera indefinida. Las manifestaciones clínicas incluyen episodios de inflamación articular habitualmente aguda pero en ocasiones persistente, y las consecuencias del daño del cartílago articular y otras estructuras intraarticulares donde los cristales se forman, dando lugar a una artropatía

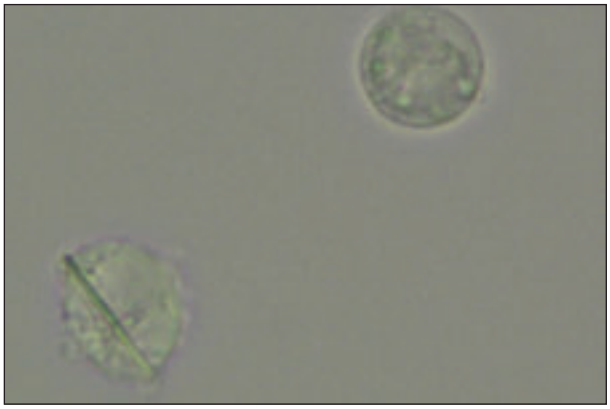

Figura 3. ***Cristal intracelular de pirofosfato cálcico dihidratado, con escasa birrefringencia al microscopio óptico de luz polarizada***

crónica con características clínicas y radiológicas similares a las de la artrosis, con la que frecuentemente se confunde. El depósito de cristales suele ser poliarticular, aunque las manifestaciones clínicas frecuentemente sean monoarticulares, y el diagnóstico definitivo depende de la identificación de los cristales de PFC en una muestra de líquido synovial (figura). La calcificación del cartílago articular demostrable radiológicamente es una clave importante para el diagnóstico. La enfermedad suele aparecer a partir de los cincuenta años y se hace mas frecuente con la edad.

Manifestaciones Clínicas
Artritis aguda
Es frecuente que la artropatía por PFCD se presente como una monoartritis aguda, también conocida como pseudogota, que afecta preferentemente a la rodilla, aunque también puede afectar a otras articulaciones tales como un tobillo, muñeca, articulación metacarpofalangiana, siendo menos comunes otras localizaciones tales como acromioclavicular o cadera; se trata, junto con la gota, de la causa más común de artritis aguda en personas de edad avanzada.

La podagra es muy infrecuente en esta artropatía, pero puede ocurrir. Ocasionalmente pueden afectarse dos o más articulaciones simultáneamente. El comienzo de la inflamación articular suele ser agudo y puede alcanzar su máxima intensidad en pocas horas. Suele ocurrir en una articulación previamente asintomática, aunque los episodios inflamatorios pueden aparecer en articulaciones con artrosis sintomática, frecuentemente también consecuencia del depósito articular de cristales de PFCD. En otros pacientes la inflamación tiene un comienzo más solapado y un curso más indolente.

El dolor articular puede ser muy intenso, la articulación estar obviamente tumefacta, y de tratarse de una articulación superficial, suele estar caliente y eritematosa; en el caso de la muñeca puede haber edema en toda la mano. En articulaciones profundas como la cadera la tumefacción no es perceptible. Cuando se trata de una articulación grande como la rodilla, o de varias articulaciones, y el volumen total de estructuras inflamadas es suficientemente grande, la inflamación puede tener reflejo sistémico en forma de fiebre, cuyo origen puede no ser inicialmente evidente en ancianos con sensación de enfermedad o confusión.

En ausencia de tratamiento la inflamación articular suele ser autolimitada pudiendo ceder en unas pocas semanas. Los pacientes suelen estar totalmente asintomáticos entre ataques, que suelen ser muy esporádicos. Como en el caso de la gota, es frecuente que los ataques de artritis ocurran en el contexto de una enfermedad intercurrente grave o de una intervención quirúrgica.

Artropatía crónica

Se da con mayor frecuencia en mujeres en la segunda mitad de la vida, y se localiza en las mismas articulaciones que los ataques agudos de inflamación. Esta artropatía resulta de la coincidencia de cambios artrósicos, consecuencia del depósito articular de los cristales de PFCD, junto con la inflamación producida por estos mismos cristales, y la sintomatología resulta de la suma de ambos procesos. Las rodillas suelen estar casi siempre afectadas. Pueden afectarse articulaciones habitualmente respetadas por la artrosis primaria, tales como las metacarpofalangianas, muñecas, hombros, acromioclaviculares, tobillos o tarsos, debiendo explorarse rutinariamente la posibilidad de artropatía por pirofosfato en las artrosis de localización atípica. De todo ello resultan molestias o dolor crónico y rigidez, habitualmente asociados a la deambulación o al uso articular, que dependiendo de la intensidad de la inflamación sobreañadida resultan variables (y además la articulación más sintomática puede ir cambiando, lo que no ocurre en artrosis primaria), a lo que puede añadirse algún ataque más o menos intenso y agudo de artritis.

En el examen físico, además de signos de inflamación articular cuando los hay, pueden apreciarse signos de artrosis, tales como hipertrofia de los márgenes articulares, desviaciones del eje articular y crépito. En algunos pacientes la afectación articular llega a ser extensa y, la inflamación, habitual, pudiendo confundirse con una poliartritis inflamatoria crónica. Algunos pacientes pueden sufrir, sobre todo en rodillas, caderas u hombros una artropatía rápidamente destructiva, pudiendo apreciarse sangre en el líquido sinovial, y también cristales de hidroxiapatita. Raras veces la artropatía por PFCD puede afectar vainas tendinosas y bursas, tales como la preaquílea u olecraniana. Excepcionalmente se describen tofos formados por cristales de PFCD.

Raras veces coexisten en el mismo paciente gota y artropatía por PFCD, pudiendo encontrase cristales de UMS y de PFCD en el líquido sinovial. El curso de la artropatía crónica suele ser benigno, pero esta enfermedad puede ser persistentemente sintomática. Los cambios artrósicos de estos pacientes pueden llegar a ser avanzados, y requerir la implantación de prótesis articulares en rodillas o caderas. Finalmente, el hallazgo casual de condrocalcinosis radiológica sin ningún síntoma asociado es común en personas de edad avanzada y no requiere ningún tratamiento.

Condiciones asociadas

De forma habitual, los pacientes con artropatía por PFCD sufren la forma esporádica de la enfermedad. Sin embargo puede encontrarse asociada a una enfermedad metabólica; también existe una forma con carácter familiar. La artropatía por PFCD se encuentra en pacientes con hiperparatiroidismo; la paratiroidectomía no altera el curso de la artropatía, ya que una vez depositados en la articulación, los cristales de PFCD persisten en ella indefinidamente.

También se asociado a hemocromatosis, donde la artropatía suele preceder a otras manifestaciones clínicas, permitiendo el diagnóstico antes de que haya ocurrido daño irreparable en otros órganos. La localización en las articulaciones metacarpofalangianas, en las que da lugar a un tipo de artrosis identificable por la disminución evidente de la interlínea articular, y con muy escasa reacción osteofitaria, es característica de esta enfermedad.

En la hipomagnesemia, la hipofosfatasia y la enfermedad de Wilson también puede encontrarse asociada la artropatía por PFCD. Otras asociaciones, como la del hipotiroidismo, no se han confirmado. En líneas generales, la presencia de artrosis afectando a articulaciones inhabituales - como muñecas o metacarpofalangianas - u ocurriendo en individuos jóvenes, sugiere que la artropatía por PFCD puede estar asociada y merece la pena realizar estudios adecuados.

Se han descrito numerosos grupos familiares afectos de alguna forma clínica de artropatía por PFCD; esencialmente ocurren dos tipos de presenta-

ción: una artropatía poliarticular y florida de comienzo precoz, sobre la tercera o cuarta década, resultante en una artropatía degenerativa que condiciona el pronóstico. Con mayor frecuencia se describen familias con artropatía más tardía, afectando fundamentalmente a la rodilla, y que clínicamente resulta similar a la forma esporádica. El patrón hereditario es variable, aunque habitualmente es autosómico dominante. En algunas familias se ha sugerido como mecanismo patogénico alteraciones en el cartílago articular con depósito subsiguiente de cristales; en otras familias se han hallado anomalías en el metabolismo del pirofosfato inorgánico resultantes en el depósito articular de los cristales.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo de los cristales de PFCD en el líquido sinovial obtenido de articulaciones afectas. La presencia de condrocalcinosis radiológica en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles se ha utilizado también como prueba diagnóstica.

El líquido sinovial obtenido de articulaciones inflamadas es de naturaleza claramente inflamatoria, como lo evidencia su aspecto turbio debido a una celularidad elevada. El porcentaje de leucocitos PMN es también elevado. Los cristales de PFCD son romboidales o paralelelipédicos. El microscopio provisto de filtros polarizadores y compensador rojo de primer orden muestra que son débilmente birrefringentes, y que su elongación es positiva, lo que ayuda a distinguirlos de los de urato monosódico, característicos de la gota. Sin embargo, la mayoría de los cristales no muestran birrefringencia y se detectan mejor con un microscopio ordinario. Los cristales también se hallan regularmente en el líquido sinovial de articulaciones asintomáticas, o no inflamadas pero con cambios artrósicos, permitiendo un diagnóstico preciso en cualquier momento.

La presencia de condrocalcinosis radiológica se debe al depósito de cristales de PFCD en estructuras articulares, ya sea en estructuras fibrocartilaginosas - tales como los meniscos de la rodilla, la sínfisis púbica o el ligamento triangular del carpo - o en el propio cartílago articular. Pueden verse ocasionalmente calcificaciones por PFCD en la propia cápsula articular o en estructuras tendinosas. La coexistencia de un cuadro clínico compatible con artropatía por PFCD y condrocalcinosis radiológica sugiere que el cuadro clínico se debe a esta artropatía. Para investigar condrocalcinosis radiológica las radiografías deben ser de la mejor calidad posible. Además, debe tenerse en cuenta que 1) la condrocalcinosis puede deberse a otro tipo de cristal - como es la hidroxiapatita -; 2) cuando la artropatía por PFCD se asocia a artrosis, no es infrecuente que al haberse erosionado el cartílago articular, la condrocalcinosis radiológica no sea aparente, y pase desapercibida la verdadera naturaleza del proceso; 3) en ocasiones la magnitud del depósito de PFCD es insuficiente para producir una imagen radiológica identificable, y 4) articulaciones con condrocalcinosis pueden verse afectas por otros procesos, como son las infecciones. Por todo ello debe analizarse rutinariamente el líquido sinovial en busca de cristales en los pacientes en los que se sospecha artropatía por PFCD.

La inflamación articular por PFCD cuando es suficientemente intensa, suele acompañarse de una reacción de fase aguda, con elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, así como de leucocitosis.

Tratamiento

Inflamación articular

Al igual que ocurre con los episodios de inflamación aguda en la gota, dejados a su evolución espontánea, los ataques agudos de artropatía por PFCD acaban por extinguirse tras varias semanas. La inflamación articular asociada a cristales de PFCD se maneja de manera similar a los ataques de gota; la administración de diferentes antiinflamatorios no esteroideos suele producir una rápida respuesta con mejoría apreciable en 24 o como mucho 48 horas. Para obtener una mayor eficacia deben administrarse a las máximas dosis recomendadas, si se trata de un ataque doloroso. No existen estudios que hayan comparado formalmente los diferentes fármacos. Si por las características del paciente, los antiinflamatorios no esteroideos resultan poco deseables por sus efectos secundarios, la administración de un curso corto de corticoides (como 30 mg. de prednisona al día durante dos o tres días, seguida de una pauta muy rápidamente decreciente) suele ofrecer una respuesta rápida.

Profilaxis de nuevos episodios

En la gran mayoría de los pacientes los episodios inflamatorios son esporádicos, y no es sensato tratarlos en las fases intercríticas. Algunos pacientes sin embargo tienen episodios bastante repetidos que se suelen evitar con dosis pequeñas y regulares de antiinflamatorios - como 250 a 500 mg. de naproxeno diarios -. No existen estudios formales sobre la utilización de la colchicina (0,5 ó 1 mg. diario) en este contexto, pero puede intentarse como alternativa.

Artropatía por PFCD asociada a artrosis
La mayoría de los pacientes de este grupo sufren esencialmente manifestaciones atribuibles a la artrosis sin inflamación articular asociada, y solamente requieren tratamiento sintomático para este problema. Sólo aquellos en los que se superpone inflamación articular requieren tratamiento antiinflamatorio durante los episodios de inflamación, o profiláctico cuando las crisis sean mantenidas o repetitivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mikkelsen WN, Dodge HJ, Valkenburg H, Himes S. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Am J Med 1965; 39: 242-251.
2. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. Am J Med 1967; 42: 27-37.
3. Campion EW, Glyn RJ, De Labry LO. Asymptomatic Hyperuricemia. Am J Med 1987; 82: 421-426.
4. Feller J, Fox IH. Ethanol induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. N Eng J Med 1982; 307: 1598-1602.
5. Yu T-F. Diversity of clinical features in gouty arthritis. Semin Arthritis Rheum 1984; 13: 360-368.
6. Lally EV, Ho G, Kaplan RS. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. Arch Intern Med 1986;146: 2221-2225.
7. Hadler NM, Frank WA, Bress NM, Robinson DR. Acute polyarticular gout. Am J Med 1974; 56:715-719.
8. Pascual E. The diagnosis of gout and CPPD crystal arthropathy. Br J Rheumatol 1996; 35: 306-308.

Artritis Infecciosas

J.A. González Ferrández, J.R. Noguera Pons, J.V. Tovar Beltrán, F.J. Navarro Blasco.
Unidad de Reumatología. Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

La artritis infecciosa es una reacción inflamatoria secundaria a la invasión directa de la articulación por microorganismos patógenos que origina dolor, inflamación y limitación de la movilidad articular. Las bacterias, hongos, parásitos y virus pueden ser responsables de dicha invasión articular. Aunque en los últimos años la incidencia de la artritis infecciosa está en descenso, continúa siendo un problema médico con una morbilidad y mortalidad importantes[1,2].

ARTRITIS BACTERIANAS

Las bacterias son el grupo de microorganismos más importante como causantes de infección del aparato locomotor, pudiendo dar lugar no sólo a artritis sépticas sino también a infecciones de partes blandas, osteomielitis y artritis reactivas.

EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos 15-20 años del siglo XX la incidencia de la artritis bacteriana aumentó, en parte por el envejecimiento de la población y por el aumento de los procedimientos de cirugía ortopédica, pero sobre todo en relación con el incremento en el número de pacientes con infección VIH, cuya inmunodepresión severa facilitaba la aparición de nuevos casos de infección articular. Por el contrario, en los últimos años esta incidencia parece en descenso gracias precisamente a los avances en las terapias antirretrovirales desarrolladas para este tipo de pacientes. En nuestro hospital, que da cobertura sanitaria a cerca de 300.000 habitantes, los ingresos por artritis séptica se han estabilizado en una cifra de 10-15 por año. Estos datos concuerdan con la incidencia comunicada por otros autores de 3-6 pacientes por cada 100.000 personas/año[3].

La artritis bacteriana se presenta en todas las edades. Clásicamente se ha descrito una mayor prevalencia en pacientes menores de 2 años y en ancianos con más de 70 años[4]. Sin embargo, los datos de nuestro hospital referidos al período 1993-2003 muestran una media de edad de 43 años. A ello contribuye sin duda el hecho de que 14 de los 97 casos de artritis séptica afectaron a pacientes con infección VIH, todos ellos menores de 45 años. Otros grupos de población con riesgo aumentado de sufrir una artritis piógena son los pacientes con artritis reumatoide, los receptores de trasplantes y los sometidos a artroplastia de rodilla o cadera[3].

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los gérmenes pueden alcanzar las estructuras articulares desde varias localizaciones, por ello es necesario buscar siempre una puerta de entrada. La colonización articular de un germen se produce habitualmente por vía hematógena (por bacteriemias o septicemias intermitentes desde un foco séptico a distancia). Otras vías de diseminación menos habituales son la inoculación directa en los casos de traumatismo abierto o punción y la extensión desde una fuente de infección contígua, como a partir de una osteomielitis o de un foco supurativo en los tejidos blandos de la vecindad.

Las bacterias más frecuentemente responsables de artritis piógena son los cocos Gram positivos (60-80% de todos los casos). El Staphylococcus aureus es el agente causal más habitual en nuestro medio. El Staphylococcus epidermidis es un germen común en las infecciones sobre prótesis articulares[5]. Prácticamente cualquier bacteria patógena puede producir una artritis séptica (tabla 1)[6].

Además, datos procedentes de estudios epidemiológicos previos permiten clasificar la etiología de las infecciones articulares, según su frecuencia por edades y circunstancias o factores de riesgo asociados[4], lo cuál es útil en la elección de la antibioterapia empírica inicial (tabla 2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis infecciosa suele producir manifestaciones locales y sistémicas. En las artritis piógenas es habitual encontrar las manifestaciones clásicas de la artritis (calor, rubor, impotencia funcional y tumefacción) cuando se afectan articulaciones periféricas. Alguno de estos signos puede faltar en el caso de articulaciones más profundas como la

cadera. El dolor suele ser intenso incluso con el reposo absoluto. Los pacientes con artritis sépticas más sintomáticas tienden a inmovilizar las articulaciones afectadas en posición de mínima tensión articular; así, la rodilla, la cadera y el codo se mantienen en flexión.

A los síntomas propiamente articulares se unirán las manifestaciones sistémicas como la fiebre y la afectación del estado general. Estos síntomas sistémicos son más acusados en los niños que en la población adulta. El tipo de germen causal también influye en la clínica, de forma que las infecciones por gérmenes de crecimiento lento (como los hongos o las micobacterias) pueden producir un cuadro clínico menos florido.

Las condiciones del paciente deben ser tenidas en cuenta, ya que muchas veces distorsionan o encubren la clínica de presentación de la artritis séptica. Así, los diabéticos, los pacientes en tratamiento con corticoides, los inmunodeprimidos y los neonatos son poblaciones que presentan cuadros de enmascaramiento de la infección, lo que puede llevar a un retraso en el diagnóstico.

Generalmente la artritis bacteriana es monoarticular, siendo las articulaciones más frecuentemente afectadas, por orden de frecuencia, la rodilla, cadera, muñeca, tobillo, codo y hombro. Las formas oligo o poliarticulares constituyen menos del 20% de los casos y suelen aparecer en pacientes con algún tipo de inmunodepresión, como los que padecen artritis reumatoide, diabetes mellitus, hepatopatías crónicas, insuficiencia renal o tratamientos con corticoides o inmunosupresores[7].

Hay infecciones del aparato locomotor con ciertas peculiaridades como las que ocurren en portadores de prótesis articulares, generalmente producidas por S. aureus o S. epidermidis. Estas pueden ser precoces, manifestándose antes del año desde el implante (contaminación durante el acto quirúrgico) o tardías, debidas a la facilidad de adherencia de las bacterias a materiales extraños (se producen por vía hematógena).

Hace unos años cuando la adicción a drogas por vía parenteral y el SIDA brotaban espectacularmente se observaron en esta población con cierta frecuencia infecciones que afectaban a los fibrocartílagos (costillas, sacroilíacas y sínfisis púbica), a menudo polimicrobianas (Staphylococcus, anaerobios, cándida). Actualmente han remitido y son raras.

Tabla 1: ***Gérmenes implicados en la artritis bacteriana***

Cocos gram-positivos
a)Staphylococcus spp.
- S. aureus
- S. epidermidis

b)Streptococcus spp.
c)Enterococcus spp.
Cocos gram-negativos
a)Neisseria meningitidis
b)Neisseria gonorrhoae
Bacilos gram-negativos
a)Enterobacterias
- E. Coli
- Pasteurella spp.
- Proteus spp.
- Serratia spp.
- Klebsiella spp.
- Yersinia spp.
- Salmonella spp.
- Enterobacter spp.

b)Pseudomona spp.
c)Haemophilus influenzae
d)Brucella spp.
Bacilos gram-positivos
Anaerobios
Micobacterias
Espiroquetas
Otros gérmenes
a)Chlamydias
b)Mycoplasma
c)Rickettsias

Artritis gonocócica

La artritis gonocócica suele afectar a jóvenes sexualmente activos. Pese a su baja incidencia en España, debemos considerar su diagnóstico ante adultos jóvenes sanos, con un episodio agudo de monoartritis, acompañado de lesiones cutáneas evanescentes y artralgias migratorias previas, o ante pacientes con antecedentes de una exposición sexual de riesgo. La infección primaria ocurre una o dos semanas antes de la clínica articular, por lo que se deben recabar antecedentes de uretritis o secreción uretral, disuria, proctitis, tenesmo, dolor anal o faringitis. En mujeres, la infección primaria en forma de cervicitis suele ser asintomática. Escasos días tras la infección, en el contexto de una bacteriemia, pueden aparecer poliartralgias migratorias acompañadas de fiebre, tenosinovitis y pequeñas pústulas cutáneas (figura 1) que desaparecen a los tres o cuatro días. Las poliartralgias y las lesiones cutáneas pueden recurrir durante los meses siguientes, en las mujeres, en relación con la menstruación.

Tabla 2: ***Etiología más frecuente de artritis bacteriana según edad y circunstancias asociadas***

Neonatos
- S. aureus
- Enterobacterias
- Estreptococo grupo Beta

Niños
- S. aureus (35%)
- H. influenzae (15%)
- Estreptococo spp (10%)
- Enterobacterias (6%)

Adultos sin contactos sexuales fuera de la pareja
- S. aureus (40%)
- Enterobacterias (25%)
- Estreptococo grupo A (25%)

Adultos con promiscuidad sexual
- Gonococo

Inoculación directa (punción, cirugía, prótesis)
- S. epidermidis (40%)
- S. aureus (20%)

Adictos a drogas por vía parenteral
- S. aureus
- Pseudomonas

Mordedura humana
- Eikenella corrodens, flora oral

Mordedura por perro o gato
- Pasteurella multocida
- Anaerobios

Figura 1. ***Pústula cutánea en paciente con artritis gonocócica. Cortesía del fondo de imagen de la SER (Autor: Dr. J. Tovar)***

Artritis meningocócica

La artritis por Neisseria meningitidis aparece entre el 2% y el 40% de los pacientes con enfermedad meningocócica. Cuando se desarrolla en los primeros días de la enfermedad suele ser por invasión directa de la articulación, mientras que cuando aparece de manera más tardía se produce generalmente por depósito de inmunocomplejos. Las manifestaciones sistémicas son predominantes, con fiebre elevada y rash maculopapular, precedidos por una infección de vías respiratorias altas.

Artritis tuberculosa

La infección articular periférica tuberculosa es una artritis subaguda o crónica, que cursa con dolor y tumefacción articular, casi siempre en una sola articulación de carga. Es rara la aparición de fiebre y las manifestaciones sistémicas de infección, así como el eritema y el calor local. En los países industrializados la tuberculosis ósea suele ser consecuencia de una reactivación tardía de la infección y los pacientes no suelen presentar evidencia clínica de tuberculosis pulmonar activa[8]. Pese a ser una reactivación, la prueba de la tuberculina puede ser negativa. La forma más frecuente de tuberculosis osteoarticular es la espondilitis, que se localiza fundamentalmente en el segmento torácico bajo y en la unión tóraco-lumbar. Clínicamente, produce dolor localizado y, en menos del 40% de los casos, hay febrícula y síntomas constitucionales inespecíficos. Las manifestaciones neurológicas por compresión son más habituales que en la espondilitis brucelar.

Las micobacterias atípicas, ocasionalmente, son responsables de monoartritis crónicas, siendo típica la afectación de carpos y manos con tenosinovitis de flexores.

Artritis brucelar

La incidencia de artritis brucelar ha disminuido en los últimos años a pesar de que la brucelosis sigue siendo endémica en la cuenca mediterránea. Los pacientes con artritis secundaria a Brucella pueden recordar un contacto previo con animales o con sus productos lácteos no pasteurizados, pero su ausencia no excluye la infección. En la brucelosis, más de la mitad de los pacientes refieren artralgias y la complicación localizada más frecuente es la infección articular (21%-86% de los casos). La artritis periférica suele presentarse como una monoartritis durante la fase aguda de la enfermedad y se acompaña de fiebre y otros síntomas sistémicos. Es más común en niños y en adultos jóvenes y tiene predilección por articulaciones grandes de los miembros inferiores (sobre todo rodillas y caderas). La sinovitis habitualmente no es tan

intensa como la provocada por gérmenes piógenos, aunque puede ser muy aguda; tampoco suele aparecer eritema ni aumento local de la temperatura. La espondilitis es la localización articular más frecuente; tiende a aparecer en grupos de mayor edad que la artritis periférica y con una evolución más prolongada de la enfermedad. La localización más habitual es la columna lumbar, seguida de la dorsal y la cervical. La clínica suele ser insidiosa, con dolor leve a moderado que no cede en reposo y fiebre escasa. A veces se puede localizar un absceso paravertebral, que en ocasiones provoca cuadros de compresión medular y/o radicular. La sacroilitis es unilateral y muy sintomática. Suele impedir la deambulación y tanto los movimientos de la pierna, como las maniobras de movilización de la cadera o el signo de Lassègue son muy dolorosos, dificultando el diagnóstico diferencial. El dolor irradia desde el glúteo hacia la parte posterior de la pierna, pudiendo inducir a un diagnóstico incorrecto de ciática. Percutir suavemente en el talón, mientras el paciente permanece en decúbito con la pierna extendida, ayuda a localizar el dolor en la articulación sacroilíaca afecta[9].

Enfermedad de Lyme

Otro tipo de artritis séptica (o pseudoséptica) particular es la de la enfermedad de Lyme, que se produce tras la picadura por la garrapata Ixodes ricinus y la inoculación cutánea de una espiroqueta, la Borrelia burgdorferi. En esta infección hay un primer estadío de eritema migratorio, seguido de la aparición de una pápula roja en el lugar de la inoculación (principalmente en axilas, ingles y muslos), asociado a síntomas generales inespecíficos, lo que puede hacerla pasar inadvertida. Posteriormente, semanas o meses después, aparecen manifestaciones cardíacas o neurológicas y, finalmente, después de meses o años, aparece la artritis, generalmente monoarticular, intermitente y con tendencia a la cronicidad. La mayoría de las veces se localiza en la rodilla.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de una artritis séptica es obligado dirigir el estudio inicial hacia la obtención de muestras de líquido sinovial y de aquellos fluidos biológicos que nos permitan confirmar o descartar la infección. Una vez obtenidas estas muestras y, mientras no tengamos un diagnóstico preciso, se instaurará una terapia antibiótica de cobertura amplia.

Artrocentesis y análisis del líquido sinovial

La artrocentesis y el análisis del líquido sinovial son fundamentales para la orientación diagnóstica inicial de las monoartritis. Todas las características del líquido sinovial son importantes: aspecto, viscosidad, número y diferenciación celular, niveles de glucosa y proteínas, así como la presencia de microcristales. Se ha establecido de manera arbitraria en 50.000 leucocitos/mm^3 el límite ente los líquidos inflamatorios y los sépticos[10]. Sin embargo, es frecuente encontrar celularidades por encima de esa cifra en artropatías inflamatorias no infecciosas, sobre todo en el caso de articulaciones pequeñas. De la misma forma podemos encontrar artritis infecciosas con celularidad por debajo de 50.000/mm^3, como la tuberculosa, la brucelar o la artritis fúngica, de modo que el recuento celular es tan sólo un dato de valor relativo a la hora de establecer el diagnóstico. Algo similar sucede con la diferenciación celular: en la artritis infecciosa es habitual que los leucocitos PMN superen el 90% en el recuento, pero porcentajes menores no descartan el origen infeccioso. Los niveles de glucosa en el líquido de articulaciones infectadas suelen ser bajos por el elevado consumo celular, habitualmente por debajo de 40 mg/dl o menos de la mitad de la glucosa plasmática. Es importante tener en cuenta este último dato en los pacientes diabéticos. La determinación de la adenosin deaminasa y las proteínas en el líquido sinovial tiene menos relevancia. Aunque la coexistencia de artritis bacteriana y artritis microcristalina es infrecuente, la presencia de cristales en el líquido no descarta la infección[11].

Cultivo de muestras biológicas

Ante la sospecha de artritis séptica el esfuerzo diagnóstico inicial debe encaminarse a la obtención de muestras biológicas que permitan un diagnóstico etiológico. En articulaciones periféricas la punción articular y/o lavado articular con suero fisiológico debe ser una técnica de urgencia, practicándose tinción y cultivo. La remisión de una muestra para cultivo es esencial, de manera que si el volumen de líquido sinovial obtenido es escaso, debe utilizarse todo para el estudio microbiológico, obviando otros análisis menos importantes. El líquido debe transportarse inmediatamente al laboratorio de microbiología dónde se mantendrá en estufa hasta su procesamiento. Además de enviar la muestra en un tubo estéril seco, es recomendable introducir 5-10 cm^3 del

líquido sinovial en un frasco de hemocultivo, lo que garantiza el cultivo de volúmenes elevados de muestras y la dilución de la actividad bactericida propia del líquido[4]. Además de la obtención de material de localización osteoarticular, interesa también obtener cultivos de sangre y orina. Aunque la rentabilidad de éstos es menor, su resultado es determinante para el diagnóstico y la elección del tratamiento, en los casos de cultivo de líquido sinovial negativo.

Si la articulación es accesible se repetirán los cultivos de forma periódica o tras cada lavado articular, para confirmar la erradicación del germen. Cuando sospechemos algún germen particular debemos reseñarlo y valorar sus condiciones de cultivo. Así, el gonococo es muy lábil y debe ser transportado en frascos de hemocultivo y guardado en estufa hasta la siembra (en medio especial de Thayer Martin). En este caso también será muy útil el cultivo de muestras obtenidas de las pústulas cutáneas si las hubiere. Si se presume la infección por un germen anaerobio (por ejemplo en pacientes inmunodeprimidos) igualmente hay que advertirlo. Ante la sospecha de artritis tuberculosa, brucelar o fúngica es imprescindible reseñarlo en la petición para que los líquidos se cultiven en medios apropiados. Estas infecciones por gérmenes de crecimiento lento pueden ser negativas inicialmente, por ello no debe descartarse la realización de una biopsia con aguja para estudio anatomopatológico y cultivos de la membrana sinovial. En ocasiones, la detección de antígenos bacterianos en líquido sinovial puede ser de ayuda diagnóstica, técnica disponible en la actualidad en el caso de algunos microorganismos (neumococos, meningococos, haemophilus). Finalmente, otros métodos microbiológicos se usarán como apoyo, en casos de cultivos negativos: prueba de Mantoux, serología de Brucella y Borrelia, etc.

Los métodos convencionales para el diagnóstico microbiológico de las infecciones del aparato locomotor tienen ciertas limitaciones. La tinción de Gram es la única técnica que puede aportar un diagnóstico rápido, pero tiene una sensibilidad muy baja. Los cultivos necesitan al menos 2-3 días para el aislamiento del germen responsable, las contaminaciones son frecuentes y en no pocos casos son negativos a pesar del empleo de métodos diagnósticos correctos. Por ello, en los últimos años se ha destacado el papel que pueden tener los métodos moleculares basados en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) aplicados directamente al análisis de líquidos sinoviales[12].

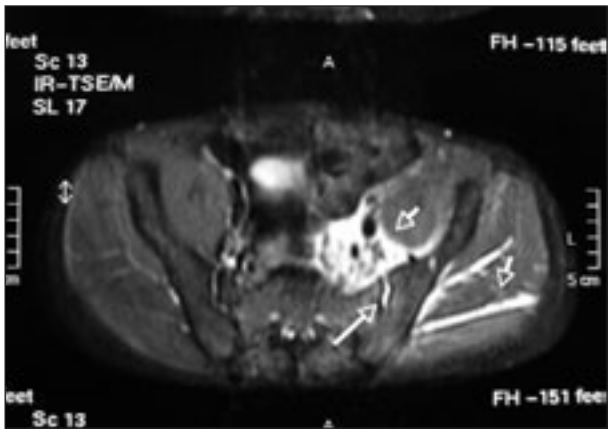

Figura 2. ***Sacroilitis izquierda por S. aureus (flecha larga) con extensión del edema a musculatura adyacente (flechas cortas). Imagen RNM en T2***

Figura 3. ***Hipercaptación gammagráfica con Tc99 en paciente con sacroilitis séptica por S. aureus (visión posterior)***

Estudios de laboratorio

Otros estudios de laboratorio son de poca ayuda en el diagnóstico, siendo lo habitual encontrar leucocitosis periférica y elevación de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva).

Estudios radiológicos y de imagen

Las alteraciones radiológicas suelen aparecer de forma tardía. En las fases iniciales se limitan al aumento de los tejidos blandos circundantes y al pseudoensanchamiento de la interlínea articular debido a la tumefacción cápsulo-sinovial y al derrame. Si la infección progresa, aparecerán de forma sucesiva osteoporosis yuxtaarticular, estrechamiento de la interlínea y erosiones articulares. En casos de artritis sobre prótesis articu-

Tabla 3: ***Antibióticos de elección en la artritis bacteriana***

Microorganismo	1ª elección	Alternativa
Staphylococcus sensibles a meticilina	Cloxacilina + rifampicina Cefalosporina 1ª generación + rifampicina	Fluorquinolonas + rifampicina Cotrimoxazol + rifampicina Vancomicina[1] + rifampicina
Staphylococcus resistente a meticilina	Vancomicina + rifampicina	Teicoplanina + rifampicina
Streptococcus β-hemolítico	Penicilina IV + clindamicina	Macrólidos
H. influenzae	Amoxicilina + ácido clavulánico	Fluorquinolonas
Enterobacterias	Amoxicilina + ácido clavulánico Piperacilina + aminoglucósido Meropenem + aminoglucósido	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima + aminoglucósido Piperacilina + aminoglucósido Meropenem + aminoglucósido	Ciprofloxacino + aminoglucósido

(1) sólo en alérgicos a penicilina

lares, la reacción perióstica y las lesiones líticas progresivas deben hacer sospechar la infección. Uno de los primeros hallazgos en estos casos es la extensión de radiolucencia entre el cemento de la prótesis y el hueso.

En determinadas ocasiones habrá que recurrir a otros métodos de exploración radiológica. La tomografía axial computarizada es muy útil en las infecciones que afectan a articulaciones fibrocartilaginosas (como la sínfisis del pubis, las sacroilíacas o las esternoclaviculares) y en los casos de osteomielitis asociada. La resonancia magnética tiene su especial indicación en la localización de abscesos y en la valoración de infecciones localizadas en el esqueleto axial (figura 2). La ecografía es una técnica que está adquiriendo una importancia creciente en muchas unidades de reumatología, y que es igualmente eficaz ante la sospecha de abscesos y, sobre todo, para guiar las punciones de articulaciones menos accesibles. Finalmente, la gammagrafía ósea con Tc-99 es una técnica poco específica pero más precoz que la radiología simple en la detección de inflamación articular (figura 3). La gammagrafía con Ga-67 o con leucocitos marcados es más específica que la anterior, aunque tampoco es patognomónica[13].

TRATAMIENTO

Tratamiento antibiótico

La artritis séptica es una urgencia médica. En los pacientes con sospecha de artritis bacteriana el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse tan pronto como se hayan obtenido las muestras para cultivo. La elección del antibiótico dependerá de la edad y las condiciones asociadas del paciente (véase la tabla 2), así como del resultado de la tinción de Gram y otras técnicas diagnósticas de aplicación inmediata, si las hubiere. Los antibióticos de elección recomendados en la artritis bacteriana se resumen en la tabla 3[4].

Tabla 4: ***Dosis de antibióticos usados en la artritis bacteriana (adultos)***

Cloxacilina	2 gr/6-8 hs vía IV
Rifampicina	600 mg/24 hs v.o.
Cefazolina (1ª gen)	1 gr/8 hs vía IV
Ceftriaxona (3ª gen)	2 gr/24 hs vía IV
Cefotaxima (3ª gen)	2 gr/6 hs vía IV
Vancomicina	1 gr/12 hs vía IV
Ciprofloxacino	400 mg/12 hs vía IV 500-750 mg/12 hs v.o.
Gentamicina	80 mg/8 hs vía IV
Tobramicina	100 mgr/12 hs IV
Amoxicilina + ác. clavulánico (en dosis de amoxicilina)	1 gr/8 hs vía IV 875 mg/8 hs v.o.

Clásicamente se ha preferido la vía parenteral intravenosa para el tratamiento antibiótico de las artritis sépticas. La gran eficacia y biodisponibilidad oral de los nuevos antibióticos ha permitido cambiar dicha recomendación, de manera que no hay inconveniente en sustituir precozmente los antibióticos intravenosos por las pautas orales, o bien decantarse por esta vía ya desde el inicio. En cualquier caso la decisión final dependerá del germen en cuestión y de los resultados del antibiograma.

En la tabla 4 se resume la dosificación habitual de los antibióticos más comúnmente usados en el tratamiento de las artritis bacterianas.

La duración del tratamiento antibiótico será variable, atendiendo al germen responsable, la evolución y las características especiales del paciente[14]. Para la artritis estafilocócica, que es la más frecuente, el tratamiento suele prolongarse durante un período de 4 a 6 semanas. En nuestra experiencia parece razonable recomendar 10 a 14 días de tratamiento intravenoso con cloxacilina + gentamicina (en los casos sensibles a meticilina), seguidos de una pauta oral de ciprofloxacino + rifampicina, hasta completar 4-6 semanas. El tratamiento debe prolongarse en los pacientes inmunodeprimidos y en enfermos con material protésico no removible quirúrgicamente (en este último caso quizás durante un año o incluso de forma indefinida).

En el caso de la artritis gonocócica suele bastar con una semana de tratamiento.

El tratamiento de la artritis brucelar no difiere del tratamiento de la brucelosis no complicada. La combinación de doxiciclina (200 mg/día) + rifampicina (900 mg/día) administradas durante 45 días es el tratamiento de elección en la artritis periférica. En la espondilitis brucelar, doxiciclina 200 mg/día (45 días) + estreptomicina 1 g/día (15 días) parece una alternativa más eficaz[15].

Para el tratamiento de la tuberculosis osteoarticular se recomienda el uso combinado de rifampicina, isoniacida y piracinamida durante dos meses, seguido de otros cuatro meses de isoniacida y rifampicina. La duración del tratamiento se prolongará hasta los 9-12 meses en los casos de espondilitis.

Finalmente, en la enfermedad de Lyme se recomienda el tratamiento oral con tetraciclinas o amoxicilina durante 3-4 semanas en estadíos tempranos, y el tratamiento intravenoso con cefalosporinas de tercera generación (también 3-4 semanas), en los casos de enfermedad tardía[16].

Drenaje del líquido sinovial

Como medida complementaria al tratamiento antibiótico cabe destacar la aspiración diaria de la articulación, acompañada si es preciso de lavado articular. El análisis periódico del líquido aspirado y su cultivo permitirá verificar la evolución satisfactoria del proceso. En casos concretos habrá que recurrir al drenaje quirúrgico mediante artroscopia o artrotomía abierta. La inmovilización articular no está indicada para evitar contracturas, debiendo mantener la articulación afecta en posición funcional. Los ejercicios isométricos se recomendarán para minimizar la atrofia muscular. En cuanto el dolor del paciente lo permita se empezará con un programa de rehabilitación que incluya movilizaciones pasivas y activas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la artritis bacteriana depende de factores tales como la edad y el estado inmunitario del paciente, la virulencia del germen causal y el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico. En general, el pronóstico es peor en neonatos y en ancianos, en pacientes con enfermedad polimicrobiana[7] o poliarticular y en infecciones sobre material protésico. La tasa de secuelas es alta, con más de un 25% en niños (principalmente en forma de limitación articular y acortamiento de la extremidad) y hasta un 50% en adultos (dolor crónico o limitación de la movilidad). La tasa de mortalidad continúa siendo importante (alrededor de un 10%) a pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento antibiótico de los últimos años[2].

INFECCIONES DE PARTES BLANDAS DEL APARATO LOCOMOTOR

Las bolsas serosas, los músculos y las vainas tendinosas pueden ser colonizadas por microorganismos en el curso de problemas infecciosos generalizados, por extensión de una artritis o bien como proceso infeccioso primario.

BURSITIS

La mayoría de las bursitis sépticas ocurren en las bursas más superficiales (olecraniana, prepatelar e infrapatelar) y, frecuentemente, los pacientes refieren como antecedente un traumatismo local, agudo o repetitivo. En el 80-90% de los casos el germen causante es el S. aureus[17]. Desde el punto de vista clínico predominan los signos inflamatorios locales, siendo los síntomas generales poco relevantes. Las bursitis localizadas en áreas yuxtaarticulares pueden confundirse con una artritis séptica. En las bursitis, el movimiento articular se conserva, aunque puede ser doloroso en sus grados extremos, y el punto más doloroso correspon-

de al centro de la bursa y no a la interlínea articular. La bursa más frecuentemente afectada en el adulto es la olecraniana, seguida de la prepatelar. El resto de bolsas serosas, la mayoría de ellas profundas, se ven afectadas raramente de forma primaria, aunque las bursas subacromial, trocantérea y la del psoas-ilíaco se pueden infectar por contigüidad a partir de una infección articular. Existen también infecciones crónicas de las bursas que cursan con tumefacción persistente, sin fluctuación y con escaso dolor, ocasionadas por microorganismos de baja virulencia, principalmente, micobacterias y hongos.

El diagnóstico de la bursitis séptica se basa en la obtención de líquido mediante punción y aspiración para su cultivo. Son estructuras fácilmente accesibles, por lo que la punción suele ser sencilla. La ecografía puede demostrar la presencia de derrame y, en caso de duda, puede delimitar las colecciones líquidas y la mejor zona para realizar la punción. El pronóstico de este tipo de infecciones es excelente, y suele bastar para su erradicación un curso oral de cloxacilina (2-4 gr/día) durante 10-15 días.

TENDOVAGINITIS

Las tenosinovitis infecciosas agudas se caracterizan por tumefacción a lo largo de la vaina tendinosa, con aparición de dolor que aumenta con los movimientos del tendón afectado. La más frecuente es la tenosinovitis de los tendones flexores de la mano, producida por Staphylococcus aureus o por Streptococcus Pyogenes (habitualmente tras traumatismo o punción). Ante una tenosinovitis que afecta a múltiples tendones simultáneamente, debemos sospechar infección diseminada por Neisseria gonorrhoeae, especialmente si se asocia a artritis, uretritis o lesiones cutáneas. Los tendones afectados suelen ser superficiales y por tanto, accesibles a la ecografía y a la punción para analizar y cultivar el líquido sinovial.

Las tenosinovitis crónicas están causadas por micobacterias u hongos. Su curso es más indolente y suelen producir dolor moderado y tumefacción local, pero con escasos signos inflamatorios. Suelen exigir drenaje quirúrgico, además del tratamiento antibiótico específico. La tenosinovitis tuberculosa suele deberse a diseminación hematógena[18]. En el caso de las micobacterias atípicas, la infección se produce tras inoculación directa en personas en contacto con animales infectados.

PIOMIOSITIS

La infección del tejido muscular es muy poco frecuente en nuestro medio, salvo en los casos de traumatismos abiertos de evolución tórpida. Se necesita un alto índice de sospecha para no confundir el cuadro con una celulitis. Puede afectar a cualquier músculo, aunque predomina en los glúteos y en la musculatura de las piernas. Las primeras manifestaciones son locales, con aparición de dolor o calambre, sobre los que, progresivamente, aparecen calor y enrojecimiento, con aparición de manifestaciones generales sólo en las fases avanzadas. Una vez más el S. aureus es el microorganismo causal más frecuentemente aislado. La ecografía o la resonancia magnética pueden demostrar un músculo edematoso, con o sin colecciones líquidas en su interior y permiten guiar la punción para obtener muestras para cultivo o para drenar los abscesos. El tratamiento antibiótico suele ser insuficiente en la mayoría de los casos, requiriendo drenaje quirúrgico.

ARTRITIS POR VIRUS

Los virus son microorganismos con un crecimiento intracelular obligado, que producen infecciones en los humanos, acompañadas frecuentemente de artralgias y, en menor medida, de artritis[19]. Podemos diferenciar entre enfermedades virales que afectan las articulaciones con frecuencia y otras que lo hacen raramente (tablas 5 y 6)[19, 20]. Las artritis virales más comunes en Europa y Norteamérica son las causadas por parvovirus B19, virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), rubéola y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En cambio en África, Asia y Sudamérica predominan las infecciones por alfavirus, trasmitidas por picaduras de mosquito, que podemos ver en nuestro medio en viajeros transcontinentales o inmigrantes[21-23]

Fisiopatología

Ningún virus ha sido identificado como causante de las formas habituales de artritis crónica. Sin embargo sí que pueden provocar daño articular por diversos mecanismos[23, 24]: invasión directa de la membrana sinovial u otros tejidos de la articulación, formación de inmunocomplejos en la articulación y/o depósito de inmunocomplejos circulantes (preferentemente en la articulación y la piel).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los virus tiende a provocar una afección poliarticular simétrica, de instauración brusca,

Tabla 5: ***Enfermedades virales acompañadas de artritis frecuentemente***

VIRUS	VIRUS AISLADO EN ARTICULACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Alfavirus		
Chikungunya		Poliartritis/poliartralgia febril exantemática de inicio súbito con brotes epidémicos en África y Asia, India e Indonesia
Mayaro		Poliartritis febril epidémica en el bosque pluvioso de Sudamérica
O´nyong-nyong		Fiebre, rash y poliartritis/poliartralgia agudas incapacitantes epidémicas en África
Igbo-ora		Epidemia de fiebre, mialgia, artralgia y rash en Costa de Marfil
Ross-river (poliartritis epidémica)		Rash y poliartritis migratoria, aguda, febril, en Australia, Nueva Zelanda, Nueva Guinea e islas del Pacífico en brotes epidémicos o casos aislados.
Sindbis		Rash y artritis epidémicos en Suecia, Finlandia e islas del istmo de Karelia en Rusia
Hepatitis B		Rash urticarial y poliartritis hiperaguda de pequeñas y grandes articulaciones (manos y rodillas) precediendo a ictericia.
Hepatitis C		Poliartritis aguda semejante a la artritis reumatoide en la infección aguda; crioglobulinemia mixta esencial en la infección crónica.
Parvovirus B 19	Sí	Poliartritis/artralgia aguda simétrica durante días o semanas. El 12 % se cronifica, durante meses o años. Erupción malar típica en niños (signo de la bofetada). Ausencia de reticulocitos.
Rubéola	Sí	Exantema morbiliforme y poliartritis simétrica en mujeres y niños tras infección natural o vacunación.

sin que ésto excluya otros patrones de afección. Los síntomas articulares suelen presentarse durante los pródromos o las fases iniciales de la infección y se acompañan habitualmente de una erupción cutánea y síntomas pseudogripales. La artritis tiende a autolimitarse en pocas semanas sin dejar lesiones estructurales[21, 24].

Diagnóstico

En algunos casos podemos tener una elevada sospecha de artritis viral por los datos clínicos o epidemiológicos. No obstante, el diagnóstico definitivo habitualmente es difícil de establecer, dado que requiere confirmación por estudios serológicos (comprobar la seroconversión) o aislar el virus en el líquido sinovial o membrana sinovial de la articulación afectada[23].

Tratamiento

Debe dirigirse a controlar los síntomas y a mantener la función por lo que usaremos analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los corticoides se desaconsejan por su limitada utilidad y por la posibilidad de enmascarar la enfermedad y el diagnóstico correcto. En algunos casos (VHC y VIH) se usan antivirales para manifestaciones clínicas seleccionadas[23].

PARVOVIRUS B19

El parvovirus B19 humano pertenece a la familia Parvoviridae, subfamilia Parvovirinae, género Eritrovirus. La familia Parvoviridae está formada por virus de pequeño tamaño que contienen ADN de cadena simple. Para propagarse necesitan de la ayuda de las células diana o de otros virus. Los eritrovirus sólo afectan a células precursoras eritroides humanas. El parvovirus B19 es el principal y mejor conocido de los parvovirus que afectan a los humanos. Fue identificado por primera vez en 1975 en la sangre de donantes sanos y no se vinculó con ninguna patología hasta 1981. La infección por parvovirus B19 provoca manifestaciones clínicas variadas en función de las características del huésped[25-27].

Tabla 6: ***Enfermedades virales acompañadas de artritis raramente***

VIRUS	VIRUS AISLADO EN ARTICULACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Inmunodeficiencia humana	Sí	Ver tabla 7
Parotiditis		Poliartritis migratoria no erosiva de pequeñas y grandes articulaciones de predominio en varón tras la parotiditis
Herpes virus		
Simple	Sí	Monoartritis u oligoartritis de rodillas y tobillos autolimitada.
Varicela Zóster	Sí	Monoartritis de rodilla (u oligoartritis) autolimitada en la primoinfección (varicela). En pacientes con zóster, artralgia intensa con posible relación con afección radicular
Ebstein-Barr	Sí	Mononucleosis con poliartralgias (monoartritis ocasional de rodilla)
Citomegalovirus	Sí	Poliartritis grave en inmunodeprimidos por trasplante de médula ósea. Artralgias en trasplantados renales
Adenovirus		Febrícula, malestar inespecífico, artralgias, artritis y rash autolimitados
Enterovirus		
Coxsackie	Sí	Poliartritis simétrica en varones adultos jóvenes, recurrente, con fiebre, serositis, exantema, faringitis, miocarditis y úlceras orales
Echovirus	Sí	Poliartritis, fiebre, exantema, vómitos y mialgias

Epidemiología

El parvovirus B19 tiene una alta tasa de infectividad, por lo que está geográficamente muy extendido. La mayoría de las infecciones, sobre todo en la infancia, pasan desapercibidas o bien se diagnostican como viriasis inespecíficas. La infección suele trasmitirse por vía respiratoria, aunque también se ha descrito el contagio vertical materno-fetal y a través de derivados hemáticos. El porcentaje de individuos con anticuerpos específicos frente al parvovirus B19 aumenta con la edad, situándose alrededor del 70 % en adultos, la mayoría de los cuales se infectaron en la etapa escolar[28]. Las epidemias se producen principalmente en primavera, con intervalos de 3 a 5 años, que es el período que tarda una cohorte de niños susceptibles en incorporarse al colegio. También se han descrito casos esporádicos entre los brotes epidémicos. Los niños son la fuente principal para la transmisión respiratoria del virus. Los adultos que no han pasado una infección previa por parvovirus y que están en contacto con niños (profesores, personal sanitario, cuidadores) tienen un alto riesgo de contagio[26, 28].

Patogenia

El parvovirus B19 tiene un especial tropismo por las células precursoras eritroides humanas, debido a que el antígeno P eritrocitario actúa como un receptor celular. Las personas que no expresan antígeno P en la superficie de sus hematíes, son resistentes a la infección por parvovirus B 19. El período de incubación es de 6 a 18 días; después se inicia la etapa de viremia cuya duración es de 5-6 días, durante los cuales el virus se detecta en las secreciones orales y nasales, hay ausencia de reticulocitos y habitualmente se produce un mínimo descenso de la hemoglobina, los neutrófilos y los linfocitos. Los anticuerpos IgM frente al virus son detectables a los 3-6 días desde el inicio de la viremia, pueden persistir durante 5 meses o más, y se asocian con la desaparición de la viremia. Los anticuerpos IgG pueden detectarse casi simultáneamente con los IgM, persistirán durante toda la vida, y confieren, prácticamente siempre, protección frente a nuevas infecciones. La inmunidad humoral es fundamental en la defensa frente al parvovirus B19 y, por tanto, en la historia natural de la enfermedad, la producción de anticuerpos se relaciona

con la desaparición de la viremia y el inicio de la segunda fase clínica de la enfermedad.

La infección crónica puede ocurrir ocasionalmente debido a un fallo en la producción de anticuerpos neutralizantes. Parece ser que la formación y el depósito de inmunocomplejos circulantes en distintos tejidos son los responsables de las manifestaciones reumáticas y cutáneas. Asimismo, la infección por parvovirus B19 también provoca una respuesta inmune mediada por células, con producción de factor de necrosis tumoral (TNF)-α, interferón (IFN)-γ, interleukina (IL)-2 y/o IL-6. El estado pro-inflamatorio asociado a las alteraciones previas podría ser el responsable de algunas de las manifestaciones sistémicas de carácter autoinmune[25, 27].

Diagnóstico de Laboratorio

La prueba de elección dependerá del estatus inmunológico del paciente. En sujetos inmunocompetentes se recomienda determinar los niveles de IgM e IgG anti-B19 por técnicas serológicas habituales (ELISA, RIA). En inmunocomprometidos, neonatos y fetos se recomienda determinar la presencia de ADN viral por hibridación o amplificación mediante PCR. La presencia de anticuerpos IgM sugiere infección reciente, pero no es una prueba definitiva dado que estos anticuerpos pueden persistir durante varios meses tras la infección. También podemos diagnosticar una infección aguda demostrando un aumento de cuatro veces o más en los títulos de IgG anti-B19 (fenómeno de seroconversión), lo que habitualmente no es viable en la práctica clínica habitual, dado que requiere dos muestras con una separación temporal de 2 ó 3 semanas. La detección de ADN viral en el suero u otras muestras biológicas sirve para el diagnóstico de infección aguda. Es especialmente útil en pacientes inmunocomprometidos que no desarrollan anticuerpos, pero tiene el inconveniente de que el ADN viral puede detectarse durante meses e incluso años tras la infección, por lo que su presencia no indica necesariamente infección reciente[25, 28].

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por parvovirus en la población inmunocompetente son asintomáticas (25%) o cursan con un cuadro pseudogripal inespecífico (50%). En el restante 25% podemos observar las manifestaciones clásicas de la infección[27].

Eritema infeccioso

Esta es la manifestación clínica característica más frecuente. También se denomina quinta enfermedad exantemática. Aparece en la infancia y cursa con pródromos febriles, mal estado general y mialgias, que pueden acompañarse de odinofagia, náuseas, vómitos y/o diarrea. Entre 4 y 6 días después se produce un exantema maculopapular en la cara (signo de la bofetada) que puede extenderse con un patrón reticular. La clínica suele durar unas 2 semanas[29].

Otras manifestaciones cutáneas

En adultos, el exantema presenta una distribución atípica e incluso puede no aparecer. También se han descrito lesiones típicas de lupus eritematoso sistémico (LES) o de dermatomiositis (DM)[25]. Otras manifestaciones son exantemas purpúricos de origen vasculítico o trombocitopénico. El síndrome en "guante y calcetín" consiste en un exantema acro, doloroso y pruriginoso acompañado de parestesias en las extremidades[30].

Crisis aplásica

La primoinfección por parvovirus B19 provoca suspensión transitoria de la eritropoyesis, que se reanuda cuando los anticuerpos específicos neutralizan al virus. Los niveles de hemoglobina no suelen disminuir más de un 30% de los previos, dada la vida media larga de los hematíes. La ausencia o descenso muy marcado de los niveles de reticulocitos y la presencia de pronormoblastos gigantes en la médula ósea son hallazgos diagnósticos característicos[25, 27].

Aplasia medular pura de células rojas

Cuando falla la inmunidad humoral, como ocurre en pacientes inmunodeprimidos, no se forman inmunocomplejos y no aparecen las manifestaciones cutáneas ni reumatológicas típicas. En cambio se cronifica la infección que provoca aplasia medular de la serie roja y anemia grave[25, 27].

Otras manifestaciones hematológicas

Acompañando a la anemia podemos ver leucopenia y trombocitopenia[25].

Artropatía

Aproximadamente el 50-60 % de los adultos y el 8% de los menores de 18 años con primoinfección presentan manifestaciones articulares en forma de artralgias (más frecuente) y/o artritis, que pueden acompañar o seguir a la erupción cutánea. La artropatía es la manifestación más frecuente de la infección en los adultos. Entre un 3% y un 12% de pacientes con artritis de reciente comienzo tienen una primoinfección por parvovirus B19[25, 27].

Se trata de una afección poliarticular aguda, simétrica, no erosiva, acompañada de rigidez matinal, que suele ser periférica, con afección predominante de manos y muñecas, seguida de

rodillas y pies. Puede afectar cualquier articulación, incluso el esqueleto axial. Suele autolimitarse en 2 semanas, aunque se han descrito casos de persistencia durante meses o años y, otros, en que recidiva tras períodos asintomáticos. La destrucción articular sólo se ha descrito excepcionalmente en unos pocos casos de artritis persistente. El líquido sinovial tiene celularidad escasa con predominio de monocitos y linfocitos.

La artritis crónica por parvovirus puede cumplir los criterios de clasificación para artritis reumatoide. Normalmente es seronegativa (podemos encontrar factor reumatoide positivo a títulos bajos y transitorio hasta en un 12%)[25]. Hasta la fecha no se ha demostrado una relación entre la infección por parvovirus y la artritis reumatoide[31].

Otras manifestaciones reumatológicas

Existen varias coincidencias epidemiológicas, clínicas y analíticas entre la primoinfección por parvovirus B19 y el LES. Se han descrito tres situaciones diferentes que pueden relacionar ambas entidades: a) la infección vírica puede simular un LES con manifestaciones clínicas y analíticas autolimitadas en pacientes sanos, b) el virus puede desencadenar un LES propiamente dicho en pacientes predispuestos y, c) la infección puede imitar una exacerbación clínica de LES en pacientes diagnosticados previamente. Los estudios con series numerosas no apoyan el carácter etiológico del parvovirus B19 en la patogenia del LES[25].

Relacionados con el parvovirus B19 se han descrito casos de vasculitis necrotizante, con anatomía patológica idéntica a la panarteritis nodosa clásica, en los que predomina la afección cutánea (con escasa afección de órganos internos) y cuyo tratamiento se basa en inmunoglobulinas intravenosas, que mejoran la clínica y negativizan la viremia[25].

Podemos encontrar también producción transitoria de varios autoanticuerpos habitualmente a títulos bajos y que no suelen asociarse con manifestaciones clínicas crónicas (ANA, anti-DNA, FR, anticoagulante lúpico, antifosfolípidos, PR3-ANCA y MPO-ANCA)[25].

Infección en el embarazo

El parvovirus puede infectar el feto por vía transplacentaria con resultado de aborto, muerte fetal intrauterina y/o hydrops fetalis[27].

Otras manifestaciones

Se ha relacionado al parvovirus B19 con nefritis, miocarditis, linfadenitis, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemofagocítico y hepatopatía fulminante. Un estudio reciente ha rechazado la relación con hepatitis aguda[27].

Tratamiento

En la mayoría de los casos la infección no requiere tratamiento. Algunos pacientes requieren tratamiento sintomático para la afección articular (AINE o paracetamol) y/o el prurito[32]. En los casos de crisis aplásica el pronóstico en general es bueno, recuperándose la anemia mediante transfusión de concentrado de hematíes[25]. En gestantes seronegativas la cordocentesis o la transfusión intrauterina pueden disminuir la mortalidad en casos de hydrops fetalis[25, 32]. En casos de infección crónica con viremia persistente el tratamiento consiste en la infusión de inmunoglobulinas intravenosas (las polivalentes son una buena fuente de anticuerpos neutralizantes ya que la mayoría de la población adulta ha estado expuesta al virus). Las pautas más habituales son: 0,4 g/Kg/día durante 5 días, o 1 g/kg/día durante 2 días. Puede repetirse con intervalos mensuales si fuera necesario[25, 32].

Prevención

Las mejores medidas de prevención actuales son las dirigidas a interrumpir la transmisión mediante buenas prácticas de control de la infección. Una vacuna recombinante con cápsides vacías de parvovirus B19 ha demostrado ser segura y altamente inmunogénica[32].

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Epidemiología

El VHB es un virus ADN de la familia Hepadnaviridae que se transmite por vía parenteral o sexual y tiene una distribución mundial. La incidencia es mayor en Asia, Oriente medio y África subsahariana. La infección por VHB puede ser asintomática, especialmente en niños pequeños, o sintomática. La mayoría de las primoinfecciones en adultos se autolimitan confiriendo inmunidad residual, pero entre un 5% y un 10 % evolucionan a una infección crónica con persistencia de la viremia[26, 31].

Patogenia

En las fases precoces de la infección suele haber viremia significativa y formación de inmunocomplejos circulantes, con anticuerpos antiVHB y HBsAg, que al depositarse en el tejido sinovial causan afección articular. En la infección crónica podemos encontrar otras enfermedades mediadas por inmunocomplejos, como panarteritis nodosa, glomerulonefritis y crioglobulinemia mixta esencial[26, 31].

Manifestaciones clínicas
El período de incubación desde la infección hasta la hepatitis clínica suele ser de 45 a 120 días. Puede haber una fase prodrómica preictérica de varios días a un mes de duración, consistente en fiebre, mialgias, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La afección articular aparece entre un 10% y un 25 % de los infectados, habitualmente en el período preictérico, aunque algunas veces persiste después del inicio de la ictericia. La artritis suele tener un comienzo hiperagudo, poliarticular y simétrico. En ocasiones es migratoria o aditiva. Las articulaciones más afectadas son las de las manos y rodillas, aunque también puede haber afección de muñecas, tobillos, codos, hombros y otras articulaciones grandes. La rigidez matutina es frecuente. La artritis suele acompañarse de afección cutánea coincidente, en forma de erupciones maculopapulares urticariales de predominio en extremidades inferiores. Los pacientes que desarrollan hepatitis crónica activa o viremia crónica pueden tener poliartralgias y/o poliartritis recurrentes. Sin embargo no se han comunicado casos de evolución a artritis crónica ni de destrucción articular[26, 31].

Diagnóstico
La presencia de urticaria y poliartritis debe sugerir una posible infección por VHB (más aún si existe elevación de bilirrubina y de enzimas hepáticas), que se confirmará por serología específica. Los niveles de HBsAg en suero suelen ser máximos cuando aparece la artritis, los anticuerpos IgM anti-core del VHB indican infección aguda y la presencia del antígeno HBe indica infección persistente. El análisis del líquido sinovial muestra cambios inflamatorios[26, 31].

Tratamiento
Se reduce a tratamiento sintomático de soporte. La prevención se lleva a cabo con las medidas habituales destinadas a interrumpir el contagio por vía parenteral y sexual, así como por el uso de la vacunación específica.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

Epidemiología
El VHC es un virus ARN de la familia Flaviviridae, de distribución mundial, que se transmite fundamentalmente por vía parenteral. Puede haber transmisión sexual pero es poco frecuente. La incidencia es mayor en África y Asia. Más de la mitad de los casos de hepatitis no-A no-B se deben a infección por VHC. Hay once genotipos que se diferencian en su patogenicidad, gravedad de la infección y respuesta al tratamiento[26]. La infección aguda pasa desapercibida en la mayoría de los pacientes sin elevación significativa de las transaminasas[24], pero se cronifica en más del 75% de los casos[33]; de ellos, un 20% desarrollará una cirrosis hepática 20 ó 30 años después[24].

Patogenia
Un número significativo de pacientes infectados por VHC presentan anticuerpos frente a epítopos víricos, con el resultado de formación de inmunocomplejos circulantes, que se depositan en los tejidos y ocasionan las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC (artritis, crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis y vasculitis). Pese a la respuesta inmune humoral contra el VHC, la infección se cronifica debido a una alta tasa de mutaciones en la cápside proteica[26, 31].

Manifestaciones clínicas
La infección aguda es leve, con un elevado porcentaje de pacientes anictéricos y asintomáticos, que presentan discreta elevación de transaminasas. Entre el 2% y el 20% de las infecciones agudas se acompañan de una poliartritis aguda semejante a la artritis reumatoide que afecta las manos, muñecas, hombros, rodillas y tobillos. La poliartritis aparece en dos tercios de los casos, mientras que el tercio restante sufrirá una oligoartritis. En las formas poliarticulares es frecuente la presencia de factor reumatoide positivo y algunos casos desarrollan deformidades articulares, aunque las erosiones sólo se han descrito en raras ocasiones. Puesto que la infección por VHC y la artritis reumatoide son enfermedades frecuentes en la población general, es posible que coexistan en un mismo individuo[24, 26, 31].

Diagnóstico
Las pruebas serológicas utilizan varios antígenos del VHC en los inmunoensayos. La positividad de la prueba de antígeno recombinante con inmunoblot (RIBA) confirma la infección. Unos pocos pacientes tienen ARN del VHC detectable por técnicas de amplificación en cadena de la polimerasa (PCR), en ausencia de serología positiva[26].

Tratamiento
El tratamiento de la artropatía asociada al VHC no está bien establecido. Su objetivo es contro-

lar el dolor y la inflamación. Podemos usar AINE con precaución para no agravar el daño hepático. Asimismo, han resultado útiles la hidroxicloroquina y los corticoides a dosis bajas durante períodos cortos (no causan daño hepático significativo aunque puede aumentar la viremia). El tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos está contraindicado por su potencial hepatotoxicidad. La infección crónica y la crioglobulinemia se tratan con interferón y ribavirina[24]. En caso de AR concomitante se suelen emplear AINE y corticoides en dosis bajas, antipalúdicos, sulfasalacina o etanercept. Se deben evitar los FAME más hepatotóxicos como el metotrexato y la leflunomida.

VIRUS DE LA RUBÉOLA

Epidemiología

El virus de la rubéola es un virus ARN, del género rubivirus, de la familia de los Togaviridae. Su único reservorio son los humanos[34]. Se transmite mediante secreciones nasofaríngeas y los picos de incidencia se dan al final del invierno y en primavera. La vacunación ha reducido la incidencia de brotes epidémicos y ha desplazado el grupo de afectados de los niños a los universitarios y adultos. El período de incubación desde la infección hasta la aparición del exantema es de 14-21 días. La viremia precede al exantema en 6-7 días y desaparece 48 horas después de la aparición del mismo. Hay eliminación nasofaríngea del virus desde 7 días antes hasta 14 días después de aparecer el exantema[26].

Patogenia

El virus de la rubéola puede infectar persistentemente a las células sinoviales y a los condrocitos in vitro. En los pacientes con artritis crónica por rubéola, una inadecuada respuesta humoral permite que el virus infecte persistentemente el tejido sinovial y los linfocitos. El inicio del rash y de la artritis coincide con el inicio de la producción de anticuerpos, lo que sugiere que pueda estar implicada la formación de inmunocomplejos en la patogénesis. Las concentraciones de anticuerpos anti-rubéola son más elevadas en el líquido sinovial que en el suero. Los linfocitos del tejido sinovial de pacientes infectados sintetizan espontáneamente anticuerpos anti-rubéola in vitro, lo que sugiere la existencia de una respuesta inmune contra esta infección en la propia articulación[26].

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infecciones por rubéola postnatales son asintomáticas. Son más graves en adultos que en niños. El cuadro clásico consiste en febrícula, malestar general, congestión nasal, adenopatías (cervicales posteriores, retroauriculares y occipitales) y exantema morbiliforme de color rosa pálido, maculopapular, iniciado en la cara y extendido posteriormente a tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores, respetando palmas de las manos y plantas de los pies, que dura entre 3 y 5 días. La incidencia de artropatía por rubéola en adultos es del 30% en mujeres y del 6% en hombres (las artralgias son más frecuentes que la sinovitis). Suele iniciarse bruscamente entre una semana antes y una semana después de la aparición del rash, tiene un patrón simétrico, aditivo o migratorio, y dura unos pocos días o hasta 2 semanas. En algunos pacientes dura meses o años sin acompañarse de destrucción articular. Se afectan preferentemente interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas y rodillas. En ocasiones se observan periartritis, tenosinovitis y síndrome del túnel carpiano[24, 26, 31, 34].

La vacuna con virus vivos atenuados puede provocar, dos semanas después, un cuadro de mialgias, artralgias, artritis y parestesias que suelen durar menos de 1 mes, aunque pueden cronificarse[26]. En niños puede producirse una radiculoneuritis braquial con dolor y parestesias en el brazo y en la mano. Asimismo, puede aparecer una radiculitis lumbar con dolor en la región poplítea[24].

Diagnóstico

Aunque el virus crece en cultivos de tejidos articulares éste es un método ineficiente de diagnóstico; habitualmente se confirma la infección mediante detección de IgM anti-rubéola. También se puede detectar la seroconversión de IgG anti-rubéola tomando muestras de la fase aguda y de la fase de convalecencia. El líquido sinovial tiene características inflamatorias[26, 31, 34].

Tratamiento

Es puramente sintomático. Los síntomas articulares se tratan fundamentalmente con AINE y, ocasionalmente, con esteroides a dosis bajas[26].

ALFAVIRUS

Epidemiología

Los alfavirus son virus encapsulados de cadena simple de ARN que producen epidemias de artritis febril. Se transmiten por distintas especies de mos-

quitos que marcan su distribución geográfica (tabla 5). Su denominación refleja la apreciación local de su impacto clínico: Chikungunya significa "el que te deja doblado", en Tanzania, O'nyong-nyong significa "el que rompe articulaciones", en dialecto Acholi de Uganda, e Igbo ora es la enfermedad que "rompe tus alas". En nuestro medio se ve en viajeros transcontinentales y en inmigrantes, pero la reaparición de los mosquitos Aedes aegypti y Aedes albopictus (relacionados con los virus Chikungunya, Ross river y Sindbis) en el hemisferio occidental aumenta el espectro geográfico de los virus[26, 31].

Patogenia
El mecanismo por el que estos virus provocan síntomas articulares se debe principalmente a la persistencia de los virus en los macrófagos sinoviales con la subsiguiente respuesta inmune antiviral inflamatoria[31].

Manifestaciones clínicas
El período de incubación varía desde varios días hasta tres semanas. La infección típicamente se asocia con la tríada de fiebre, artritis y rash; pero no siempre están presentes las tres. Hay infecciones asintomáticas. En los niños la enfermedad a menudo es indistinguible de otras enfermedades febriles[31].

Las manifestaciones clínicas en las infecciones por virus Chikungunya y O'nyong-nyong son de inicio súbito, con fiebre alta y artritis/artralgias severas. Los otros alfavirus presentan un inicio más gradual de la fiebre y síntomas constitucionales inespecíficos previos a la afección articular. La mayoría de los pacientes tienen poliartralgias que afectan habitualmente a pies, tobillos, rodillas, región lumbar, dedos de las manos, muñecas, codos, hombros y/o cuello. Entre un tercio y la mitad de los casos presentan rash, fiebre, mialgias y/o astenia, con tendinitis y afección periarticular ocasional. En general, la artropatía desaparece entre 3 y 6 meses tras el inicio de los síntomas. Se ha descrito artropatía crónica en el 12% de las infecciones por Chikungunya (más de 3 años) y en un tercio de las infecciones por Sindbis (hasta dos años). El rash aparece varios días después del inicio de los síntomas articulares y es de corta duración; afecta a la cara, tronco y superficie flexora de las extremidades[26, 31].

Diagnóstico
El diagnóstico de la infección por alfavirus requiere confirmación de laboratorio. Debe descartarse esta infección en cualquier paciente que resida o vuelva de viaje de una zona endémica[26]. Existen distintas técnicas en función del virus y la región geográfica. En Australia se dispone de tests comerciales de ELISA para virus Ross River. En otros países se usan tests basados en ELISA, inhibición de la hemaglutinación o inmunofluorescencia indirecta para los virus Chikungunya, Mayaro y Sindbis[31].

Tratamiento
Habitualmente es sintomático con analgésicos y/o AINE. Debe evitarse el ácido acetil salicílico debido al componente hemorrágico frecuente en las lesiones cutáneas. Se ha usado la cloroquina en los casos de artritis por Chikungunya en los que han fracasado los AINE[26].

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia Lentivirinae[31] y es el agente causal del SIDA, enfermedad que actualmente se ha convertido en una pandemia[35]. Desde que en 1987 se describió la primera manifestación reumática asociada a la infección por VIH, un caso de síndrome de Reiter[36], se han comunicado posteriormente muchas más (tabla 7), cuya incidencia depende de la población estudiada, de la forma de transmisión y de determinados factores de riesgo. En la transmisión sexual predomina el síndrome de Reiter y la oligoartritis sin manifestaciones extraarticulares; sin embargo, en los usuarios de drogas por vía parenteral las manifestaciones reumáticas son mucho menores y la artritis séptica es la complicación más frecuente[24]. Se piensa que las manifestaciones reumáticas asociadas al VIH son debidas a la mayor supervivencia de estos pacientes desde la introducción de terapias antirretrovirales, ya que éstas modifican el curso de la infección y pueden mejorar algunas manifestaciones y empeorar otras. En la patogenia de las manifestaciones reumáticas se ha implicado una combinación de inmunodeficiencia, hiperactividad inmunológica y una alteración de la producción y actividad de las citoquinas[31].

Artralgias asociadas al VIH
Aparecen hasta en el 45% de las primoinfecciones por VIH, no son atribuibles a otras causas, son generalmente transitorias y oligoarticulares y, si se presentan aisladamente, no suelen evolucionar a enfermedad articular inflamatoria. Su tratamiento consiste en tranquilizar al paciente y administrar analgésicos no opiáceos[37].

Tabla 7: ***Enfermedades reumáticas asociadas o que ocurren en pacientes con infección por VIH***

Exclusivas de la infección por VIH	Aparecen en pacientes con VIH	Mejoran con la infección por VIH
• Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa • Artritis asociada al VIH • Miopatía asociada a zidovudina • Síndrome articular doloroso	• Artritis reactiva • Síndrome de Reiter • Polimiositis • Artritis psoriásica • Arteritis de células gigantes • Vasculitis por hipersensibilidad • Granulomatosis de Wegener • Púrpura de Schönlein-Henoch • Síndrome de Behçet • Artritis infecciosa	• Artritis reumatoide • Lupus eritematoso sistémico

Síndrome articular doloroso
Consiste en un cuadro de dolor óseo y articular muy intenso, agudo, autolimitado en 1 ó 2 días, sin sinovitis, con hallazgos exploratorios que no concuerdan con la intensidad del dolor. Su etiología es desconocida y el tratamiento sintomático pudiendo requerir opiáceos para su control[31, 35, 37].

Artritis asociada con el VIH
Ocurre hasta en el 30% de las infecciones por VIH, suele ser oligoarticular, de predominio en rodillas y tobillos, autolimitada, de duración menor de 6 semanas, sin recurrencias, no erosiva y no se asocia a marcadores autoinmunes (el FR, los ANA y el HLA-B27 son negativos). Se atribuye a la presencia directa del VIH en líquido y membrana sinovial. Habitualmente responde a AINE. En los casos más graves se han usado infiltraciones con corticoides, corticoides orales a dosis bajas, hidroxicloroquina y/o sulfasalazina[31, 35, 37].

Artritis reactiva asociada al VIH
Aparece hasta en el 11% de los infectados por VIH. Es probable que se deba a una respuesta a otras infecciones entéricas o de transmisión sexual más que a una reacción al VIH per se. La clínica típica es de artritis seronegativa periférica que afecta predominantemente a extremidades inferiores, acompañada de entesitis, con frecuente conjuntivitis y afección mucocutánea (úlceras orales, queratodermia blenorrágica y balanitis circinada). La afección axial y la uveítis son infrecuentes. El tratamiento es similar al usado en los pacientes sin infección VIH (AINE, sulfasalazina e hidroxicloroquina)[31, 35, 37]. El uso de metotrexato u otros inmunosupresores debería ser evitado en estos pacientes.

Artritis psoriásica
Aparece con una frecuencia similar a la de la población general pero a menudo es más grave en los pacientes con VIH, sobre todo los no tratados con antirretrovirales. Existe una fuerte asociación entre psoriasis pustuloso y artritis psoriásica en estos pacientes. El tratamiento es similar al de los pacientes sin infección por VIH[31]. A veces aparecen manifestaciones de espondiloartropatía indiferenciada[37].

Enfermedad muscular
En la infección por VIH podemos encontrar varias manifestaciones musculares. Entre ellas las más características son las mialgias inespecíficas, la polimiositis asociada al VIH (similar a la polimiositis clásica en las personas VIH negativas), la miopatía por zidovudina y la piomiositis[37].

Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (SLID)
Se asemeja al síndrome de Sjögren (SS) y se caracteriza por hipertrofia de las glándulas salivales, linfocitosis periférica a expensas de linfocitos CD8 y afección extraglandular (hígado, pulmones, tracto gastrointestinal, riñones, timo y sistema nervioso). Aparece entre el 4% y el 8% de los pacientes con infección por VIH[31, 37].

Las rasgos diferenciales entre el SLID y el SS son: 1) Mayor frecuencia de afección en varones en el SLID; 2) Mayor frecuencia de síntomas "secos" en el SS; 3) Linfadenopatía generalizada e inflamación parotídea es habitual en el SLID y poco frecuente en el SS; 4) Mayor afección extraglandular en el SLID; 5) Negatividad habitual de FR, ANA, anti-Ro y anti-La en el SLID; 6) Artralgias ocasionales sin artritis en el SLID[31, 37].

El tratamiento es sintomático para la xerostomía

y la xeroftalmia. La zidovudina se ha mostrado eficaz para el resto de las manifestaciones. En algunos casos son útiles los inmunosupresores[31, 37].

Otras manifestaciones

- Infecciones musculoesqueléticas: bacterianas (S. aureus es el más frecuente), micobacterias atípicas y hongos[24, 35, 37].
- Vasculitis: hipersensibilidad, panarteritis nodosa, púrpura de Schönlein-Henoch, arteritis de células gigantes, síndrome de Behçet, granulomatosis de Wegener, vasculitis necrotizante focal, vasculitis inespecíficas[24, 31, 35, 37].
- Fibromialgia[35].
- Necrosis aséptica de la cabeza femoral[35].
- Déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario[35].

ARTRITIS POR HONGOS

Las infecciones sistémicas por hongos afectan, generalmente, a pacientes con algunas enfermedades de base que producen, entre otros efectos, una situación de inmunodeficiencia. Tal es el caso de pacientes con neutropenia, tratamiento esteroideo, uso de vías centrales, tratamientos con antibióticos de amplio espectro y adictos a drogas por vía parenteral[38, 39].

CANDIDIASIS

De todos los hongos que afectan al aparato locomotor el más frecuente es el género Cándida y, dentro de éstos, Cándida albicans es el más habitual de todos ellos[39]. La infección osteoarticular por hongos se considera bastante rara. Tanto el mecanismo de infección como las manifestaciones clínicas y el tratamiento son muy similares en todos ellos. Por ello, en este apartado se detallan las características generales haciendo referencia, sobre todo, a la infección por Cándida que es el hongo aislado con mayor frecuencia. Al resto de micosis se hace una referencia al final de forma resumida.

Mecanismo de infección

La vía de entrada de los hongos, en el aparato locomotor, es la hematógena y las localizaciones más frecuentes son los discos intervertebrales y la rodilla[40]. Más rara es la infección por otros mecanismos como la vía directa tras un traumatismo o algún procedimiento quirúrgico. Una forma de afección especial la presentan los adictos a drogas parenterales, que desarrollan una infección por Cándidas en los cartílagos costoesternales, junto con endoftalmitis y foliculitis en el cuero cabelludo, cara y tórax por el mismo germen[41]. Además de lo anterior, la infección por hongos puede afectar a las articulaciones protésicas.

Manifestaciones clínicas

Al contrario de lo que sucede con las infecciones bacterianas, las artritis u osteomielitis por hongos pueden manifestarse varios meses después de haberse producido el episodio de funguemia y la expresión clínica es generalmente más sutil que en la bacteriana. Todo ello hace que el diagnóstico se demore con frecuencia, sobre todo en el caso de la afección vertebral[40]. Los síntomas que producen los hongos son los mismos que en la artritis bacteriana pero con menor intensidad. Son habituales el dolor, la tumefacción y la impotencia funcional de la zona afecta. En el caso de la afección vertebral y referida a la infección por Cándida, el síntoma encontrado con mayor frecuencia en una revisión reciente[42] fue el dolor lumbar, en un 30% de casos con un tiempo de evolución superior a los tres meses. La localización más frecuente fue la columna dorsal baja o la columna lumbar. El 30% presentó fiebre y un 20% se complicó con déficit neurológico. Los cultivos fueron positivos en el 50% de los casos. Como manifestaciones asociadas se encontró endoftalmitis en el 18% y afección cutánea o de mucosas en el 10%.

Diagnóstico

Es importante tener un elevado índice de sospecha, ya que los síntomas son poco manifiestos y los hallazgos de laboratorio y radiológicos no son específicos. Para ello es importante la historia clínica; se sospechará este tipo de artritis en pacientes que han sufrido una infección previa por hongos o bien ante las situaciones de inmunodeficiencia descritas. Otros datos adicionales que nos hacen pensar en una infección por hongos en el aparato locomotor es el curso insidioso, la dificultad para aislar un patógeno en el líquido sinovial y la falta de respuesta al tratamiento antibiótico. Los datos de laboratorio no nos aportan datos específicos para el diagnóstico salvo en algunos casos donde es de utilidad la serología.

Desde el punto de vista de la imagen, el estudio radiológico puede mostrar daño estructural con erosiones, pero no es de mucha utilidad ya que estas imágenes sólo las encontramos en los casos evolucionados. Para la detección precoz, sobre todo en la afectación vertebral, la técnica de elección es la RM.

El diagnóstico preciso se efectúa mediante el cultivo de muestras tisulares. Cuando se afecta la rodilla u otra articulación periférica, el diagnóstico es

relativamente sencillo ya que la obtención de líquido sinovial es fácil. Cuando la localización es vertebral o costoesternal es más difícil ya que hemos de proceder a la obtención de un aspirado, en muchos casos guiándonos por técnicas de imagen. Hay que tener en cuenta que, como la Cándida es frecuente colonizador de la piel, su crecimiento en estas muestras nos hace pensar, en muchos casos, que se trata de un contaminante cuando en realidad es el responsable del cuadro.

Tratamiento

Al igual que en la artritis bacteriana, son útiles las medidas generales como el reposo de la zona afecta en posición fisiológica y el drenaje articular cuando es posible. Cuando el paciente tiene una prótesis articular ésta debe ser retirada. En la afectación vertebral algunos autores recomiendan el desbridamiento de la zona de infección mientras otros recomiendan solamente el reposo y el tratamiento antifúngico. No obstante, si existe alguna complicación secundaria a la compresión neurológica, producida por un absceso epidural o bien el daño estructural es tan severo como para producir inestabilidad de la columna, la cirugía está claramente indicada en estos casos.

Haciendo referencia a la infección por Cándida albicans, el antifúngico recomendado de forma inicial es la anfotericina B en dosis de 0,5 a 1 mg/Kg/día. Ahora bien, debido a las dificultades con el uso prolongado de la anfotericina B y la utilidad del fluconazol para muchos tipos de Cándida, se recomienda el uso de un régimen secuencial, comenzando con anfotericina durante dos o tres semanas y continuando con fluconazol en dosis de 400 mg al día[43], que se puede prolongar durante 6 a 12 meses e incluso durante años según el paciente, la localización de la infección o la presencia de material extraño. El uso del fluconazol como monoterapia también ha sido empleado pero su fracaso en algunos casos hace que sólo se emplee en pacientes seleccionados[44, 45]. La especie de Cándida glabrata es generalmente resistente a fluconazol.

Otros antifúngicos como la caspofungina y el voriconazol pueden ser efectivos pero no se dispone de suficiente experiencia en el tratamiento de infecciones osteoarticulares.

OTROS HONGOS

Criptococosis

El Cryptococcus neoformans afecta sobre todo a pacientes con inmunodeficiencia, siendo frecuente en el SIDA. La vía de entrada al organismo es respiratoria y la afección del aparato locomotor, cuando se produce, es generalmente una osteomielitis, alcanzando el hueso por vía hematógena. La artritis es más rara, afectando sobre todo a grandes articulaciones y a sacroilíacas. El tratamiento se fundamenta en el uso de anfotericina B.

Aspergilosis

Aspergillus fumigatus es el más habitual. Como en el anterior, la vía de entrada es respiratoria y afecta a pacientes inmunodeprimidos. También ha sido descrito en algún paciente con artritis reumatoide en tratamiento anti-TNF[46]. La afección osteoarticular es rara y se produce por vía hematógena, afectando sobre todo a la columna. Para su tratamiento se emplea también la anfotericina B, además de las medidas locales. Algunos azoles como el fluconazol y el itraconazol pueden ser una alternativa terapéutica.

Coccidioidomicosis

El Coccidioides immitis es endémico de América. Como los anteriores, tiene una vía de entrada inhalatoria y se disemina por vía hematógena en pacientes susceptibles. Produce de forma infrecuente osteomielitis y artritis de rodilla. El diagnóstico es difícil siendo de utilidad los test serológicos como el de fijación de complemento. El tratamiento antifúngico es también con anfotericina B y ketoconazol.

Blastomicosis

El Blastomyces dermatitides, como el anterior, es endémico americano, infecta por vía aérea y se disemina por vía hematógena hacia piel y hueso, donde produce generalmente osteomielitis. El diagnóstico se realiza a través del cultivo y el tratamiento se basa en anfotericina B e itraconazol.

Histoplasmosis

Histoplasma capsulatum también ingresa en el organismo por vía respiratoria y produce, en raros casos, artritis y osteomielitis. El tratamiento antifúngico se realiza también con anfotericina B e itraconazol.

Esporotricosis

El Sporothix schenckii, a diferencia de los anteriores, penetra en el organismo a través del pinchazo con una espina vegetal y en raras ocasiones produ-

ce una infección diseminada. El tratamiento antifúngico es a base de anfotericina B, siendo una alternativa el ketoconazol y el itraconazol.

Paracoccidioidomicosis

El Paracoccidiodes brasiliensis es endémico de América central y del sur. Como hace referencia su nombre, afecta sobre todo a Brasil. La localización articular u ósea es muy rara. Como en el resto de las micosis, el tratamiento de elección cuando afecta al aparato locomotor, además de las acciones tópicas, es el uso de anfotericina B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. N Engl J Med 1985; 312:764-771.
2. Kaandorp CJ, Krijnem P, Moens, HJ, et al. The outcome of bacterial arthritis. A prospective community-based study. Arthritis Rheum 1997; 40: 884-92.
3. Gillespie WJ. Epidemiology in bone and joint infection. Infect Dis Clin North Am. 1990; 4:361-376.
4. Carreño Pérez L, Bouza Santiago E. Artritis de articulaciones periféricas por microorganismos piógenos. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones SA; 1998, pág 1267-1280.
5. Bengston S, Knutson K. The infected knee arthroplasty: a 6-year follow-up of 357 cases. Acta Orthop Scand 1991; 62:301-311.
6. Brito Suárez M. Artritis piógenas. Infecciones de partes blandas. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 2004, pág 347-352.
7. Dubost JJ, Fis I, Denis P, et al. Polyarticular septic arthritis. Medicine (Baltimore) 1993; 72:296-310.
8. Harrington JT. Mycobacterial and Fungal infections. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al, eds. Kelley´s Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, pág 1646-1660.
9. Pascual E. Brucellar arthritis. En: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo R, Glass D, Breedveld FC, eds, Oxford Textbook of Rheumatology 3ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
10. Platt PN. Examination of synovial fluid. Clin Rheum Dis 1983; 9:40-53.
11. Yu KH, Luo SF, Liou LB, Wu YJ, Tsai WP, Chen JY , Ho HH. Concomitant septic and gouty arthritis-an analysis of 30 cases. Rheumatology 2003; 42:1062-1066.
12. Jalava L, Skurnik M, Tovainen A, Tovainen P, Eerola E. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infections. Ann Rheum Dis 2001; 60:287-289.
13. Beltram J, McGhee RB, Schaffer PB, et al. Experimental infections of the musculoskeletal system: evaluation with MR imaging and Tc-99mMDP and Ga-67 scintigraphy. Radiology 1988; 167:167-172.
14. Carreño L. Septic arthritis. Baillières Best Pract Res Clin Rheumatol. 1999; 13:37-58.
15. Batlle-Gualda E, Pascual E. Artritis por Brucella. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones SA; 1998, pág 1285-1296.
16. Sigal LH. Current drug therapy recommendations for the treatment of Lyme disease. Drug. 1992; 43:683-699.
17. García-Porrúa C, González-Gay MA, Ibáñez D, et al. The clinical spectrum of severe septic bursitis in north-western Spain: a 10 year study. J Rheumatol 1999; 26:663-667.
18. Louie JS, Bocanegra Tomás S. Mycobaterial, Brucella, fungal and parasitic arthritis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology 3ª edición. Mosby 2003, pág 1077-1090.
19. Toivanen P, Manninen R. Microorganisms and the locomotor system. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3ª ed. Edinburgh: Mosby; 2003. pg 1039-53.
20. Insua SA, Mera A. Artritis por virus. En: Pascual E, Rodríguez V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, editores. Tratado de Reumatología. 1ª ed. Madrid: ediciones Aran; 1998. pg 1403-1414.
21. Siera F, Pascual E. Presentación clínica de las infecciones del aparato locomotor. En: González CM, editor. Monografías SER. Artritis infecciosas. 1ª ed. ; Madrid: editorial Médica Panamericana; 2006. pg 3-15
22. Naides SJ. Viral Artrhitis. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 3ª ed. Edinburgh: Mosby; 2003. pg 1105-13.
23. Moore TL. Pathogenesis and diagnosis of viral artritis. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com
24. Carreño L. Artritis por virus. En : Blanco FJ, Carreira P, Martin Mola E, Mulero J, Navarro F, Olive A. Tornero M, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. pg 361-5.
25. Fernandez-Llanio N, Roman JA. Infección por parvovirus B19. En : González CM, editor. Monografías SER. Artritis infecciosas. 1ª ed. ; Madrid: editorial Médica Panamericana; 2006. pg 148-62.
26. Naides SJ. Artrtits víricas. En: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergeant JS, editores. Kelley's

Reumatología. 6ª ed. Madrid. Editorial Marban; 2003. pg 1519-27.
27. Jordan JA. Clinical manifestations and pathogenesis of human parvovirus B19 infection. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com.
28. Jordan JA. Epidemiology and laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com.
29. Chorba T, Anderson LJ. Erythema infectiosum (fifth disease). Clin Dermatol. 1989;7:65-74.
30. Hard L, Stranssberg I, Zeharia A, et al. Papular purpuric rash due to parvovirus B19 with distribution on the distal extremities and the face. Clin Infect Dis. 2002;35:1158-61.
31. Moore TL, Syed R. Specific virases that cause artritis. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com.
32. Jordan JA. Treatment and prevention of parvovirus B19 infection. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com.
33. Bruguera M. Hepatitis vírica aguda. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000. pg 385-92.
34. Hay CM. Rubella. En: Up To Date, version 15.2; 2007. http://www.uptodate.com.
35. Muñoz S, Martin Mola E. Manifestaciones reumáticas de la infección por VIH. ¿Qué ha quedado? En: González CM, editor. Monografías SER. Artritis infecciosas. 1ª ed. ; Madrid: editorial Médica Panamericana; 2006. pg 163-74.
36. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The co-ocurrence of Reiter's Syndrome and acquired immunodeficiency. Ann Int Med. 1987;106:19-26.
37. Reveille JD. Manifestaciones reumatológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergeant JS, editores. Kelley's Reumatología. 6ª ed. Madrid. Editorial Marban; 2003. pg 1507-18.
38. Johnson, MD, Perfect, JR. Fungal Infections of the bones and joints. Curr Infect Dis Rep 2001; 3:450.
39. Miller, DJ, Mejicano, GC. Vertebral osteomyelitis due to Candida species: case report and literature review. Clin Infect Dis 2001; 33:523.
40. Cuellar, ML, Silveira, LH, Espinoza, LR. Fungal arthritis. Ann Rheum Dis 1992; 51:690.
41. Bisbe, J, Miro, JM, Latorre, X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15:910.
42. Hendrickx, L, Van Wijngaerden, E, Samson, I, Peetermans, WE. Candidal vertebral osteomyelitis: report of 6 patients, and a review. Clin Infect Dis 2001; 32:527.
43. Pappas, PG, Rex, JH, Sobel, JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161.
44. White, A, Goetz, MB. Candida parapsilosis prosthetic joint infection unresponsive to treatment with fluconazole. Clin Infect Dis 1995; 20:1068.
45. Dan, M, Priel, I. Failure of fluconazole therapy for sternal osteomyelitis due to Candida albicans. Clin Infect Dis 1994; 18:126.
46. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC. Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections. Clin Infect Dis. 2005 I; 41 Suppl 3:S 208-12

SECCIÓN F
PATOLOGÍA NO INFLAMATORIA

Artrosis

J. Beltrán Fabregat, M.A. Belmonte Serrano, J. Lerma Garrido.
Sección de Reumatología. Hospital General Castellón.

DEFINICIÓN

La artrosis es una enfermedad articular degenerativa caracterizada por un deterioro progresivo del cartílago hialino acompañado de alteraciones sinoviales y del hueso subcondral. Probablemente no se trata de una sola enfermedad sino de un grupo heterogéneo de patologías con distinta etiología y pronóstico, pero con manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y radiológicas comunes.

La artrosis (también denominada osteoartrosis u osteoartritis -OA-) puede afectar a todas las articulaciones de la economía, incluyendo las vertebrales (interapofisarias e interdiscales). Según su extensión se clasifica en localizada o generalizada, y según su origen en primaria o idiopática, o bien secundaria o asociada a diversas enfermedades.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe constancia de cambios artrósicos en huesos fósiles, desde reptiles del Cretáceo hasta los hombres del Paleolítico. La artrosis es la patología articular más prevalente. Su frecuencia aumenta claramente con la edad, siendo rara en su forma primaria antes de los 40 años, y alcanzando una prevalencia radiológica del 80% (en columna cervical) en sujetos mayores de 75 años, si bien con frecuencia no presentan manifestaciones clínicas.

Esta disociación o discordancia clínico-radiológica explica que los estudios epidemiológicos de prevalencia de artrosis den resultados distintos dependiendo de si estudian pacientes sintomáticos o bien si se trata de estudios radiológicos de campo. Uno de los trabajos más importantes realizados recientemente es el estudio EPISER, basado en muestras aleatorias del registro censal. Según este estudio, la prevalencia de artrosis sintomática (no confirmada radiológicamente) en España, en mayores de 20 años, es del 10.2% en la rodilla y del 6.2% en las manos[1], alcanzando un pico en la década de 70-79 años, con un 33.7% para rodilla y un 23.9% para las manos, respectivamente[2].

En conjunto, la prevalencia de la artrosis parece ser más frecuente y severa en mujeres, especialmente en el caso de la rodilla y las manos. Esta diferencia de sexos es notoria a partir de la menopausia y no se aprecia en edades más jóvenes. La artrosis vertebral es más frecuente y severa en hombres, alcanzando un 84% de prevalencia en éstos frente a un 74% en mujeres[3].

Tabla 1: ***Factores de riesgo para sufrir artrosis***

Factores no modificables
- Genéticos (50% de los casos)
- Sexo (predominio en mujeres)
- Raza (mayor incidencia de OA de rodillas en mujeres afroamericanas)
- Edad (a partir de 45 años)

Factores modificables
- Obesidad (OA rodilla)
- Traumatismos previos con afectación articular
- Alteración de la alineación articular (genu varo / valgo)
- Actividad laboral (agricultores, martillo neumático)
- Deportes de competición (de salto o de regateo)
- Fuerza debilitada del cuadriceps (factor independiente)
- Densidad Mineral Ósea (DMO) elevada.
- Menopausia (aumenta el riesgo)
- Tabaquismo (disminuye el riesgo)
- Dieta (escasa en vitaminas C y/o D triplica el riesgo)

Se han establecido diversos factores de riesgo para el desarrollo de artrosis[4], que se muestran en la tabla 1. En la artrosis primaria los factores genéticos juegan con toda probabilidad un papel importante, ya que la agrupación familiar es frecuente (ej: artrosis de manos). Se considera que la genética tiene un papel relevante en un 50% de todas las artrosis.

Los factores mecánicos parecen desempeñar también un papel importante en el inicio y evolución de la enfermedad[5]. La obesidad está claramente relacionada con la artrosis de rodillas, pero no está claro que lo esté con la de cadera o manos. Los sujetos osteoporóticos tienen artrosis con menos frecuencia que los que tienen DMO normal, siendo probablemente éste un efecto sistémico más que puramente local. Las alteraciones de la congruencia o alineación entre las superficies articulares (meniscectomía, genu varo, fracturas intraarticulares) son factores clásicos que contribu-

yen al desarrollo y progresión de la artrosis. El tabaquismo parece reducir la incidencia y progresión de la artrosis de rodilla[6]. Los déficits de vitamina C y vitamina D triplicaban el riesgo de artrosis en algunos estudios. El ejercicio intenso y los trabajos pesados durante periodos prolongados suponen un aumento del riesgo de OA de rodilla.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la artrosis es desconocida en un 70-85% de los casos, clasificándose así como primaria. Diversas enfermedades, mayormente de tipo metabólico o endocrino, se asocian a una mayor frecuencia de artrosis, la cual a veces tiene características peculiares. En la tabla 2 se expone una lista de causas de artrosis secundaria[7].

La fisiopatogenia de la artrosis es compleja, incluyendo factores genéticos, metabólicos y locales que interactúan ocasionando un proceso de deterioro del cartílago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la sinovial.

Los estudios genéticos en la artrosis primaria han revelado hasta 37 mutaciones del gen COL2A1 (que codifica parte del colágeno tipo II) que predisponen a padecer artrosis de forma prematura[8], generalmente acompañada de alteraciones condrodisplásicas a otros niveles.

Histológicamente, la lesión inicial consiste en un edema de la matriz cartilaginosa, con aumento de las mitosis de los condrocitos. En fases posteriores se aprecia una progresiva desestructuración de las capas del cartílago, apareciendo fisuras y finalmente áreas denudadas que muestran directamente el hueso subcondral en el espacio sinovial. Este hueso subcondral tiende a esclerosarse, aumentando su rigidez y disminuyendo su capacidad para absorber las cargas de presión habituales. Esta tendencia osteoformativa se manifiesta asimismo en los lugares de tracción ligamentosa, como las inserciones de la cápsula articular o del annulus fibrosus vertebral dando lugar a los osteofitos característicos de esta enfermedad.

Desde el punto de vista bioquímico, el trastorno primario parece residir en una disfunción, de causa desconocida, del metabolismo del condrocito. Los proteoglicanos que éste produce son de menor calidad, teniendo una menor capacidad de retención de agua y por tanto una menor elasticidad ante la presión y menor resistencia al impacto. Se produce un desequilibrio en la producción de enzimas de degradación de la matriz cartilaginosa, con predominio de las colagenasas y otras metaloproteinasas respecto de sus inhibidores naturales. Es frecuente el aumento de los mediadores de inflamación como prostaglandinas y citoquinas del tipo de PGE2, IL1 y TNF, así como NO (óxido nítrico). Todo ello favorece el proceso de degradación del cartílago, contribuyendo a ello una hiperactividad funcional de la membrana sinovial, aunque con índices menores que en otras enfermedades como la artritis reumatoide.

Tabla 2: ***Clasificación etiológica de la artrosis***

Primaria (idiopática).
- Generalizada
- Localizada

Secundaria.
- Enfermedades metabólicas:
  - Hemocromatosis
  - Alcaptonuria / Ocronosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Lipidosis (enfermedades de Gaucher, Fabry y Rafsum)
- Enfermedades endocrinas:
  - Acromegalia
  - Hiperparatiroidismo
  - Hipotiroidismo
  - Deprivación estrogénica
  - Diabetes mellitus
- Artropatías microcristalinas:
  - Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis)
  - Enfermedad por depósito de hidroxiapatita
  - Gota
- Enfermedades articulares inflamatorias (secuelas):
  - Artritis reumatoide
  - Espondiloartropatías
  - Artritis infecciosa
- Neuroartropatía
- Hiperostosis Anquilosante Vertebral Difusa
- Hiperlaxitud articular primaria y enfermedad de Ehlers-Danlos
- Enfermedades óseas:
  - Paget Óseo
  - Osteonecrosis
  - Displasias óseas: displasia congénita de cadera, displasias epifisarias, espondiloepifisarias y espondiloepimetafisarias
- Traumatismo articular (con fractura osteocondral)
- Disfunción articular interna:
  - Meniscopatía
  - Osteocondritis
  - Condromatosis sinovial (cuerpos libres intraarticulares)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas cardinales de la artrosis son el dolor articular, la limitación de los movimientos, los crujidos y, ocasionalmente, grados variables de tumefacción o incluso derrame sinovial. Otros signos y síntomas son la deformidad y mala alineación articular, la inestabilidad y la rigidez.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, manos (interfalángicas distales y proximales y trapeciometacarpiana), caderas, pequeñas articulaciones del raquis (interapofisarias y uncovertebrales), así como la primera metatarsofalángica del pie. No suele afectar a hombros, codos ni tobillos, salvo en casos de artrosis secundarias a traumatismos u otras enfermedades.

La expresión clínica es muy variable dependiendo de la articulación afecta y del momento evolutivo. Aunque el curso suele ser lento y progresivo, con frecuencia los pacientes sufren exacerbaciones dolorosas desencadenadas por traumatismos, sobrecarga, complicaciones periarticulares o bloqueos por degeneración meniscal o cuerpos libres articulares. Puede haber brotes inflamatorios, con derrame sinovial, a veces importante, como consecuencia directa de la enfermedad o de otra patología asociada (meniscopatías, artritis microcristalinas, osteonecrosis, etc…).

El síntoma fundamental es el dolor crónico de características mecánicas, que empeora con la actividad, especialmente al inicio de la misma y mejora con el reposo. El dolor característico de la artrosis es diurno, aparece al iniciar los movimientos, después mejora y reaparece con el ejercicio intenso. En fases tardías, el dolor aparece cada vez más precozmente y es de mayor intensidad, hasta que finalmente se hace de reposo y nocturno, en cuyo caso cabe plantear tratamiento quirúrgico dado que la destrucción articular suele ser ya extensa.

El cartílago no tiene terminaciones sensitivas, por lo que el dolor del paciente con artrosis se debe a inflamación de estructuras periarticulares, aumento de presión intraósea, alteración perióstica, sinovitis o contractura muscular.

La rigidez articular, generalmente de corta duración (<30 minutos) y la limitación funcional son también síntomas habituales en la artrosis.

A la exploración física es habitual ver un engrosamiento difuso en las articulaciones periféricas, a veces pudiendo palparse osteofitos. El rango o amplitud del movimiento articular suele estar disminuido, con dolor en los movimientos extremos. Es frecuente observar alteraciones de la alineación articular, con una capacidad funcional disminuida pero frecuentemente mucho menos de lo que la desalineación haría esperar, traduciendo así una adaptación funcional articular.

Los crujidos son frecuentes en la artrosis y se producen por el roce entre dos superficies rugosas intraarticulares. A veces son audibles pero otras sólo se perciben a la palpación (crépito articular). Son un signo indicativo y diferencial de artrosis.

Secundariamente a la lesión articular, el paciente refiere inestabilidad articular, lo que origina inseguridad para la marcha y ocasionales 'fallos', incluso con caídas al suelo. Probablemente a ello contribuye la atrofia muscular (primaria o secundaria al desuso), y las alteraciones propioceptivas que aumentan con la edad. También puede relacionarse esta inestabilidad con episodios de dolor agudo ocasionado por alteraciones intraarticulares (ej: punzadas por pinzamiento de un menisco degenerado).

Las complicaciones de la artrosis suelen depender de la localización de la articulación afecta. En la rodilla no son infrecuentes los cuerpos libres intraarticulares por condromatosis sinovial secundaria, así como la meniscopatía degenerativa, pudiendo en ambos casos provocar bloqueos y crisis dolorosas agudas. Si existe condrocalcinosis o depósitos cálcicos de hidroxiapatita pueden producirse cuadros de pseudogota con crisis inflamatorias agudas.

También en la rodilla pueden aparecer quistes poplíteos de Baker, que en caso de rotura dan lugar a un cuadro clínico de pseudotromboflebitis en la pantorrilla ipsilateral.

En la columna cervical y lumbar, la artrosis unciforme o interapofisaria respectivamente son causas de compresión radicular, y en ocasiones también de estenosis de canal raquídeo.

Como formas clínicas especiales de la artrosis podemos contemplar los siguientes cuadros patológicos:

Formas rápidamente progresivas

Suelen afectar a la cadera; un cuadro especial es la artritis destructiva del hombro con depósitos de hidroxiapatita y derrames hemáticos, denominado Hombro de Milwakee, que en fases terminales se acompaña de signos artrósicos; otro cuadro rápidamente progresivo es la artropatía de la hemodiálisis, con frecuente afectación cervical, y que se relaciona con depósitos de beta2-microglobulina.

Artrosis erosiva
Se trata de una forma de artrosis con brotes inflamatorios predominantemente en interfalángicas proximales, que progresa rápidamente y produce discapacidad importante por la deformidad, limitación y el dolor. El aspecto radiológico es característico, con interlínea en forma de S itálica.

Formas endémicas
Las enfermedades de Kashin-Beck (Siberia), Mseleni (Sudáfrica) y Malnad (India) son las más conocidas dentro de este grupo. Son de inicio precoz, a veces en la infancia con enanismo, y no son hereditarias, sospechándose que intervienen intoxicaciones por oligoelementos.

Artropatías endocrinometabólicas
En la acromegalia se produce una artrosis con osteofitos exuberantes pero con cartílago articular normal o aumentado, aunque de baja calidad. La deprivación estrogénica de la menopausia induce una rápida aparición de nódulos de Heberden en algunas mujeres. El hiperparatiroidismo induce artrosis, probablemente mediado por un depósito de cristales de pirofosfato. La diabetes puede favorecer la artrosis por vía de artropatías neuropáticas en pacientes con polineuritis que presentan alteraciones propioceptivas y anestesia en miembros inferiores. La hemocromatosis produce de forma característica una artrosis de las metacarpofalángicas 2ª y 3ª de ambas manos, si bien ésto también puede verse en labradores y trabajadores manuales. En la ocronosis es frecuente una coxopatía rápidamente destructiva.

Osteocondrodisplasias
Algunas displasias episisfisarias como la enfermedad de Fairbank (múltiple) o de Thiemann (en falanges) se asocian a cambios degenerativos articulares y artrosis precoz.

DATOS DE LABORATORIO

Salvo en las fases inflamatorias, los estudios analíticos habituales en sangre, en los pacientes con artrosis primaria objetivan resultados normales. En fases inflamatorias puede detectarse una moderada elevación de la VSG y/o de la PCR.

La analítica puede ser un instrumento importante para confirmar o descartar causas metabólicas de artrosis secundaria. En la tabla 3 se muestran los análisis de mayor interés para los trastornos correspondientes.

Tabla 3: ***Estudios de laboratorio en la artrosis secundaria***

Hemocromatosis
Ferritina elevada, con Saturación de transferrina >70%, gen de la hemocromatosis
Hiperparatiroidismo
Calcio normal o alto, PTH elevada
Hipotiroidismo
Elevación de TSH, disminución de T3 y/o T4
Gota
Elevación de uratos séricos, con crisis articulares o nefrolitiasis úrica
Cristales de urato monosódico en líquido sinovial o material tofáceo
Enfermnedad de Wilson
Ceruloplasmina sérica baja, cupremia elevada
Acromegalia
Elevación de GH sérica
Ocronosis
Acido homogentísico en orina
Sífilis
Serología positiva
Diabetes
Glucemia y hemoglobina glicosilada elevadas

Las propiedades físicas del líquido sinovial son de tipo mecánico en las fases no inflamatorias, con recuentos celulares menores de 2000 células/mm^3, viscosidad normal y aspecto transparente. En las fases inflamatorias el recuento celular asciende ligeramente y disminuye su viscosidad.

Dada la lenta progresión clínica y radiológica de la artrosis, sería muy deseable disponer de marcadores bioquímicos de actividad y progresión de la misma. Estos marcadores tendrían valor pronóstico y además permitirían monitorizar la efectividad de los fármacos antiartrósicos. Se han estudiado a tal fin algunas moléculas de degradación del cartílago, como el keratán-sulfato, condroitín-sulfato, la proteína oligomérica de la matriz (COMP) y fragmentos de proteoglicanos, entre otros[9]. Los niveles de estos marcadores tanto en líquido sinovial como en concentraciones séricas dependen de múltiples factores y por diversas consideraciones todavía no se ha encontrado ninguno que sea realmente fiable para establecer de un modo fiel el ritmo de progresión de la artrosis.

PRUEBAS DE IMAGEN

Radiología simple

La radiología simple sigue siendo la técnica de imagen de primera elección en el estudio de pacientes artrósicos. La tétrada característica de la artrosis consiste en pinzamiento del espacio articular, osteofitos marginales, esclerosis del hueso subcondral y geodas subcondrales. En fases precoces puede apreciarse sólo un discreto pinzamiento articular o algún osteofito aislado. En fases avanzadas se produce irregularidad del hueso subcondral, incluso con contacto directo entre los huesos adyacentes, fuerte esclerosis subcondral con geodas y desalineamiento de los ejes articulares, con deformidad articular. La correlación entre las alteraciones radiológicas y las manifestaciones clínicas (básicamente dolor y rigidez al iniciar los movimientos) no siempre es la esperada y depende de las articulaciones estudiadas, siendo mayor en rodillas, caderas y columna lumbar, y baja en las manos y columna cervical.

En el caso de dolores articulares o yuxtaarticulares, en los que la exploración física y la radiología no permitan un diagnóstico justificado, debe recurrirse a técnicas más sofisticadas.

Ecografía

La ecografía es una técnica útil para el estudio de complicaciones frecuentes en la artrosis, especialmente para confirmar la existencia de quistes de Baker poplíteos, así como su rotura. En caso de derrame sinovial, la ecografía permite determinar si existe hipertrofia sinovial asociada, lo que iría a favor de otros cuadros (p.ej.: artritis reumatoide). La ecografía también es capaz de detectar cuerpos libres intraarticulares, sugiriendo en ocasiones una condromatosis sinovial. Se trata de una técnica útil con indicaciones precisas.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea está indicada en el caso de sospecha de lesiones óseas ocultas, como osteocondritis, osteonecrosis epifisarias, fracturas subcondrales por sobrecarga, etc. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) está indicada en la artrosis para confirmar lesiones óseas relacionadas, especialmente en el estudio de bloques óseos (coalición tarsal o carpal), confirmación de estenosis de canal medular en raquis, estudio de congruencia fémoro-patelar, en la medición de ángulos de torsión de los cóndilos femorales, así como en la planificación prequirúrgica para artroplastias.

Resonancia Magnética (RM)

La Resonancia Magnética tiene indicaciones parecidas a la gammagrafía y la TAC, pero permite una mayor definición de estructuras blandas. Es de primera elección ante la sospecha de osteonecrosis ósea y lesiones tumorales. Los aparatos modernos, de potencia mayor de 2 Teslas, permiten la medición del tamaño del cartílago articular, pero debido a su alto coste su uso está limitado a estudios científicos y experimentales.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Habitualmente la anamnesis, la exploración física y la radiología son suficientes para el diagnóstico, estadiaje y pronóstico de los pacientes con artrosis. En caso de sospecha de artrosis secundaria de origen metabólico pueden ser útiles los estudios de laboratorio. En raros casos es preciso utilizar técnicas más sofisticadas.

La artroscopia, con o sin biopsia sinovial, es útil en caso de sospecha de cuerpos libres intraarticulares, condromatosis sinovial o meniscopatía. En estos casos la intervención tiene además aplicaciones terapéuticas, ya que permite extraer los cuerpos extraños o regularizar la superficie meniscal. Por otro lado, el lavado articular que se realiza durante el procedimiento artroscópico induce una mejoría clínica en numerosos pacientes, a veces prolongada.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de artrosis se realiza mediante anamnesis, exploración física y radiología simple en la inmensa mayoría de las ocasiones. Salvo en los estadíos iniciales, no suele haber dudas en el diagnóstico de la artrosis.

Tradicionalmente, se ha establecido una clasificación de la artrosis basada en criterios topográficos, o bien de tipo etiológico (tabla 2). Sin embargo, para poder incluir pacientes en estudios epidemiológicos o en ensayos clínicos de forma homogénea el Colegio Americano de Reumatología (ACR) creó en 1986 unos Criterios de Clasificación para la artrosis de rodilla[10] y en 1990 también para artrosis de manos[11] y cadera[12]. Estos criterios, que se exponen en la tabla 4, se han utilizado desde entonces de forma habitual en todos los estudios clínicos y epidemiológicos sobre artrosis, y son actualmente un estándar plenamente aceptado.

En cuanto a la valoración de severidad de la artrosis, Kellgren y Lawrence publicaron en 1957 un método de gradación de la artrosis de rodillas[13] (tabla 5), que ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos. Sin embargo, algunos autores han cuestionado su validez, dado que depende en exceso de la presencia de osteofitos y no valora adecuadamente la importancia del pinzamiento del espacio articular.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En todo paciente con sospecha clínica de artrosis se debe realizar una anamnesis clínica completa, exploración física, analítica básica y radiología simple con el objetivo de confirmar el diagnóstico y descartar otros tipos de patologías.

Anamnesis

Básicamente el paciente refiere un dolor de características mecánicas que aumenta con la sobrecarga articular y al inicio de la deambulación. Asimismo es frecuente la presencia de una rigidez articular inferior a 30 minutos y de predominio tras un periodo de inactividad (por ejemplo al levantarse de la cama o de una silla tras un periodo de descanso).

Exploración física

Inicialmente se debe valorar la presencia de crepitación, bloqueos, limitación del rango de movimientos activos y pasivos, deformidades y estabilidad articular. En ocasiones es posible poner de manifiesto la presencia de un discreto derrame articular y un aumento de calor local.

Analítica

Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular, por la rapidez en su determinación y su bajo coste debe formar parte del análisis general rutinario que se debe realizar a todos los enfermos reumáticos, ya que de entrada nos permitirá separar las afecciones de origen inflamatorio de las de origen mecánico como la artrosis, donde los reactantes de fase aguda se encuentran dentro de los límites de la normalidad. No obstante y en ocasiones, es posible obtener una ligera elevación de la velocidad de sedimentación globular.

En la artrosis primaria, la determinación analítica de la proteina C reactiva (PCR) no nos aporta ningún dato adicional, pues sus valores son normales.

Tabla 4: ***Criterios del American College of Rheumatology para la clasificación de la artrosis de las manos, caderas y rodillas***

Mano

1) Dolor en la mano y rigidez durante la mayor parte de los días del mes previo
2) Engrosamiento de estructuras óseas de más de 2 de las articulaciones seleccionadas (2ª y 3ª IFPs, 2ª y 3ª IFDs, trapeciometacarpianas)
3) Tumefacción en < 2 MCFs
4) Engrosamiento de estructuras óseas > 2 IFDs
5) Deformidad ósea en dos o más de las articulaciones seleccionadas (2ª y 3ª IFPs, 2ª y 3ª IFDs y trapeciometacarpianas de ambas manos)

Debe cumplir 1, 2, 3 y uno de los 2 últimos (4, 5)
Sensibilidad: 92%; Especificidad: 98%.

Cadera

1) Dolor en la cadera durante la mayor parte de los días del mes previo.
2) VSG < 20 mm/h
3) Radiografía con osteofitos
4) Radiografía con estrechamiento del espacio articular

Debe cumplir el 1 junto con al menos 2 de los criterios 2, 3, 4

Rodilla. Criterios clínicos

1) Dolor en la rodilla la mayor parte de los días del mes previo
2) Crepitación en la movilización activa de la articulación
3) Rigidez matutina de < 30 minutos
4) Edad >38 años
5) Engrosamiento de estructuras óseas en la exploración

Debe cumplir el criterio 1 junto con una de las siguientes combinaciones:
(2,3,4) (2, 5) ó (4, 5).
Sensibilidad: 89%; Especificidad: 88%

Rodilla. Criterios clínicos y radiológicos

1) Dolor en la rodilla la mayor parte de los días del mes previo
2) Osteofitos en los márgenes articulares en la radiografía
3) Líquido sinovial característico de la artrosis (no inflamatorio)
4) Edad > 40 años
5) Rigidez matutina < 30 minutos
6) Crepitación en la movilización activa de la articulación

Debe cumplir los criterios 1 y 2; o bien el 1 con alguna de estas combinaciones: (3,5,6) ó (4,5,6).
Sensibilidad: 94%; Especificidad: 88%

Tabla 5: ***Grados de Artrosis Radiológica (Kellgren y Lawrence)***

0) Ausencia de osteofitos
1) Osteofitos dudosos
2) Osteofitos mínimos, posiblemente con pinzamiento, quistes y esclerosis
3) Osteofitos moderados, bien definidos, con pinzamiento moderado
4) Artrosis severa con grandes osteofitos y claro pinzamiento de interlínea

Tabla 6: ***Características del líquido sinovial en la artrosis***

	Artrosis
Color	Claro/Amarillo
Transparencia	Transparente
Viscosidad	Alta
Coagulo Mucina	Bueno
Leucocitos / PMN	< 2.000 mm^3 / < 25%

Hemograma y bioquímica
Por lo que respecta a los parámetros hematológicos y bioquímicos en la artrosis, no existe ningún dato de laboratorio específico de enfermedad primaria.

Estudio del líquido sinovial (tabla 6)

Radiología simple
Los signos radiológicos fundamentales de artrosis son:
- Pinzamiento de la interlínea articular de forma no uniforme en toda la articulación.
- Osteofitos marginales: proliferaciones óseas que aparecen en los bordes de la articulación como consecuencia de la neoformación ósea secundaria al estrés mecánico repetitivo.
- Esclerosis del hueso subcondral: Hiperdensidad ósea del hueso subyacente al cartílago articular.
- Geodas o quistes subcondrales: Presencia de cavidades óseas en las zonas de mayor presión mecánica.
- Luxaciones o subluxaciones en forma de pérdida de la alineación articular en los estadios más evolucionados de la enfermedad.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

En el diagnóstico inicial de la artrosis de manos, rodillas o caderas se recomienda la realización de una analítica general básica y un estudio radiológico de las articulaciones sintomáticas. Posteriormente y en función de la evolución clínica referida por el paciente se puede realizar un estudio anual de imagen para valorar la progresión del daño radiológico articular.

Radiografías
En el contexto del estudio complementario por imagen se recomiendan solicitar las siguientes proyecciones radiológicas en función de la articulación a estudio:

Manos
Radiografía postero-anterior o palma-placa de manos (es la proyección habitual).

Radiografía de Norgaard (oblicua anteroposterior) si se desea descartar patología erosiva a nivel de la cara radial de las articulaciones metacarpo-falángicas, inferfalángicas proximales, hueso piramidal o pisiforme.

Rodillas
Radiografía en carga bipodal antero-posterior y lateral de rodillas: se evalúa la pérdida de cartílago en ambos compartimentos femoro-tibiales, el desplazamiento de la tibia respecto al fémur y la posible angulación en varo o valgo.

Radiografía axial de rótulas a 30^0: permite visualizar de forma adecuada la posición de las rótulas.

Caderas
Radiografía antero-posterior de caderas: se coloca la cadera en rotación interna para visualizar de forma óptima el cuello femoral.

Radiografía axial de caderas (lateral en "anca de rana"): la cadera se coloca en abducción y permite un estudio adecuado de las regiones anterior y posterior de la cabeza femoral.

Otras pruebas de imagen
En ocasiones, es necesaria la realización de pruebas adicionales de imagen para completar el estudio y confirmar o excluir los hallazgos obtenidos mediante la radiología simple.

Así por ejemplo, es útil la solicitud de un estudio mediante TAC para confirmar la sospecha de una artrosis coxofemoral de predominio en la región posterior articular.

También la solicitud de una ecografía de rodilla nos permite descartar la presencia de una

patología de partes blandas asociada (bursitis, tendinosis, etc...) o incluso el estudio mediante la resonancia magnética nos permite determinar la integridad de los meniscos articulares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las tablas 7, 8 y 9 se relacionan los procesos patológicos con los que más frecuentemente hay que establecer el diagnóstico diferencial.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se recomienda la valoración de un paciente con artrosis a intervalos de 1 año reevaluando en cada ocasión el grado de dolor, el estado global del paciente, su función articular y la progresión radiológica de la enfermedad.

El grado de dolor suele ser medido mediante una escala visual analógica (EVA) cuantificada de 0 a 10 centímetros en el que el 0 corresponde a ausencia de dolor y el 10 al máximo dolor posible.

Asimismo para la valoración del estado global de salud del paciente se suele utilizar la misma escala EVA aunque en esta ocasión el 0 corresponde a un estado de salud muy bueno y el 10 a un estado de salud muy malo.

Para la valoración de la función articular son habitualmente utilizados los índices WOMAC y el de Lequesne. Éste último por ser más conciso y breve suele ser más utilizado en la práctica clínica diaria, pudiéndose aplicar tanto al paciente con artrosis de rodillas como de caderas.

PRONÓSTICO

La progresión de la artrosis es muy variable. Habitualmente suele evolucionar de forma lenta, alternando periodos de mayor y menor sintomatología clínica. Las articulaciones sometidas a una mayor sobrecarga mecánica, tales como la cadera o las rodillas, suelen evolucionar de forma más rápida, presentando en consecuencia un peor pronóstico.

Tabla 7: ***Diagnóstico diferencial de la artrosis de manos***

Artrosis de manos	Artritis reumatoide	Artritis psoriásica	Gota
Afectación de IFP, IFD y trapecio-MTC Reactantes fase aguda normales Osteofitos / Geodas	Afectación IFP, MCF y huesos carpo Reactantes fase aguda elevados Erosiones óseas	Predominio IFD Reactantes fase aguda elevados Erosiones óseas	Afectación IFD en forma de tofos que pueden ser puncionados y aspirados

Tabla 8: ***Diagnóstico diferencial de la artrosis de rodillas***

Artrosis de rodilla	Condrocalcinosis	Roturas meniscales	Necrosis avascular
Dolor mecánico que aumenta al inicio de la deambulación y crepitación asociada	Dolor inflamatorio en forma de crisis con afectación bilateral de rodillas y de otras localizaciones menos típicas de artrosis (codos, muñecas, hombros). Calcificaciones radiológicas asociadas	Dolor mecánico que se agudiza al subir y bajar escaleras con sensación de bloqueo articular asociado	Dolor en reposo y de predominio nocturno con rigidez asociada

Tabla 9: ***Diagnóstico diferencial de la artrosis de caderas***

Artrosis de cadera	Bursitis pertrocantérea	Necrosis avascular	Sacroilitis
Dolor mecánico localizado en región inguinal con irradiación a región anterior del muslo y rodilla ipsilateral y limitación funcional asociada	Dolor selectivo a la palpación en la región trocantérea del fémur y que aumenta con el decúbito lateral por compresión de la bursa	Dolor que aumenta con la sobrecarga y no desaparece con el reposo nocturno	Dolor a nivel de región sacroíliaca de predominio nocturno y matutino y que no se relaciona con el ejercicio físico

PREVENCIÓN

El objetivo de la prevención debe dirigirse hacia evitar aquellos factores de riesgo que son modificables tales como la obesidad, el estrés repetitivo sobre una misma articulación o los traumatismos severos articulares.

El sobrepeso corporal aumenta la carga mecánica sobre las articulaciones, pudiendo originar cambios en la postura y deambulación, llegando a alterar la biomecánica articular y provocando un mayor estrés y sufrimiento en la articulación. En el estudio Framingham, el exceso de peso corporal en el adulto joven predijo de forma evidente la aparición de artrosis de rodilla en los años posteriores.

La realización de una dieta eficaz que permita en una mujer de mediana altura la pérdida de 5 Kg de peso se asocia con una disminución del 50% en el riesgo de sufrir una artrosis sintomática de rodilla.

En este contexto, es importante incidir en la dieta a los pacientes obesos como una medida adecuada de prevención de la enfermedad degenerativa articular.

La relación entre la actividad laboral y ciertos tipos de artrosis es bastante evidente. El hecho de realizar de forma repetitiva los mismos movimientos articulares conlleva a la larga una degeneración precoz de la articulación. Así, está bien documentada la relación existente entre la artrosis de rodillas y aquellos trabajados que implican movimientos repetitivos y constantes de flexión de dichas articulaciones. Asimismo, los trabajadores con un importante trabajo manual presenta de forma más habitual artrosis de las manos.

Las actividades deportivas en jugadores de élite pueden asimismo provocar una mayor incidencia de artrosis en determinadas localizaciones, tales como las rodillas o los tobillos en atletas o futbolistas respectivamente.

Los traumatismos que provocan una incongruencia anatómica e inestabilidad articular favorecen la aparición de una artrosis secundaria tanto clínica como radiológica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la artrosis debe ser individualizado, adaptado a cada localización, basado en un diagnóstico correcto y aplicado lo más precozmente posible. Generalmente, precisa de la colaboración de varias especialidades y existen diversas guías que orientan sobre los tratamientos que han demostrado una evidencia favorable sobre las manifestaciones de la artrosis. Nosotros seguiremos las recomendaciones sobre la artrosis de la rodilla y cadera elaboradas por el grupo ESCISIT de la EULAR y de una revisión sistemática reciente de las terapias de la artrosis de la mano.

Los tratamientos de la artrosis comprenden aspectos no farmacológicos (estilo de vida, ejercicio, obesidad, educación, etc.), farmacológicos (analgésicos, AINE, tratamientos tópicos) e intervenciones invasivas (infiltraciones intraarticulares, lavado artroscópico, artroplastia, etc.).

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Educación sanitaria del paciente respecto a su artrosis y su tratamiento.
- Prevención o retraso de la progresión de la enfermedad y sus consecuencias.
- Alivio del dolor.
- Mejoría de la función y reducción de la discapacidad.

Como todo proceso crónico, es imprescindible mentalizar al paciente de su colaboración a lo largo de la vida en el cumplimiento de las recomendaciones para mejorar su calidad de vida.

Tratamiento de la artrosis de la mano[14]

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, a doble ciego y aleatorizados (ECA) que evalúan tratamientos no farmacológicos y farmacológicos en pacientes con artrosis de manos, publicados desde 1966 hasta 2004. Fueron analizados 31 ECA, señalando el escaso número de estudios en comparación con la artrosis de rodillas y/o caderas. En general, metodológicamente son de baja calidad, con falta de consistente definición de caso, así como de estandarización de evaluación del desenlace terapéutico. El número y localización de articulaciones sintomáticas de las manos del grupo en tratamiento no está usualmente establecido, ni en la situación basal ni al final del estudio. Los métodos usados para la randomización, doble ciego y asignación fueron raramente descritos. No pudo realizarse un metaanálisis.

Debido a estos inconvenientes y limitaciones metodológicas, no puede recomendarse un tratamiento práctico fidedigno a los pacientes con artrosis de manos sintomática, y por tanto el reumatólogo tiene la necesidad de usar su propio juicio clínico para seleccionar el tratamiento apropiado.

No obstante, basándose en los 31 ECA analizados, y aunque no esté cuantificada la categoría de evidencia, se puede concluir que al menos hay "alguna evidencia" de eficacia en las siguientes terapias (citamos sólo las más usuales en nuestro medio):

- Terapia ocupacional.
- Férulas para artrosis trapecio-metacarpiana.
- Vitamina B12 con folato.
- Capsaicina tópica.
- Yoga.
- Terapia SPA.
- AINE orales.
- Sulfato de glucosamina.
- Condroitín sulfato.

Concluyen, pues, que todos estos datos deben estimular recomendaciones específicas para ECA de la artrosis de manos y ser el inicio para el desarrollo de unas guías clínicas de consenso.

Sin embargo, dado el particular cuadro clínico de la artrosis de manos y su gran componente genético, con brotes inflamatorios intermitentes y progresiva disminución de la sintomatología a medida que aparecen las deformaciones de los nódulos de Heberden y Bouchard proponemos el siguiente esquema terapéutico:

1) Educación sanitaria del paciente. Explicar la historia natural del proceso y así estimular su colaboración en el tratamiento a largo plazo.

2) Evitar microtraumatismos de las manos, especialmente en fases dolorosas. Esto es más importante aún en trabajadores manuales.

3) Sencillos ejercicios que fortalezcan la musculatura de los dedos y manos, con la indicación de hacerlos de forma continuada, tengan o no dolor. Por ejemplo, abrir y cerrar la mano y juntar y separar los dedos con la mano en extensión, 30 movimientos de cada ejercicio dos veces al día.

4) No hay inconveniente, sobre todo si hay déficit en pacientes de edad avanzada, en administrar ácido fólico + Vitamina B12.

5) Tratamiento del dolor:

a) Capsaicina tópica, aplicada 4 - 5 veces al día.
b) Paracetamol, 1 gr., hasta 4 veces al día.
c) En caso de falta de respuesta y/o en presencia de brotes inflamatorios, añadir AINE orales con las precauciones pertinentes. Si hay riesgos gastrointestinales emplear gastroprotección, extremar la prudencia si existen riesgos cardiovasculares, vigilancia de la tensión arterial, evitar los AINE si es posible en los pacientes anticoagulados, establecer un control estricto de función renal, sobre todo en pacientes de mayor edad. Dada la importante comorbilidad de la población afectada de artrosis de manos, aconsejamos sólo puntualmente y por cortos períodos el uso de AINE orales. Pueden ensayarse sin embargo AINE tópicos.

6) Tratamiento con modificadores de síntomas a largo plazo y/o potenciales modificadores de la estructura. En nuestra opinión, el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina deben utilizarse en fases iniciales de la enfermedad y de forma continuada, con la finalidad de ahorro de analgésicos, AINE y posible modificación de estructura articular a largo plazo.

7) Tratamiento particular de la artrosis trapecio-metacarpiana. Es muy útil inmovilizar la articulación con una férula que no impida el uso de la mano, durante unas dos o tres semanas o infiltrar corticoides de depósito. Sin embargo, en algunos casos rebeldes será necesario fijar quirúrgicamente la articulación.

8) La terapia ocupacional, así como el uso de instrumentos y acondicionamientos en el hogar para abrir grifos, puertas, utilizar cuchillos y tenedores de fácil prensión, etc., son muy útiles para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

9) El resto de medidas, tales como hacer yoga, balneoterapia, etc., las consideramos alternativas opcionales.

10) Con todas las modalidades terapéuticas descritas, aunque no evitemos la deformación, se podrá preservar la función, eliminar el dolor y quizá frenar la progresión de la enfermedad a largo plazo, para lo cual, hay que insistir al paciente en la necesidad de su colaboración activa.

Tratamiento de la artrosis de cadera

Para describir el tratamiento actual de la artrosis de cadera nos basaremos en la reciente guía publicada por la EULAR (grupo ESCISIT)[15] en la que se desarrollan diez principios de tratamiento a través de un método DELPHI y por una revisión bibliográfica de 461 estudios que cumplían requisitos aceptables de medicina basada en la evidencia. Es un estudio multicéntrico en el que han participado 23 expertos (18 reumatólogos, 4 cirujanos ortopédicos, 1 epidemiólogo) representando 14 países del entorno europeo, entre ellos España.

En la tabla 10 se muestra un esquema de valoración jerárquica de la Evidencia Científica, así como la Fuerza de recomendación.

Las diez proposiciones descritas son las siguientes:

El manejo óptimo de la artrosis de cadera requiere una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Parece obvio que sea así, sin embargo no hay estudios que lo evidencien. Se propone a instancias del grupo de Expertos (Categoría Evidencia 4. Fuerza de recomendación D).

Tabla 10: ***Categorías de evidencia científica***

Categoría	Evidencia procedente de
1A	Metaanálisis de ECA
1B	Al menos un ECA
2A	Al menos un estudio controlado sin asignación aleatoria
2B	Al menos un estudio quasi-experimental
3	Estudios descriptivos, como los estudios comparativos, de correlación de casos y controles
4	Informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades en la materia
Fuerza de la recomendación	
Categoría	**Basada directamente en**
A	Evidencia de categoría 1
B	Evidencia de categoría 2 ó recomendación extrapolada a partir de evidencia de categoría 1
C	Evidencia de categoría 3 o recomendación extrapolada a partir de evidencia de categoría 1 ó 2
D	Evidencia de categoría 4 o recomendación extrapolada a partir de evidencia de categoría 2 ó 3

El tratamiento de la artrosis de cadera debe ser adaptado de acuerdo a los siguientes factores.

a) Factores de riesgo tales como la obesidad, la presencia de factores mecánicos adversos u otros factores de riesgo generales (edad, sexo, comorbilidad y comedicación).
b) Intensidad del dolor, discapacidad.
c) Localización y grado de daño estructural.
d) Deseos y expectativas del paciente.

Aunque constituye una situación ideal, en la práctica clínica no están completamente estudiados todos estos aspectos en ensayos clínicos. Sin embargo, algunos estudios observacionales y evaluaciones económicas proporcionan evidencias para su aplicación (Categoría de evidencia 3. Fuerza de recomendación C).

El tratamiento no farmacológico debe incluir educación sanitaria, ejercicio, ayudas de descarga (bastones, plantillas) y reducción de peso si hay obesidad o sobrepeso (IMC ≥27).

Educación

Un ensayo clínico randomizado de 24 meses de duración muestra que los pacientes que reciben educación con sesiones informativas cada 2-6 semanas tienen menos dolor que el grupo control (Categoría evidencia 1B. Fuerza recomendación A).

Ejercicio

No encuentran ningún ECA específico sobre la artrosis de cadera. No obstante, consideran que el ejercicio puede ser beneficioso, como lo ha demostrado en otras localizaciones (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación: no aplicable).

Ayudas de descarga

No hay estudios de ECA, pero habitualmente se aconseja utilizar bastón en el lado contralateral, plantillas de descarga y plantillas correctoras de dismetrías (Categoría de evidencia 4. Fuerza de recomendación D).

Reducción de peso

Una revisión de estudios observacionales (11 de casos y controles y 1 de cohorte) muestra una relación positiva entre obesidad y artrosis de caderas en estudios de casos controles pero no en el de cohorte. No existen ECA (Categoría de evidencia 3. Fuerza de recomendación D).

Paracetamol: por su eficacia y seguridad (hasta 4 g/día) es el analgésico de primera elección para el dolor leve-moderado y si es eficaz debe ser el preferido a largo plazo.

Aunque no hay evidencia directa que sostenga el uso de paracetamol en la artrosis de cadera y la disminución de la sintomatología es menor que con AINE, sí que la hay en cualquier otra localización de artrosis y dada su mayor seguridad gastrointestinal y renal es aconsejable iniciar el tratamiento del dolor con paracetamol a dosis plenas (Categoría de evidencia 3. Fuerza de recomendación no aplicable).

Los AINE a la dosis más baja efectiva deben añadirse o sustituir al paracetamol en los pacientes que responden inadecuadamente a este fármaco. En pacientes con riesgo gastrointestinal deben usarse gastroprotectores o AINE tipo COXIB.

Una revisión sistemática de 14 estudios caso-control-placebo muestran un tamaño del efecto en el alivio del dolor de 0.65 (95 % CI 0.12 - 1.26) y el número necesario a tratar (NNT) para obtener beneficio frente al placebo fue de 4 (95 % CI 3 a 6), lo que apoya el uso de AINE.

Sin embargo, en pacientes con riesgo gastrointestinal debe añadirse misoprostol, inhibidores de la bomba de protones o doble dosis anti-H2.

También pueden utilizarse AINE inhibidores de la COX-2 (COXIB) que ha demostrado ser costo efectivo. No obstante, dado el incremento de efectos cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebral vascular, con el uso de algunos de estos fármacos, debemos ser muy cautos en su utilización y evitarlos en pacientes con patología cardiovascular o importantes factores de riesgo. En caso de insuficiencia renal no es aconsejable su uso (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

Analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en pacientes en los que los AINE, incluídos los COXIB, están contraindicados, son ineficaces y/o escasamente tolerados.

Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son efectivos para la artrosis de cadera (Categoría de evidencia 1B), sin embargo su efecto puede no ser mejor que el paracetamol solo o inferior al uso de AINE. Por este motivo se reservan para los pacientes en los que hay contraindicaciones o insuficiente eficacia del paracetamol, AINE o COXIB (Fuerza de recomendación A).

Los fármacos modificadores de la sintomatología a largo plazo (SYSADOA -sulfato de glusosamina, condroitín sulfato, diacereína, compuestos insaponificables de soja y ácido hialurónico-) tienen un efecto sintomático y baja toxicidad, pero el tamaño del efecto es pequeño. Los pacientes en los que estarían indicados no están bien definidos y la modificación relevante de la estructura articular, así como su fármaco-economía no están bien establecidos.

De los estudios analizados, los autores concluyen que no hay evidencia directa que sostenga beneficios clínicos (mejoría en el dolor y la función) del sulfato de glucosamina en la artrosis de cadera, aunque existe categoría 1A de evidencia para alguna otra articulación.

Un ECA demuestra que condroitín sulfato efectivamente reduce el dolor y la discapacidad funcional debida a la artrosis de cadera (Categoría 1B). Los beneficios sintomáticos de compuestos de soja y diacereína no son concluyentes (Categoría 1B. Fuerza de recomendación no aplicable).

En cuanto al ácido hialurónico la evidencia es pobre (Categoría 3. Fuerza de recomendación C).

En fin, el efecto modificador de estructura y el cálculo de coste-efectividad de estos fármacos todavía debe ser establecido en próximos estudios.

La inyección intraarticular de esteroides (guiada por ultrasonidos o rx) puede ser considerada en pacientes con un brote que no respondan a los analgésicos o AINE.

De tres ensayos con controles en la cadera, de los cuales sólo uno era randomizado y a doble ciego y de dos ensayos no controlados se deduce una mejoría del dolor a corto plazo (< 3 meses), pero se concluye que estos resultados no son definitivos y que se precisan ensayos controlados con placebo (Categoría 1B. Fuerza de recomendación: no establecida).

Osteotomía y procedimientos que preserven la articulación deben ser considerados en adultos jóvenes con artrosis de cadera sintomática, especialmente en presencia de displasia o deformidad en varus o valgo.

Las osteotomías de pelvis o de cuello femoral pueden descargar la cadera afecta de displasia o deformidad en valgo o varo. La mayoría de los estudios son de cohorte y no se han encontrado ECA. Otros estudios observacionales avalan procedimientos de preservación articular con desbridamientos artroscópicos y dislocación de cadera con reconstrucción compensatoria.

En conclusión, la evidencia sobre osteotomía y preservación quirúrgica de la articulación es escasa (Categoría de evidencia 3. Fuerza de recomendación C).

La prótesis de cadera debe ser considerada en pacientes con evidencia radiográfica de artrosis, con dolor y discapacidad refractarios.

A causa de problemas éticos y metodológicos, comparaciones entre prótesis total de caderas con placebo o cuidados estándar, no han sido evaluados por ECA. Sin embargo, hay muchos estudios comparativos entre diferentes tipos de prótesis y seguimientos de pacientes (hasta 77.375), con una media de 9.4 años (rango 2 - 20 años). El porcentaje de pacientes libres de dolor al final del estudio fluctúa desde 43.2 % a 84.1 % dependiendo del tipo de prótesis. Otros aspectos que se han evaluado han sido los criterios de indicación de prótesis y el coste-efectividad. En conclusión, la prótesis total de cadera es efectiva en mejorar el dolor y la función (Categoría de

evidencia 3). Es más costo-efectiva en mujeres jóvenes. Los cambios radiológicos son habitualmente suficientes para confirmar el diagnóstico y la severidad del cambio radiológico, así como del dolor y la discapacidad, son factores de riesgo para el requerimiento de prótesis. Es obvio que la severidad del dolor y la discapacidad son la clave para la indicación de la intervención quirúrgica.

Tratamiento de la artrosis de rodilla[16-17]

El mismo grupo de la EULAR, ESCISIT, realizó una revisión con metodología muy parecida a la que se ha utilizado para la artrosis de cadera y publicó sus recomendaciones en el año 2003. Se revisaron 545 publicaciones entre los años 1966 a 2002 y se identificaron 33 modalidades de tratamiento. Se proponen diversos grupos de categorías de la evidencia, fuerza de recomendación, puntuación y calidad de los artículos, tamaño del efecto, perfiles de toxicidad, y se comentan 10 proposiciones de tratamiento y 10 temas de futura investigación. La tabla 11 muestra las modalidades de tratamiento identificadas para tratar la artrosis de rodillas.

Las recomendaciones propuestas por dicho grupo de trabajo son las siguientes:

El tratamiento óptimo de la artrosis de rodilla requiere una combinación de modalidades terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas.

Hay evidencia indirecta de que los programas de ejercicio físico, fisioterapia, reducción de peso combinada con ejercicio, educación sanitaria y el uso de plantillas en cuña añaden un beneficio adicional cuando se emplean junto con analgésicos o AINE (Categoría de la Evidencia 1B).

Tratamiento de la artrosis de rodilla debe individualizarse en función de los siguientes factores.

a) Factores de riesgo para la artrosis de rodilla (obesidad, factores mecánicos adversos, actividad física).
b) Factores de riesgo generales (edad, comorbilidad, polimedicación)
c) Intensidad del dolor y discapacidad.
d) Signos de inflamación, por ejemplo derrame sinovial.
e) Localización y grado de lesión estructural

Estos principios son globalmente aceptados, sin embargo, no hay una justificación específica basada en la evidencia científica, en el momento actual, que demuestre de un modo definitivo su validez en la artrosis de rodilla.

Tabla 11: ***Modalidades de tratamiento identificadas para tratar la artrosis de rodilla***

No farmacológicas	Farmacológicas	Intraarticulares	Quirúrgicas
Educación sanitaria	Paracetamol	Corticosteroides	Artroscopia
Ejercicio	AINE	Ácido hialurónico	Osteotomía
Plantillas	Analgésicos opioides	Irrigación oscilante	SRU
Dispositivos ortésicos	Hormonas sexuales		STR
Reducción de peso	SYSADOA		
Láser	Fármacos psicotropos		
Balneario	AINE tópicos		
Teléfono	Capsaicina tópica		
Vitaminas y minerales			
CEM pulsado			
Ultrasonidos			
TENS			
Acupuntura			
Nutrientes			
Plantas medicinales			

CEM, tratamiento de campo electromagnético; TENS, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SYSADOA (SYmptomatic Slow Action Drugs for OA (fármacos de acción lenta sintomáticos para la artrosis) (incluye aguacate / soja insaponificables (ASU), condroitina, diacereína y glucosamina); SRU, sustitución de rodilla unicompartimental; STR, sustitución total de rodilla.

El tratamiento no farmacológico de la artrosis de rodilla debe incluir educación sanitaria, ejercicio, dispositivos de ayuda (bastones, plantillas, dispositivos de sujeción de la rodilla) y reducción del peso.

Educación

Un metaanálisis y varios ECA ponen de manifiesto que las medidas de educación sanitaria son útiles para reducir el dolor y aumentar las capacidades de afrontamiento ante el mismo. También reduce el número de visitas al médico de atención primaria y, por tanto, tiene implicaciones en la mejora de los costes. No obstante, tiene escaso efecto sobre la función articular. Las técnicas eficaces son los programas de educación sanitaria individualizados, las llamadas telefónicas regulares, terapia de grupo y educación sobre capacidad de afrontamiento individual y con ayuda del cónyuge. (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

Ejercicio

Basado en ECA, existe fuerte evidencia que el ejercicio aeróbico y de resistencia reduce el dolor y mejora la función de los pacientes con artrosis de rodilla, disminuyendo la incidencia acumulativa de discapacidad para las actividades de la vida cotidiana y mejorando la marcha. Es aconsejable, aparte de los ejercicios, caminar una media hora al día por terreno llano, evitando subir y bajar escaleras en exceso, así como querer forzar en demasía la rodilla, con la idea equivocada de que esto va a mejorar la artrosis. No se ha determinado aún la pauta de ejercicio óptima. (Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación A).

Dispositivos de ayuda

El uso de dispositivos ortopédicos para la rodilla en varo puede mejorar el dolor y la función. Asimismo, las plantillas con cuña lateral en el genu varo son útiles para mejorar el dolor y reducir el consumo de AINE. Ello podría explicarse por la reducción de la carga del compartimento medial a corto plazo.(Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación B). No hay estudios sobre el uso de bastones, aunque se suelen recomendar.

Reducción de peso

Un estudio de cohortes demuestra que la reducción de peso disminuye la aparición de una artrosis sintomática en mujeres. Un ECA muestra que la combinación de ejercicio y reducción de peso mejora la función y reduce el dolor en adultos ancianos al menos durante 6 meses. (Grado de evidencia 1B. Fuerza de recomendación B).

En cuanto a las opciones o recomendaciones de intervenciones farmacológicas elaboradas por la EULAR en el año 2003, un panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) acaba de publicar un primer documento de consenso complementario sobre la artrosis de rodilla, por lo que añadiremos sus comentarios en cada apartado.

Paracetamol es el analgésico oral que debe ensayarse en primer lugar y, si da resultado, es el analgésico oral preferido a largo plazo.

Aunque el paracetamol se utiliza ampliamente y es el analgésico oral recomendado para la artrosis de rodilla, son pocos los estudios que evalúan directamente su eficacia. No obstante, existen ECA que muestran que el paracetamol es efectivo en el tratamiento de la artrosis de rodilla y comparable a ibuprofeno a corto plazo y casi igual de eficaz que naproxeno. También demuestran que puede tomarse de forma segura a largo plazo (Categoría de Evidencia 1B. Fuerza de recomendación A).

A pesar de la reciente controversia sobre la seguridad gastrointestinal de paracetamol, la revisión de la literatura apoya un mejor perfil de tolerancia GI respecto a los AINE no selectivos.

El documento de consenso de la SER comenta que la prescripción de paracetamol como fármaco de primera elección debe ser individualizada, ya que no depende de su mayor eficacia sino de otros condicionantes que pueden ser importantes en determinados pacientes (seguridad, intensidad del dolor, relación coste-beneficio, preferencias del paciente, etc.).

Por otra parte no hay datos que nos permitan saber si el paracetamol podría a largo plazo ser lesivo o protector del cartílago articular.

Las aplicaciones tópicas (AINE, capsaicina) tienen eficacia clínica y son seguras.

La capsaicina tópica y diversos geles de AINE (diclofenaco, eltenaco, ketoprofeno y piroxicam) disminuyen el dolor en comparación con placebo y sin efectos secundarios sistémicos ni toxicidad gastrointestinal. Muestran efectos adversos en menos del 1,5% de los casos, siendo las reacciones cutáneas locales su principal inconveniente.

Sugerimos su uso, asociado al paracetamol si éste no es suficientemente eficaz antes de usar AINE orales y/o analgésicos opioides (Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación A).

El panel de expertos de la SER matizan en este apartado que los ECA con AINE tópicos sólo son de

4 semanas de duración y, por tanto, se desconoce si es eficaz a largo plazo, y que tampoco existen evidencias de diferencias de eficacia entre los diversos preparados.

En cuanto a la capsaicina, encontraron un seguimiento mayor (3 meses) con eficacia mantenida (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

No hay trabajos que comparen la eficacia terapéutica entre capsaicina y AINE tópicos.

Debe considerarse el empleo de AINE en los pacientes que no responden a paracetamol. En los pacientes con un aumento del riesgo gastrointestinal, deben utilizarse AINE no selectivos junto con agentes gastroprotectores, o bien inhibidores selectivos de la COX-2.
Aunque de los estudios analizados por el grupo ESCISIT se desprende que los AINE son más eficaces que el paracetamol, no hay suficiente evidencia para afirmar que deben utilizarse en todos los pacientes en que paracetamol es ineficaz. Señalan que no hay ECA que hayan utilizado la falta de alivio del dolor durante el tratamiento con paracetamol como criterio de entrada para un ensayo clínico. No obstante, es frecuente utilizarlos puntualmente o de forma más continua en brotes inflamatorios de la artrosis y casos con dolor intenso.

Si existe riesgo gastrointestinal, o bien se utiliza gastroprotección con misoprostol, dosis doble antagonistas H-2, o inhibidores de la bomba de protones en caso de utilizar AINE clásicos, o bien directamente se usará AINE selectivos de COX-2. En cualquier caso, ambos presentan acontecimientos adversos cardio-renales, por lo que no serán de elección si existe patología cardiovascular o insuficiencia renal (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

En el documento de consenso de la SER se preguntan si deben ser los AINE la primera elección para el control del dolor en la artrosis de rodilla.

La respuesta es que a pesar de ser más eficaz los AINE con respecto al paracetamol (existe la misma diferencia en el alivio del dolor entre paracetamol y placebo, que entre AINE y paracetamol), puesto que no tenemos unos predictores clínicos de respuesta al paracetamol o a los AINE, el juicio clínico será individualizado valorando, seguridad, eficacia, preferencias del paciente y comorbilidad. No obstante, será recomendable iniciar el tratamiento con paracetamol y observar su respuesta (Fuerza de recomendación A).

La segunda pregunta que desean responder es si los AINE destruyen el cartílago articular o favorecen y/o aceleran la progresión de la enfermedad. No se ha encontrado evidencia científica salvo para la indometacina (Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación B).

En relación con los COXIB, intentan responder a las mismas preguntas que se han formulado con los AINE clásicos. La respuesta es que en el control del dolor de la artrosis de rodilla son más eficaces que el paracetamol, siendo su eficacia similar a los AINE no selectivos (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

En relación a si tienen algún efecto sobre la progresión de la artrosis no hay respuesta por falta de estudios.

Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en los pacientes en los que los AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 están contraindicados, son ineficaces y/o son mal tolerados.
El uso de analgésicos opioides es una alternativa lógica, con amplia utilización clínica, en los casos que describe el enunciado, aunque la evidencia es indirecta. Un ECA mostró que el tratamiento con tramadol permitía una reducción de la dosis de naproxeno. Hay que vigilar, especialmente en ancianos, sus efectos secundarios y sus interacciones con sedantes. Es útil prevenir el efecto adverso más frecuente, como son las náuseas y estreñimiento con fármacos procinéticos y dieta adecuada (Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación B).

El grupo español recomienda también el uso de tramadol, así como su combinación con paracetamol y/o AINE porque ha demostrado su eficacia en el tratamiento de brotes dolorosos y aumenta la Fuerza de recomendación a un nivel A.

Los SYSADOA (sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico) tienen efectos sintomáticos y pueden modificar la estructura.
SYSADOA (SYmptomatic Slow Action Drug OsteoArtritis) es una denominación genérica para un grupo de fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis y que pueden tener la posibilidad (actualmente no demostrada) de modificar la estructura cartilaginosa. En unos países se clasifican y usan como fármacos de prescripción y en otros se consideran alguno de ellos (condroitín sulfato y sulfato de glucosamina) como suplementos dietéticos.

Como dato de interés, estos fármacos abren la posibilidad de actuar sobre la degradación cartilaginosa y frenar la progresión de la artrosis, sobre

todo si se actúa en estadíos precoces y también pueden reducir las necesidades de tratamiento sintomático analgésico o con AINE.

Sulfato de glucosamina (SG) y condroitín sulfato (CS)

De los estudios analizados por la EULAR y la SER, se deducen las siguientes recomendaciones:

1) El SG y CS son eficaces en mejorar el dolor y la capacidad funcional (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

2) El SG no disminuye la necesidad de analgesia de rescate (Categoría de evidencia 1B. Fuerza de recomendación A). El CS reduce las necesidades de AINE y analgésicos (Categoría de evidencia 1A. Fuerza de recomendación A).

3) Pueden retardar la pérdida de cartílago femorotibial (Categoría de evidencia para SG 1A, CS 1B, Fuerza de recomendación para ambos A).

4) No hay de momento evidencia científica definitiva de que SG o CS sean capaces de reducir el número de artroplastias de rodillas, pero se está investigando en este campo.

Diacereína

1) Con los datos actuales no se puede concluir si es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla, no obstante, el comité de la SER, basándose en opiniones de expertos recomiendan su tratamiento (Categoría de evidencia 4. Fuerza de recomendación A).

2) No hay datos para responder si la diacereína es eficaz para disminuir las necesidades de analgésicos o de AINE en la artrosis de rodilla.

3) Aunque diacereína previene el deterioro articular de cadera, no es posible emitir ninguna recomendación para la artrosis de rodilla.

4) No hay estudios sobre reducción de prótesis articulares como desenlace del tratamiento con diacereína.

Ácido Hialurónico (AH)

El uso del ácido hialurónico en la artrosis de rodilla ha demostrado ser útil en la mejoría del dolor (Categoría de evidencia 1A) y en la capacidad funcional (1B), siendo su Fuerza de recomendación A. Hay diferentes preparados con distinto peso molecular y aunque algún ECA ha sugerido que el AH de alto peso molecular es significativamente superior en el alivio del dolor, dos metaanálisis comparando 5 AH de distintos pesos moleculares no han encontrado diferencias. En general, son bien tolerados y ofrecen el mismo grado de seguridad, siendo las reacciones locales su principal efecto adverso. En un estudio mejoraron los pacientes con enfermedad menos grave clínica y estructuralmente, mientras que en otro de pacientes mayores de 60 años lo hicieron los que tenían un deterioro funcional importante. Puede reducir el uso de AINE, infiltraciones de corticoides, mejorar la calidad de vida y disminuir el deterioro de alteraciones artroscópicas, lo que induce a pensar que potencialmente puede modificar la estructura. La vía de administración es intraarticular y las pautas de tratamiento según los diversos preparados oscilan en tandas de 1 a 5 dosis en intervalos de una semana.

La inyección intraarticular de corticosteroides de acción prolongada está indicada para las exacerbaciones del dolor de rodilla, en especial si se acompaña de derrame.

Es una práctica habitual la infiltración con corticoides de depósito para tratar brotes dolorosos acompañados de derrame. Esto viene avalado por diferentes ECA que muestran superioridad de la infiltración con respecto al placebo, a corto plazo (hasta 12 semanas), en cuanto al dolor y resultado funcional. Sin embargo, no se han encontrado predictores de respuesta, lo que no descarta su aplicación aunque no exista derrame. No obstante, son necesarios más estudios para evaluar esta modalidad terapéutica y no es aconsejable si la artrosis se acompaña de osteonecrosis (Categoría de evidencia 1B).

En conjunto la SER mantiene una opinión semejante y añade que los corticoides intraarticulares no son perjudiciales para el cartílago (Fuerza de recomendación A).

Debe contemplarse la sustitución articular en los pacientes con signos radiográficos de artrosis de rodilla que presentan dolor y discapacidad refractarios al tratamiento.

Por dificultades de diseño, los autores de esta guía comentan que no se ha realizado ningún ECA comparando tratamientos quirúrgicos con intervenciones no quirúrgicas. No obstante, estudios observacionales y análisis retrospectivos de supervivencia de la prótesis señalan resultados buenos y excelentes en cuanto a dolor y función en el 89% de los casos a los cinco años. También mejora la calidad de vida. No hay un consenso o directrices sobre la indicación de prótesis basados en la evidencia, pero se acepta la indicación en los pacientes con invalidez grave, dolor diario intenso y signos radiográficos de pinzamiento articular. En este campo, deberían explorarse predictores de respuesta, indicaciones de sustitución articular, efectos de diferentes técnicas o prótesis y evaluación por un investigador independiente del cirujano que realiza la intervención.

PROPOSICIONES PARA FUTUROS TEMAS DE INVESTIGACIÓN DE LA ARTROSIS DE RODILLA Y CADERA

- Es conveniente determinar "predictores clínicos de respuesta" a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, así como "medidas de desenlace específicas" en cada articulación.
- Es necesario establecer recomendaciones para la "notificación uniforme y completa de los ensayos clínicos".
- Deben incluir la "calidad de vida" y la "función", así como el "dolor" como criterio de valoración.
- "Validación" de nuevas técnicas de imagen (RM y ecografía) para el diagnóstico y seguimiento de la artrosis.
- ECA que evalúen con mayor detalle las "intervenciones no farmacológicas".
- Determinar "la pauta de ejercicios" óptima.
- Evaluación a largo plazo de la eficacia y seguridad de los COX-2.
- "Marcadores biológicos" para la posible evaluación de la progresión de la artrosis.
- Comprobar si el "uso prolongado de SYSADOA" retrasa la progresión de la artrosis y si retrasa la necesidad de prótesis.
- Determinar las "indicaciones de sustitución protésica articular".
- Examinar la "eficacia y la relación coste-beneficio" de la intervención quirúrgica comparada con la no quirúrgica.
- Estudios prospectivos de población que mejoren nuestros conocimientos sobre los "factores de riesgo".
- En la cadera, ECA sobre tratamientos con "infiltraciones" con corticoides o ácido hialurónico.

En resumen, las actuales recomendaciones de la EULAR muestran que hay una amplia gama de tratamientos, con algunas diferencias según la localización, para el tratamiento de la artrosis de manos, rodilla y cadera. Aconsejan que sea individualizado y adaptado, así como revisado a la vista de la respuesta del paciente y del cumplimiento del tratamiento y diferirá en distintos pacientes y lugares. Cada profesional de la salud debe decidir junto al paciente cuál es la estrategia más apropiada.

En nuestro país se han elaborado dos "guías de práctica clínica". Una de Artrosis de Rodilla[18] y otra de Artrosis de Cadera[19], patrocinadas por la Fundación Upsa del dolor, con la participación de reumatólogos, rehabilitadores, médicos de atención primaria y rural, así como cirujanos ortopédicos y un epidemiólogo, que son muy útiles para un manejo multidisciplinario. Además se ha realizado un estudio preliminar sobre evaluación de la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera. Colaboraron reumatólogos (SER) y médicos rurales y generalistas (SEMERGEN). Se trata del estudio ArTRoCad[20], con el patrocinio de Laboratorios LACER, el cual evidencia la importancia del coste, de la discapacidad y de los recursos sanitarios que se utilizan para estos procesos, por lo que el uso más generalizado de los consejos aquí reseñados puede contribuir a mejorar a largo plazo su pronóstico. Para mejorar el conocimiento de la artrosis por parte de los pacientes, la SER ha elaborado una guía de la enfermedad dirigida específicamente a la población enferma[21].

BIBLIOGRAFÍA

1. Trujillo E, Rodríguez C, Rojas et al. Prevalencia de la artrosis de rodilla en la población española. Estudio EPISER. Rev Esp Reumatol 2000; 27;181S
2. Carmona L, Gabriel R, Ballina FJ, Laffon A. Grupo de estudio Episer. Proyecto Episer 2000. Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Rev Esp Reumatol 2001; 28:18-25.
3. O'Neill TW, McClosey EV, Kankis JA et al. The distribution, determnants and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. J Rheumatol 1999; 26:842-8.
4. Blanco FJ, Fernández Sueiro JL. Artrosis: concepto, clasificación y epidemiología, patogenia. En Pascual E. et al, eds. Reumatología. Editorial ARAN 1998: pp:1609-42.
5. Williams CJ, Jiménez SA. Genetic and metabolic aspects. En: Reginster JY, et al, eds. Osteoarthritis: Clinical and experimental aspects. Berlin: Springer-Verlag; 1999, p.134-55.
6. Samanta A, Jones A, Regan M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? Br J Rheumatol 1993; 32:366-70.
7. Alonso A. Artrosis: definición y clasificación. En: Manual SER de la Artrosis. Batlle, Benito, Blanco, Martín eds. Monografías SER, 2003.
8. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. Arthritis Rheum 1997: 40: 728-33
9. Pelletier JP, Marte-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implications for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum 2001; 44: 1237-47.
10. Altman R, Alarcón G, Appelroug D, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29: 1039-49.

11. Altman R, Alarcón G, Appelroug D, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990; 33: 1601-10.
12. Altman R, Alarcón G, Appelroug D, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991; 34: 505-14.
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 1957; 16:494-501.
14. Towheed T.E. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. Osteoarthritis Cartilage 2005. 13, 455 - 462.
15. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005, 64: 669 - 681.
16. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Comité for Internacional Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145 - 55.
17. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología Sobre el Tratamiento Farmacológico de la Artrosis de Rodilla.
18. Blanco García, F.J., Hernández Royo A., Trigueros J.A., Gimeno Marqués A., Fernández Portal L., Benito Marcos M., Badía Llach X. Guía de Práctica Clínica en Artrosis de Rodilla. Instituto UPSA del Dolor. 2003.
19. De Miguel E., Echevarri C., Trigueros J.A., Gil E., Flórez M.T., Zarco J., Villaverde V. Guía de Práctica Clínica en Artrosis de Cadera. Fundación Instituto UPSA del Dolor. 2004.
20. E. Batlle - Gualda. Estudio ArtRocad: Evaluación de la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de artrosis de rodilla y cadera. Presentación de resultados preliminares. Revista Española de Reumatología 2005; 32 (1): 18 - 21.
21. Sociedad Española de Reumatología SER - Artrosis: Guía de la enfermedad para el paciente. Laboratorios Zambon S.A. 2005.

Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia

J. Rivera[a], C. Alegre[b], F.J. Ballina[c], J. Carbonell[d], L. Carmona[e], B. Castel[f], A. Collado[g], J.J. Esteve[h], F.G. Martínez[i], J. Tornero[j], M.A. Vallejo[0] y J. Vidal[j].

[a]Coordinador del documento de consenso. Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. [b]Coordinador del documento de consenso. Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España. [c]Miembro del panel de expertos. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España. [d]Miembro del panel de expertos. Servicio de Reumatología IMAS. Hospital de l'Esperança y Hospital del Mar. Barcelona. España. [e]Miembro del panel de expertos. Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España. [f]Miembro del panel de expertos. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. [g]Miembro del panel de expertos. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. España. [h]Miembro del panel de expertos. Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España. [i]Miembro del panel de expertos. Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. [j]Miembro del panel de expertos. Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. [k]Miembro del panel de expertos. Facultad de Psicología. UNED. Madrid. España.

– *Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1:S55-66. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma, S. L.*

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la fibromialgia (FM) ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia hasta convertirse en la actualidad en un problema de salud pública de primer orden. Varias razones pueden explicar esta situación:

- La alta prevalencia de la FM en la población general adulta.
- El insuficiente conocimiento de las causas y los mecanismos que la producen.
- La ausencia de tratamiento curativo.
- La insatisfacción de los pacientes y los profesionales en el abordaje actual del síndrome.

Los reumatólogos, como médicos que tratamos las afecciones médicas del aparato locomotor, con mucha frecuencia atendemos a los pacientes con FM por el dolor osteomuscular generalizado que presentan. Por ello, la Sociedad Española de Reumatología (SER), mediante este documento de consenso, pretende describir el conocimiento actual sobre el origen de esta enfermedad y sus mecanismos patogénicos; establecer las principales directrices sobre la forma de llegar al diagnóstico de esta entidad y explicar las diversas modalidades terapéuticas que se han descrito, basándose en la mejor evidencia científica disponible. Los debates científicos que se plantean sobre la FM no deben ser un obstáculo para la correcta asistencia sanitaria de los pacientes.

DEFINICIÓN

La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además del dolor, otros síntomas, como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes. Los pacientes con FM presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en los sujetos sanos. Desde 1992, la Organización Mundial de la Salud considera la FM como un diagnóstico diferenciado y la clasifica entre los reumatismos de partes blandas; la FM es la causa más común de dolor osteomuscular generalizado[1]. No obstante, el conocimiento científico reciente indica que la FM rebasa las fronteras de los reumatismos de partes blandas y requiere un abordaje multidisciplinario más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La FM, definida por los criterios de clasificación del ACR[2], es frecuente en España, con una prevalencia del 2,4% de la población general mayor de 20 años,

según el estudio EPISER[3,4]. En números absolutos, esto supone unos 700.000 pacientes afectados por la FM en nuestro país. Por sexos, la prevalencia entre los varones se estima en un 0,2%, frente a un 4,2% en las mujeres, lo que supone una relación mujer:varón de 21:1. Cuando afecta a la población infantil y juvenil, la mayor prevalencia en el sexo femenino no es tan acusada[5]. En cuanto a la distribución en grupos de edad, la FM aparece en todos los grupos etarios, con una prevalencia máxima entre los 40 y los 49 años (4,9%), mientras que es relativamente infrecuente en personas que superan los 80 años de edad. La prevalencia de la FM difiere según la población estudiada y oscila entre el 0,7 y el 20%[6]. En una unidad de reumatología, se calcula que entre el 10 y el 20% de los pacientes visitados padecen FM, mientras que en servicios no especializados la padecen entre el 2,1 y el 5,7%[6]. En el estudio EPIDOR[7], sobre una muestra aleatoria de pacientes que acuden a consultas de reumatología en España, el 12,2% de los pacientes vistos cumplen criterios de FM.

ETIOLOGÍA Y MECANISMOS PATOGÉNICOS

En la actualidad no se conoce la etiología ni los mecanismos patogénicos precisos que actúan en la FM. No obstante, ya hay una serie de datos basados en estudios bien diseñados que están comenzando a dar la primera información sobre los posibles mecanismos que operan en la FM. Entre los familiares de pacientes con FM se ha podido comprobar que existe una agregación familiar, pues el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de pacientes con FM es 8,5 veces mayor que en otras poblaciones[8]. En el seno de estas familias, tanto los factores psicológicos como el estado de salud son similares en los sujetos con y sin FM, lo que indica que puede haber una base genética que contribuya a la aparición de la enfermedad[9]. En este sentido, hay indicios de que algunos fenotipos genéticos son más frecuentes en los enfermos con FM, como es el caso del gen que regula la expresión de la enzima catecol-o-metil-transferasa[10] o el gen regulador de la proteína transportadora de serotonina[11]. Algunos grupos de pacientes tienen una serie de factores comunes que podrían actuar como predisponentes a la FM. Tal es el caso de los antecedentes de situaciones traumáticas en la infancia (violencia física o psicológica, abuso sexual, etc.)[12,13], los trastornos del estado de ánimo[14,15] o el trastorno de ansiedad[16,17], estos últimos con una base genética claramente demostrada. En muchos pacientes, el cuadro clínico de la FM aparece de forma brusca después de algunos acontecimientos: accidentes de tráfico, infecciones, cirugías mayores y, en general, las situaciones de estrés postraumático, de índole tanto física como psicológica. Se considera que estos factores desencadenan el cuadro clínico en personas predispuestas[18]. Algunos estudios muestran que el estrés laboral puede contribuir a la aparición de la FM[19]. Por otra parte, algunos pacientes con FM informan de que tanto los estresores físicos como psicológicos agravan sus síntomas[20]. En cuanto a los mecanismos patogénicos, se ha investigado en varios campos. Se han encontrado diversas alteraciones morfológicas y funcionales en biopsias de músculo y de tejidos blandos en estos pacientes. Sin embargo, los hallazgos hasta la actualidad son bastante inespecíficos[21]. Hay algunas evidencias sobre la existencia de ciertas alteraciones del eje hipotalamohipofisoadrenal (HHA) que, a su vez, podría ser origen de algunos trastornos endocrinos observados en estos pacientes. Aunque los hallazgos actuales señalan una disfunción del eje HHA, en general son poco consistentes y, además, se piensa que pueden ser una consecuencia del propio cuadro clínico de la FM, más que su causa[22]. La disfunción del sistema nervioso autónomo, puesta de manifiesto mediante las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, es un hallazgo mucho más consistente y reproducible[23]. Esta alteración explicaría satisfactoriamente algunas de las manifestaciones clínicas frecuentes, como los trastornos del ritmo intestinal, la sudoración, la taquicardia, las alteraciones digestivas, etc., pero, al igual que los hallazgos de las alteraciones del eje HHA, se piensa que es una consecuencia más de una alteración de los neuromoduladores del sistema nervioso central. Se ha descrito la presencia de grandes concentraciones de citocinas, receptores solubles, péptidos proinflamatorios, reactantes de fase aguda y anticuerpos en algunos pacientes con FM[24], lo que apunta la posibilidad de un proceso inflamatorio o autoinmunitario. Los datos más recientes indican que en los pacientes con FM existe una alteración de los mecanismos de procesamiento del dolor, probablemente por un desequilibrio en los neuromoduladores del sistema nervioso central[18]. En los estudios de dolor inducido experimentalmente, se ha comprobado que estos pacientes tienen un umbral más bajo y se necesita estímulos de menor intensidad para provocarles dolor[25]. Estudios de neuroimagen, mediante las técnicas de tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), muestran una disminución de flujo sanguíneo cerebral en áreas frontales y dorsolaterales

de ambos hemisferios, el tálamo, la cabeza del núcleo caudado, el tegmento pontino inferior, el cortex parietal superior y el gyrus rectalis[26]. En la resonancia magnética cerebral funcional, se ha observado un aumento del flujo sanguíneo cerebral en las zonas activadas por estímulos dolorosos, y la cantidad de estímulo necesaria para activar esas zonas en los pacientes con FM es menor que en personas sanas[27]. Uno de los hallazgos más consistentes en los estudios sobre la FM ha sido un incremento de la sustancia P en el líquido cefalorraquídeo[28]. La presencia de este péptido favorece la transmisión de los estímulos dolorosos porque facilita la estimulación de las vías dolorosas por otros neurotransmisores[26]. También se han hallado alteraciones en la concentración, precursores o metabolitos de otros neurotransmisores cerebrales como la serotonina, la noradrenalina, la encefalina y el ácido gammaaminobutírico. En la actualidad el significado de estas alteraciones centra la mayor parte de las investigaciones sobre la etiopatogenia de la FM.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El dolor y la fatiga son los síntomas que centran la vida del paciente con FM[20,29]. El dolor se extiende progresivamente a amplias zonas corporales alrededor del raquis y la parte proximal de las extremidades, zona cervical, occipital, trapecios, hombros, parte proximal de los brazos, zona lumbar, trocánteres y muslos, aunque frecuentemente también se sitúa en la parte anterior de las rodillas, los antebrazos, los carpos, las manos (palma y dedos), los tobillos y los pies (tarso, planta y dedos). El paciente define el dolor como continuo, especial-mente en las áreas raquídeas y proximales, con oscilaciones en el tiempo, que empeora por la mañana, con una mejoría parcial durante el día y un nuevo empeoramiento por la tarde o por la noche. Los factores más frecuentes que empeoran el dolor son las posiciones mantenidas, las cargas físicas, la activación emocional y los cambios climáticos. La intensidad del dolor es una de las características que más llama la atención. El paciente explica con frecuencia que el dolor es intenso o insoportable y utiliza descriptores tanto sensoriales (tirantez, agarrotamiento) como afectivos (deprimente, agotador), con un característico patrón de dolor crónico[30]. Otro hecho es que el dolor tiene características nociceptivas, asentado en estructuras musculares y también en áreas tendinosas, especialmente en hombros y caderas, o dolor articular, que en ocasiones puede confundirse con una enfermedad articular inflamatoria[31]. El dolor también puede tener características de dolor neuropático y de dolor visceral. La fatiga se halla presente en más del 70% de los pacientes[32]. Se puede producir en forma de crisis de agotamiento de 1 o 2 días de duración o, más frecuentemente, de una forma continuada, y puede mejorar algo con el reposo. Algunos pacientes presentan una fatiga profunda que no mejora en ningún momento, predomina sobre el dolor y cumple con los criterios diagnósticos de un síndrome de fatiga crónica[33]. La alteración del sueño es el tercer síntoma más frecuente y se correlaciona con la intensidad del síndrome. Puede preceder al inicio del dolor, y el patrón más común es que se afecta la conciliación y el mantenimiento del sueño, con despertares frecuentes y un sueño no reparador[34]. Con frecuencia, se combinan otros síntomas, que se podrían clasificar en:

- Síntomas sensoriales[35]: parestesias frecuentes en ma-nos o piernas, hipersensibilidad sensorial (auditiva, etc.).
- Síntomas motores: rigidez generalizada o localizada al levantarse[36], contracturas en diversos grupos musculares[37], temblor de acción.
- Síntomas vegetativos: sensación de tumefacción en manos y otras áreas corporales[36], mareo o inestabilidad, hipersudoración, distermias, sequedad de mucosas, palpitaciones, etc.[38].
- Síntomas cognitivos: alteración en la atención[39], déficit de memoria reciente, alteración en la expresión verbal[40].
- Síntomas afectivos: ansiedad, alteración del estado de ánimo.

La exploración física puede mostrar alteraciones posicionales, hipertonía muscular, contractura palpable en ciertos grupos musculares (trapecios, elevador, escápulas, serratos, romboides, etc.), estiramiento doloroso de las regiones afectadas, dolor contralateral a los movimientos raquídeos, presencia de alodinia estática y dinámica en trapecios y otras zonas, presencia de puntos gatillo en relación con una banda de tensión muscular y numerosos puntos de dolor (puntos dolorosos) en diversas áreas corporales, lo que identifica un umbral doloroso patológico de forma extensa. La reproducibilidad de la exploración de los puntos dolorosos es alta si se realiza de forma correcta[41].

Comorbilidad médica y psicopatías

Aunque algunos estudios han mostrado previamente que los pacientes con FM presentan una mayor comorbilidad no reumatológica, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, alergias, etc.[3,42],

según una reciente revisión sistemática de la SER[43], no existe evidencia de que la FM se asocie con un aumento de comorbilidad por enfermedades cardiovasculares o infecciones. Sin embargo, parece que los pacientes con FM pueden tener un riesgo aumentado de muerte accidental y por cancer, al igual que los enfermos de dolor crónico[43]. Es frecuente encontrar asociados con la FM varios complejos sindrómicos, como el síndrome de fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable, la disfunción temporomandibular, la urgencia miccional, la cefalea crónica (migraña, cefalea de tensión o mixta), y se puede diagnosticar varios de estos procesos en un mismo paciente[44]. Los síntomas psicopatológicos constituyen un elemento sustancial tanto en el origen como en su curso, aunque no se ha identificado con claridad el nexo entre las variables psicológicas y la génesis de la FM. Se ha intentado establecer un tipo de personalidad característica, pero los estudios no han sido concluyentes. Desde un punto de vista psicológico, no se debe considerar las alteraciones que presentan los enfermos con FM como un diagnóstico homogéneo. Entre los principales trastornos psicopatológicos cabe destacar: la depresión[14,15], el trastorno de pánico[45], el trastorno por estrés postraumático[46] y el trastorno de personalidad límite[47].

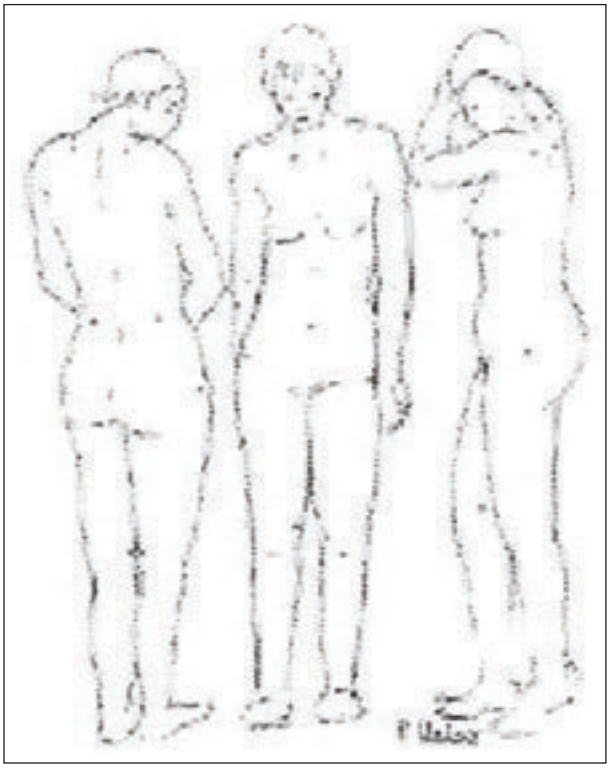

Figura 1. ***Localización de los 18 puntos establecidos por la ACR en los criterios de la fibromialgia. Dibujo cortesía de Carmen Llabrés***

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es exclusivamente clínico y está basado en la presencia de dolor osteomuscular crónico y generalizado junto con los otros síntomas clínicos descritos previamente. Según los criterios de clasificación de la ACR establecidos en 19902, la FM se define por una historia de dolor generalizado de más de 3 meses de duración, de forma continua, en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura, y dolor en el esqueleto axial, raquis cervical o tórax anterior. Además, debe producirse dolor a la palpación de al menos 11 de los 18 puntos simétricos siguientes: occipital, cervical bajo, trapecio, supraespinoso, segundo espacio intercostal en la unión costocondral, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodilla (fig. 1). Los criterios de la ACR han sido útiles en cuanto a que han permitido definir mejor la FM y detectar a los pacientes. En la actualidad se está revisándolos, ya que, además del dolor osteomuscular crónico y generalizado, se debe valorar todos los otros síntomas que acompañan a la enfermedad (manifestaciones neurológicas, neurcognitivas, psicológicas, del sistema neurovegetativo, endocrinas, etc.) y nos ayudan a identificar al enfermo con FM. Por otra parte, el conocimiento del resto de las manifestaciones clínicas presentes en cada uno de los pacientes permite confeccionar un programa individual de tratamiento. En relación con los análisis de laboratorio y demás exploraciones complementarias, hay que decir que no existe en la actualidad ninguna prueba específica para el diagnóstico de la FM y, por tanto, las exploraciones complementarias de estos pacientes están destinadas a descartar la posible existencia de otros cuadros clínicos con síntomas similares o estudiar la aparición de situaciones comórbidas que influyan en los síntomas.

Diagnóstico diferencial

Existen numerosos cuadros clínicos que pueden manifestarse con dolor generalizado y fatiga, y otros síntomas que pueden llegar a confundirse con la FM. Entre los más comunes:

- Enfermedades autoinmunitarias: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, polimiosistis, polimialgia reumática.
- Enfermedades malignas: mieloma múltiple, metástasis óseas.
- Enfermedades neuromusculares: esclerosis múltiple, miastenia, neuropatías, enfermedades musculares mitocondriales.

- Alteraciones endocrinas: hiperparatiroidismo primario o secundario, osteodistrofia renal, osteomalacia, hipotiroidismo, hipoadrenalismo.
- Síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina.

No obstante, la presencia de cualquiera de estas enfermedades no descarta la concomitancia de una FM, y es importante distinguir los síntomas de cada una de ellas con objeto de evitar el exceso de exploraciones complementarias y la iatrogenia medicamentosa.

EVOLUCIÓN

La FM es una afección crónica en la que el dolor persiste, generalmente sin cambios, durante muchos años. No obstante, la evolución del cuadro clínico depende en gran medida del grado de afección del paciente, ya que se ha podido comprobar que los pacientes con manifestaciones clínicas más severas, atendidos en servicios hospitalarios o en clínicas especializadas de dolor, tienen un pronóstico menos favorable[48,49], mientras parece que los casos de FM más leves seguidos en atención primaria evolucionan mejor[50,51]. Un mejor nivel educacional, la profesión remunerada y la ausencia de trastornos psiquiátricos son variables predictoras de un mejor pronóstico de la FM[52].

IMPACTO DE LA FIBROMIALGIA

La FM produce con frecuencia una serie de consecuencias en la vida de los pacientes, las personas de su entorno y el medio en el que viven que se ha estudiado con detalle.

Calidad de vida

La FM es una de las enfermedades reumáticas que tienen más impacto en la calidad de vida[53,54]. Los pacientes refieren una gran repercusión en sus vidas en lo que se refiere a capacidad física, actividad intelectual, estado emocional, relaciones personales, carrera profesional y salud mental, de manera que requiere del paciente el desarrollo de múltiples estrategias de afrontamiento[54]. Un factor beneficioso parece ser el trabajo externo remunerado. Las mujeres empleadas fuera del hogar refieren de forma significativa menor grado de dolor, fatiga o discapacidad funcional, mientras que las exigencias del trabajo del hogar ejercen una influencia negativa en la calidad de vida y el estado de salud de los enfermos[55]. En varios estudios se ha observado que la calidad de vida es significativamente peor que la de los pacientes ostomizados y con otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus insulinodependiente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide y la artrosis[56,57].

Impacto familiar

La FM perjudica la vida familiar, incluida la vida en pareja[58]. Los padres, los hermanos y los cónyuges de los enfermos tienen peor calidad de vida que los parientes de los enfermos sin FM, especialmente en los aspectos funcionales del trabajo y el hogar, la independencia y la salud[59]. El impacto familiar se debe valorar por:

- El grado de ruptura familiar que produce desde el punto de vista psicoafectivo.
- Las cargas familiares secundarias a la aparición de la FM, como la redistribución de tareas y los roles en la familia y sociales.
- Las pérdidas económicas en relación con la inactividad laboral del paciente, así como los gastos relacionados con la enfermedad.

A estos aspectos cabe añadir el efecto negativo que la estigmatización social pueda tener sobre el paciente.

Discapacidad laboral

Los factores que contribuyen a la importante repercusión sociolaboral de estos procesos incluyen: su alta prevalencia, la percepción de dolor y malestar generalizado y la pérdida de función corporal[6]. Es preciso reconocer que la evaluación de la discapacidad en los enfermos con FM es generalmente un proceso plagado de controversias, por razones tales como la incredulidad diagnóstica de algunos de los agentes evaluadores, la concurrencia de anomalías psicológicas, la dificultad en la objetivación de la incapacidad, las deficiencias en los instrumentos de evaluación y la escasa eficacia del tratamiento[60,61]. Por otra parte, no se ha establecido qué componentes de la FM están más relacionados con su gravedad y su repercusión laboral, ya que muchos de ellos son de apreciación subjetiva, y es difícil introducir instrumentos validados que permitan medir la discapacidad laboral en la FM. El propio proceso de evaluación de la discapacidad y los litigios por obtener o mejorar la compensación económica pueden actuar como factores agravantes del proceso. Finalmente, es posible que determinadas condiciones laborales (insatisfacción, ergonomía inadecuada) contribuyan a la discapacidad laboral en la FM. En Estados Unidos, entre el 6,3 y el 25,3% de los pacientes con FM reciben pensiones de discapacidad, frente al 2,2% de la población general y el 28,9% de los pacientes

con artritis reumatoide[62]. En España, el estudio EPISER3 demostró como la FM tiene un notable impacto en la capacidad funcional, superado por el de la artritis reumatoide y superior al de la artrosis o la lumbalgia. Según este mismo trabajo, el 11,5% de las personas con FM se encontraban discapacitadas laboralmente de forma transitoria o permanente. Otra investigación en España[63] encontró que el 5% de toda la invalidez permanente por enfermedad reumática es por FM.

Costes sociosanitarios

No se dispone de investigaciones que permitan conocer este dato en nuestro país. La información sobre los costes directos e indirectos y el consumo de recursos sanitarios procede principalmente de Estados Unidos[64,65], Canadá[66] y los Países Bajos67. En esos países, los costes directos sanitarios son aproximadamente el doble que los ocasionados por los pacientes con otras enfermedades[66], y los costes indirectos, provocados por el absentismo laboral y las pensiones por discapacidad, suponen el doble que en la población general de trabajadores[65]. El gasto total anual de un paciente con FM se cifra en 7.813 euros, más del doble del gasto ocasionado por un paciente con espondilitis anquilosante y similar al de un paciente con lumbalgia crónica[67].

Dentro del capítulo de consumo de recursos sanitarios, se ha descrito mayor consumo de fármacos y servicios sanitarios, e incluso un mayor número de intervenciones quirúrgicas, que en los pacientes con otras enfermedades reumáticas[64,66]. En una revisión sistemática recientemente realizada por la SER[68] se planteó si diagnosticar la fibromialgia podía perjudicar el pronóstico de la enfermedad. El resultado de esa revisón sistemática mostró que no se ha demostrado que la etiqueta diagnóstica en sí lleve aparejado un peor desenlace en cuanto a síntomas clínicos ni mayor uso de recursos sanitarios. Ningún estudio publica-do ha demostrado lo contrario y los publicados, que son muy pocos pero algunos de elevada calidad, demuestran que incluso puede tener ventajas, especialmente para disminuir el uso de recursos[69].

EVALUACIÓN

Para la evaluación inicial de un paciente con FM recomendamos seguir el esquema de la tabla 1. A la hora de evaluar el impacto de la FM en el paciente, se deben tener en cuenta todos los aspectos de la enfermedad. Aunque no hay consenso sobre qué medidas se deben incluir, la mayoría de los estudios incluyen una o varias escalas de dolor, uno o varios cuestionarios de medida de la salud y la cuantificación de la hiperalgesia. En determinadas situaciones también interesa evaluar de forma independiente la capacidad funcional y las alteraciones psicológicas, y en otras ocasiones, realizar una valoración objetiva de determinadas funciones físicas, como se expone en la tabla 2.

Tabla 1: ***Estudio inicial del paciente con fibromialgia***

- Anamnesis de los síntomas del enfermo, la interferencia con su vida personal, familiar y laboral, y las exigencias sociolaborales
- Evaluación de los factores psicológicos y psiquiátricos
- Identificar los factores agravantes y la comorbilidad asociada
- Examen físico: general, del aparato locomotor, neurológico, cardíaco, respiratorio, autonómico y endocrino
- Laboratorio: no hay ningún test específico para la fibromialgia. Sin embargo, es importante estudiar la existencia de otros cuadros clínicos que pueden producir síntomas similares o complicar su evolución, y se recomienda: hemograma, velocidad de sedimentación globular, creatincinasa, proteína C reactiva, tirotropina y proteinograma. El médico explorador debe considerar detenidamente otros exámenes según su posible rendimiento. En caso de alteraciones en las pruebas recomendadas, se sugiere hacer un seguimiento de los enfermos a fin de asegurarse de los síntomas y poder valorar la existencia de otra entidad clínica
- Pruebas de imagen: no hay ninguna prueba específica que ayude al diagnóstico. Con el fin de descartar enfermedades concomitantes, se sugiere valorar radiografías de manos, sacroilíacas y de raquis cervical y lumbar

Dolor

Una manera sencilla y adecuada de medir el dolor en curso es mediante una escala analógica visual (EVA). Pero, cuando se trata de valorar el dolor que ha padecido el paciente durante un determinado período, la adición de descriptores numéricos mejora la fiabilidad y la comprensión del paciente[70]. En los niños se recomienda usar las escalas faciales gráficas. También se puede evaluar el dolor mediante alguno de los múltiples cuestionarios de dolor disponibles:

Tabla 2: ***Instrumentos de evaluación disponibles más usados para la valoración de diversos aspectos del paciente con fibromialgia (disponible en: http://www.ser.es)***

Variable a evaluar	Test recomendado	Test alternativo
Dolor	Escala analógica visual	McGill Pain Questionnaire
Hiperalgesia	Puntos dolorosos	Dolorímetro
Calidad de vida	FIQ	SF-36
Capacidad funcional	HAQ	F-HAQ
Psicopatías en general	GHQ	SCL-90R
Depresión	HADS	BDI, CES-D
Ansiedad	HADS	STAI
Funciones físicas	6 min de marcha	

- El McGill Pain Questionnaire (MPQ)[71] valora los aspectos sensorial-discriminativo, motivacional-afectivo y cognitivo-evaluativo del dolor; se dispone de una adaptación española[72].
- El Multidimensional Pain Inventory (MPI)[73] permite clasificar a los pacientes con FM y otros tipos de dolor crónico en 3 grupos: a) disfuncional, caracterizado por gran intensidad del dolor, malestar emocional e incapacidad funcional; b) estrés interpersonal, que es similar al anterior, pero presenta, además, escaso apoyo de los demás, y c) adaptativo, con menos dolor, menos incapacidad funcional y menor estrés emocional[74].
- El Brief Pain Inventory, inicialmente diseñado para el dolor oncológico, también se ha usado en pacientes con FM, y se dispone de una adaptación al español[75].

Hiperalgesia

Se evalúa mediante el recuento de puntos dolorosos establecidos por la ACR2 y, con menor frecuencia, mediante la determinación del umbral doloroso en esos mismos puntos utilizando dolorímetros especialmente diseñados al efecto. Ambas medidas se han utilizado tras diversas intervenciones terapéuticas; sin embargo, la magnitud de la mejoría en ocasiones es tan baja que su utilidad clínica está por determinarse[76,77].

Calidad de vida y estado de salud general

Se utilizan fundamentalmente los cuestionarios siguientes:

- El Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)[78] es un cuestionario específico para la FM que se ha convertido durante los últimos años en el instrumento de medida más utilizado en la evaluación de estos pacientes. Entre sus ventajas destaca, aparte de la brevedad, que es fácil de aplicar y corregir y que es sensible a los cambios en la gravedad de la enfermedad[79]. Se dispone de 4 versiones españolas del FIQ[80].
- El Short Form 36 (SF-36)[81], es el cuestionario general de salud más utilizado actualmente. Se ha usado también en pacientes con FM, y se dispone de una versión adaptada a la población española[82].

Capacidad funcional

El cuestionario que se emplea con más frecuencia es el Health Assessment Questionnaire (HAQ)[83]; diseñado inicialmente para su uso en la artritis reumatoide, también se ha utilizado en la FM. Se dispone de una versión española[84] y una versión reducida de 8 ítems, el FHAQ, diseñada específicamente para pacientes con FM[85]. La capacidad funcional de los pacientes con FM también puede evaluarse mediante las escalas de función física incluidas tanto en el FIQ como en el SF-3681, aunque estas últimas opciones parecen ser de menor utilidad.

Aspectos psicológicos

Una valoración psicológica debería formar parte habitual de la evaluación de los pacientes con FM, con el objeto de plantear la estrategia terapéutica más adecuada. Se puede evaluar distintos aspectos psicológicos del paciente. Para el cribado general psicopatológico:

- El General Health Questionnaire (GHQ28)[86] es un cuestionario de salud general que, por su brevedad, puede ser de gran utilidad en la práctica clínica.
- El Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90R)[87] es el más utilizado, aun cuando su longitud (90 ítems) y su carácter exploratorio no siempre justifican su uso.
- El Minnesota Multiphasic Personality Inventory

(MMPI)[88] también ha sido bastante utilizado, aunque su extensión es todavía mayor.

Más común es evaluar la depresión. Para ello se utilizan fundamentalmente 2 cuestionarios:

- El Beck Depression Inventory (BDI)[89] es sencillo de utilizar y uno de los más usados.
- La Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)[90] también ha sido utilizada en muestras de pacientes con FM[91].

La ansiedad ha sido menos evaluada, en general, y de forma menos homogénea y menos clínica. Así, se han utilizado principalmente:

- El State-Trait Anxiety Inventory (STAI)[92], si bien en unos casos se ha utilizado la medida de ansiedad rasgo y en otros, de ansiedad estado.
- La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)[93] es un cuestionario diseñado para evaluar ansiedad y depresión en enfermedades médicas. Aunque no se han publicado estudios en FM, puede ser de utilidad por su brevedad, sólo 14 ítems, y porque no incluye síntomas somáticos en su formulación.

Hay otras medidas de interés relacionadas con el modo en que los síntomas afectan a los pacientes y que se pueden evaluar con los siguientes cuestionarios:

- El Chronic Pain Coping Inventory (CPCI)[94] permite determinar la existencia de las estrategias de afrontamiento y su tipo, y se ha aplicado con éxito en pacientes con FM[76].
- La Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES)[95] evalua la eficacia propia, esto es, el modo en que el paciente se ve capaz de resolver o manejar alguno de los aspectos relacionados con la enfermedad, especialmente los síntomas que más interfieren en su vida. Existe una versión traducida al español[96].
- La Chronic Pain Self-Efficacy Scale (CPSS)[97] es una versión modificada de la ASES desarrollada para pacientes con dolor crónico que también se ha utilizado en pacientes con FM en nuestro medio[76].

Valoración objetiva de funciones físicas

Para evaluar los efectos de los tratamientos basados en el ejercicio físico, se utilizan sobre todo las siguientes:

- Pruebas para determinar la capacidad aeróbica de los pacientes, generalmente mediante tests espiroergométricos en los que el paciente pedalea en una bicicleta estática mientras se analiza los gases expulsados por la respiración y la frecuencia cardíaca, y se cuantifica el trabajo realizado. Hay varios protocolos disponibles.
- El test de 6 min de marcha consiste en hacer andar al paciente durante 6 min a un ritmo rápido pero cómodo y medir el espacio recorrido. Se puede encontrar una descripción más detallada de este test en un reciente trabajo que evalúa los efectos del ejercicio físico aeróbico en la FM[98].
- La medición de la fuerza de determinados grupos musculares y el grado de movilidad de la columna o las articulaciones periféricas también pueden ser de interés en algunos estudios.

En la actualidad no existe ningún cuestionario, prueba analítica o exploración complementaria que permita hacer una clasificación de los pacientes con FM según el grado de afección. Recientemente, la SER ha realizado una revisión sistemática[99] que trata de averiguar si existe algún instrumento capaz de discriminar a los pacientes con FM respecto al pronóstico o la respuesta clínica. Según esa revisión sistemática, el único instrumento validado suficientemente en estos pacientes es el FIQ, que ayuda en la valoración clínica y se recomienda para los ensayos clínicos. El SF-36 evidenció que todas las subescalas son relevantes en pacientes con FM y es útil para valorar a este tipo de pacientes.

TRATAMIENTOS EN LA FIBROMIALGIA

Tras los pasos iniciales del diagnóstico y la evaluación individual de cada paciente, se debe planificar el tratamiento con base en la mejor evidencia disponible sobre las distintas modalidades terapéuticas. El conocimiento que el paciente adquiera sobre su enfermedad, el tratamiento farmacológico, la realización diaria de ejercicio físico moderado y el tratamiento psicológico son los principios básicos del tratamiento en estos pacientes.

Fármacos

La utilización de fármacos está dirigida a la mejoría de aspectos parciales de la FM, y no a curarla. En la actualidad no existe ningún medicamento para el tratamiento de la FM aprobado por la Agencia Europea del Medicamento o la Food and Drug Administration estadounidense. Basándonos en la revisión sistemática realizada por los revisores de la SER[100], pasamos revista a los fármacos más utilizados y al grado de evidencia disponible sobre su uso.

Analgésicos y antiinflamatorios:

No existe ninguna evidencia de la eficacia de los antiinflamatorios en el tratamiento de la FM[101]. Existe una evidencia débil sobre la eficacia del opioide tramadol para el control del dolor en la

Tabla 3: ***Fármacos recomendados para el tratamiento inicial de los pacientes con fibromialgia***

	Dosis	Horario
Analgésicos		
Paracetamol	1 g	6-8 h
Tramadol	50 mg	8 h
Paracetamol+tramadol	350 mg/	6-8 h / 12,5 mg
Inductores del sueño/relajantes		
Amitriptilina	25-50 mg	Noche
Ciclobenzaprina	10-30 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zolpidem	10 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zopiclona	7,5 mg	Noche (tratamientos cortos)
Antidepresivos		
Fluoxetina	20-40 mg	Mañana
Ansiolíticos		
Alprazolam	1 mg	12-24 h
Otras benzodiacepinas	Variable	Variable

FM. No existe ninguna evidencia de la eficacia de los opioides mayores.

Relajantes musculares:
La ciclobenzaprina en dosis bajas ha mostrado utilidad en la mejoría del dolor y el sueño, pero su efecto se atenúa con el paso del tiempo.

Antidepresivos tricíclicos:
Este tipo de fármacos, a corto plazo, produce una mejoría clínicamente significativa hasta en el 30% de los pacientes. La mejoría es moderada en el dolor, la calidad del sueño y la sensación de bienestar, leve en la sensación de fatiga y mínima en el número de puntos dolorosos[77,102]. No existen diferencias entre la amitriptilina y la nortriptilina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:
Fármacos como la fluoxetina son útiles para tratar los síntomas depresivos, pero apenas son eficaces para el tratamiento del dolor si no hay depresión concomitante, lo cual indica que el efecto noradrenérgico es tan importante como el serotoninérgico en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido, parece que los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina, el minalcipram y la duloxetina, son más eficaces que los inhibidores selectivos[103-105]. La combinación de fluoxetina y amitriptilina también ha mostrado cierto efecto analgésico[103].

Otros fármacos:
Hay un gran número de fármacos de diversa índole estructural (como los antagonistas de los receptores 5-HT3, la hormona de crecimiento, el oxibato sódico, la calcitonina, la melatonina, la ketamina, la gabapentina, el interferón alfa, la s-adenosilmetionina, el 5-hidroxitriptófano, etc.) que no han demostrado hasta la fecha una eficacia que avale su uso en la FM. Recientemente, otro ensayo clínico aleatorizado sobre la pregabalina ha mostrado también su superioridad frente al placebo[106].

La SER recomienda utilizar los fármacos y en las dosis expuestos en la tabla 3 como fármacos de elección para tratar las principales manifestaciones de los pacientes con FM.

Es importante racionalizar al máximo el uso de fármacos, en especial si presentan efectos centrales, ya que a los síntomas -como la fatiga, la inestabilidad, los mareos, la dificultad de concentración y los trastornos de memoria- pueden exacerbarse con estos fármacos. Es común que se atienda a pacientes polimedicados sin que el propio paciente ni el profesional que lo trata puedan discernir su utilidad y sí la extrema dificultad que entraña eliminarlos. Es conveniente tener en cuenta la posible aparición de un síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina que además reciben fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa[26]. Consiste en la aparición de un cuadro de letargia, falta de descanso, confusión, sofocos,

sudoración, temblor y sacudidas mioclónicas. Cuando progresa el cuadro aparecen hipertermia, mioclonías e hipertonicidad que pueden conducir a un desenlace fatal.

Ejercicio físico

El ejercicio aeróbico, en cualquiera de sus modalidades (natación, bicicleta, ejercicios en el suelo, danza, etc.), ha mostrado en ensayos clínicos un efecto beneficioso por sí mismo. En la revisión sistemática de la Cochrane[107], los autores llegan a la conclusión de que existe una evidencia moderada-fuerte de que la terapia por medio de ejercicio físico mejora la capacidad aeróbica y la presión dolorosa en los puntos de los pacientes con FM. La revisión sistemática posterior de los revisores de la SER[108] con el análisis de las últimas publicaciones per-mite afirmar que el ejercicio físico aeróbico produce mejorías en: el síntoma dolor, la salud mental en términos generales, el grado de ansiedad y el impacto global de la FM en la vida del paciente. Existe una evidencia limitada en cuanto a la mejoría de otros síntomas de la enfermedad, como la fatiga, la función física y los síntomas de depresión, y en la eficacia conseguida por los pacientes en los programas de ejercicio aeróbico. No existen evidencias consistentes sobre la superioridad de un tipo de ejercicio aeróbico sobre otro como, por ejemplo, el realizado en piscina frente a los realizados en un gimnasio, o los ejercicios aeróbicos frente a los ejercicios de fortalecimiento y flexibilización. Es importante destacar que no se ha encontrado evidencia de que el ejercicio físico empeore las manifestaciones clínicas de la enfermedad[107,108].

Tratamiento psicológico

Su objetivo es controlar los aspectos emocionales de la ansiedad y la depresión, cognitivos, conductuales y sociales que agravan el cuadro clínico de los pacientes con FM. El tratamiento cognitivoconductual es la intervención psicológica que ha demostrado más eficacia para el tratamiento de la ansiedad y la depresión[109], el dolor crónico[110], el dolor inflamatorio[111] y la FM[112]. Este tratamiento combina técnicas de condicionamiento clásico y operante (extinción, refuerzo positivo, moldeado, etc.), aprendizaje observacional, estrategias de solución de problemas y habilidades de afrontamiento (relajación y técnicas de autocontrol emocional). Incluye una fase educacional que informa al paciente sobre la naturaleza del trastorno y el modo en que lo afronta, una fase de adquisición de habilidades (aumento de actividades, relajación, solución de problemas, higiene del sueño, etc.) y una fase de puesta en práctica en que el paciente comprueba y optimiza los recursos para controlar los síntomas de la FM. El número de sesiones de tratamiento puede variar de 6 a 24 y se puede aplicar de forma adecuada en grupo, por lo que mejora su eficiencia[110]. El tratamiento cognitivoconductual produce modestas mejorías en los síntomas principales de la FM: dolor, fatiga, actividad física y estado de ánimo[113]. Estas mejorías, en parte, están relacionadas con la práctica de ejercicio físico[114] y producen también una mejoría en la percepción de los pacientes de su propia eficacia[76], aunque con un grado de evidencia limitada[108]. Las técnicas de biofeedback y de relajación también se han mostrado eficaces en mejorar la eficacia propia de los pacientes, aunque la evidencia es más limitada en otros síntomas de la FM[115,116]. Existe un fuerte grado de evidencia de que la combinación de tratamiento psicológico y ejercicio físico reduce el impacto global de la FM en la vida de los pacientes[108].

Tratamiento multidisciplinario

Algunos estudios muestran la eficacia del tratamiento multidisciplinario en pacientes con FM[117]. Sin embargo, en una revisión sistemática[118] no se ha podido encontrar una buena evidencia sobre la eficacia de dicha estrategia, aunque los propios autores reconocen no haber hallado ningún ensayo clínico de alta calidad, lo que merma considerablemente el grado de evidencia disponible. No obstante, parece lógico pensar que la combinación de varias de las modalidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de estos pacientes debe de ser superior al uso de cualquiera de ellas en solitario. En este sentido, proponemos como tratamiento básico en los pacientes con FM una combinación de ejercicios físicos, terapia cognitivoconductual y tratamiento farmacológico a base de analgésicos, amitriptilina en dosis bajas y relajantes musculares.

Medicinas complementarias

Se entiende como tales el conjunto de prácticas sanitarias que forman parte de la propia tradición o han sido asimiladas sin integrarlas al sistema sanitario. La revisión sistemática de la SER[108] aporta los siguientes datos sobre las modalidades de medicina complementaria más utilizadas:

Algunos estudios sobre acupuntura[119], homeopatía[120] y masajes[121] han demostrado ciertos beneficios para los pacientes, pero tienen debilidades metodológicas significativas, por lo que no se puede obtener conclusiones sobre la eficacia de

estas modalidades terapéuticas en los pacientes con FM. En cuanto a la quiropraxia y la utilización de campos electromagnéticos, no existen evidencias para recomendarlas en el tratamiento de la FM[108]. No existen publicaciones sobre la eficacia de la ozonoterapia en la FM ni en el dolor crónico[108].

ESTRATEGIAS DE ATENCIÓN SANITARIA

Las manifestaciones clínicas por las que un paciente con FM busca inicialmente atención sanitaria se suelen plantear, en la mayoría de los casos, en la consulta del médico de atención primaria (MAP). En este primer escalón es donde debe hacerse el diagnóstico, orientar al paciente, iniciar el tratamiento y comenzar con el seguimiento evolutivo. No obstante, las variadas manifestaciones clínicas que puede presentar un enfermo con FM obligan a tener en cuenta que en algunos de estos pacientes hace falta la intervención de otros especialistas para diagnosticar y controlar adecuadamente el cuadro. El facultativo de asistencia especializada debe hacer una valoración de las manifestaciones clínicas del paciente dentro del ámbito de su especialidad para asumir la parte del tratamiento que le corresponda y que, por su naturaleza o complejidad, sólo el especialista pueda realizar. Esto significa que es necesario que tanto el MAP como el médico de medicina especializada conozcan la problemática de la FM y cuáles son los aspectos que cada uno de ellos puede resolver. Debido a que la FM se manifiesta fundamentalmente como dolor generalizado en el aparato locomotor, con mucha frecuencia corresponde al reumatólogo distinguir los síntomas de la FM de los de otras enfermedades reumáticas e indicar cuál es el planteamiento adecuado en cada uno de los pacientes. Por todo ello, creemos que la intervención del reumatólogo en el manejo y en el seguimiento de los pacientes con FM debe adecuarse a los criterios establecidos en la tabla 4. En una revisión sistemática recientemente realizada por la SER[122] se planteó si el pronóstico de la FM es mejor o peor si un reumatólogo realiza el seguimiento. No existen estudios definitivos que puedan responder a la pregunta de si el pronóstico de la FM a corto y largo plazo depende del médico consultor y, en concreto, si éste es un reumatólogo. No obstante, los resultados de estudios prospectivos muestran la necesidad de que alguien con entrenamiento para el diagnóstico de enfermedades reumáticas crónicas confirme el diagnóstico, dado que la precisión diagnóstica del MAP es muy baja[123].

Tabla 4: ***Recomendaciones para la derivación de enfermos con fibromialgia a la consulta especializada de reumatología***

- Duda diagnóstica del MAP u otros especialistas
- Alteraciones analíticas indicativas de enfermedad inflamatoria articular
- Falta de control por el MAP después de un tratamiento básico recomendado, con progresión de los síntomas
- Coordinación del tratamiento multidisciplinario

MAP: médico de atención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. Lancet. 1992;340:663-4.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:160-72.
3. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
4. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. Ann Rheum Dis. 2001;60:1040-5.
5. Reid G, Lang A, Mcgrath P. Primary juvenile fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1997;40:752-60.
6. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. 1995;38:19-28.
7. Fundación Grünenthal, Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPIDOR: estudio epidemiológico del dolor en España. Madrid: Edipharma; 2003.
8. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004;50:944-52.
9. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1996;26:605-11.
10. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. Rheumatol Int. 2003;23:104-7.
11. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis Rheum. 1999; 42:2482-8.
12. Goldberg RT, Pachas WN, Keith D. Relationship betwe-

en traumatic events in childhood and chronic pain. Disabil Rehabil. 1999;21:23-30.
13. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. Eur J Pain. 2003;7:113-9.
14. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: A multicenter investigation. Psychosom Med. 1999;40:57-63.
15. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationships to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med. 2004;66:837-44.
16. Anderberg UM, Forsgren T, Ekselius L, Marteinsdottir I, Hallman J. Personality traits on the basis of the temperament and character inventory in female fibromyalgia syndrome patients. Nord J Psychiatry. 1999; 53:353-59.
17. Villagran MJM, Paez CM, Campo GF, Verez V, Salaberro MJ. Psychopathology and fibromyalgia. Arq Psiquiatr. 2000;63:159-81.
18. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. J Rheumatol Suppl. 2005;75:41-5.
19. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, et al. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia prospective cohort study. J Psychosom Res. 2004;57:417-22.
20. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis: A "blinded" controlled study of symptoms and tender points. Arthritis Rheum. 1983;26:817-24.
21. Arenas Cabrera C, Bautista Lorite J. Estudios neuromusculares en la fibromialgia. Rev Esp Reumatol. 2000;27:430-5.
22. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22;267-84.
23. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. Semin Arthritis Rheum. 2000;29:197-9.
24. Blanco LE, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesu D, Rodríguez C, et al. Alpha1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. Med Hypotheses. 2005;64:759-69.
25. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. J Rheumatol Suppl. 2005;75:22-8.
26. Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. Psychopharmacol Bull. 2002;36:165-213.
27. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum 2002;46:1333-43.
28. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28:329-42.
29. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): a clinical study of 50 patients with matched controls. Sem Arthritis Rheum. 1981;11:151-71.
30. Leavitt F, Katz RS, Golden HE. Comparison of pain propierties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 1986;29:775-81.
31. Reilly PA, Littlejohn GO. Peripheral arthralgic presentation of fibrositis/fibromialgia syndrome. J Rheumatol. 1992;19:281-3.
32. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disaese. J Rheumatol. 1996;23:1407-17.
33. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komarofff A, for the Chronic Fatigue Syndrome Group. Chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med. 1994;121:953-9.
34. Jennun P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. J Rheumatol. 1993;20:1756-9.
35. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromialgia syndrome. J Rheumatol. 1988;15:1271-3.
36. Albornoz J, Povedano J, Quijada J, De la Iglesia JL, Fernández A, Pérez-Vílchez D, et al. Características clínicas y sociolaborales de la fibromialgia en España: descripción de 193 pacientes. Rev Esp Reumatol. 1997; 24:38-44.
37. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome. A controlled study. BMJ. 1996;312:1339.
38. Cohen H, Newman L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic disfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. Sem Arthritis Rheum. 2000;29: 217-27.
39. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients. Arthritis Rheum. 2002;47:639-44.
40. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. Arthritis Rheum. 2001;44:2125-33.
41. Cott A, Parkinson W, Bell M, Adachi J, Bedard M, Cividino A, et al. Interrater reliability of the tender points criterion for fibromyalgia. J Rheumatol. 1992;19:1955-9.

42. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis, worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patientes with fibromyalgia. J Rheumatol. 2004;31:695-700.
43. Chamizo E. ¿Existe asociación entre la fibromialgia y el aumento de la comorbilidad: enfermedad neoplásica, cardiovascular e infecciones y de la mortalidad? Reumatol Clin. 2005;1:200-10.
44. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemilogical study in seven specialties. J Psychosom Res. 2001;51: 361-7.
45. Malt EA, Berle JE, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Fibromyalgia is associated with panic disorder and functional dyspepsia with mood disorders. A study of women with random sample population controls. J Psychosom Res. 2000;49:285-9.
46. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorders in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? Semin Arthritis Rheum. 2002;32:38-50.
47. Sansone RA, Whitecar P, Meier B, Murry A. The prevalence of bordeline personality among primary care patients with chronic pain. Gen Hosp Psychiatry. 2001;23:193-7.
48. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome–an outcome study. Br J Rheumatol. 1993;32:139-42.
49. Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 1996;39:682-5.
50. Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. J Rheumatol. 1994;21:523-9.
51. Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. Arthritis Rheum. 2001;45:355-61.
52. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. J Rheumatol. 1995;22:2313-8.
53. Martínez JE, Barauna Filho IS, Kubokawa K, Pedreira IS, Machado LA, Cevasco G. Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia, through the medical outcome survey 36 item short-form study. Disabil Rehabil. 2001;23:64-8.
54. Bernard AL, Prince A, Edsall P. Quality of life issues for fibromyalgia patients. Arthritis Care Res. 2000;13:42-50.
55. Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? J Rheumatol. 2003;30:2045-53.
56. Martínez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. J Rheumatol. 1995;22:270-4.
57. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. J Rheumatol. 1993;20:475-9.
58. Paulson M, Norberg A, Soderberg S. Living in the shadow of fibromyalgic pain: the meaning of female partners' experiences. J Clin Nurs. 2003; 12:235-43.
59. Neumann L, Buskila D. Quality of life and physical functioning of relatives of fibromyalgia patients. Semin Arthritis Rheum. 1997;26:834-9.
60. Bennett RM. Fibromyalgia disability: appearence versus reality [editorial]. J Rheumatol. 1993;11:1829.
61. Rivera J. Controversias en el diagnóstico de fibromialgia. Rev Esp Reumatol. 2004;3:501-6.
62. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. J Rheumatol. 1997;24:1171-8.
63. Tornero J, Vidal J. Impacto social y económico de las enfermedades reumáticas: la discapacidad laboral. Rev Esp Reumatol. 1999;26:347-66.
64. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1997;40:1560-70.
65. Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ. Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromialgia claims. J Rheumatol. 2003;30:1318-25.
66. White KP, Speechley M, Harth M, Østbye T. The London fibromyalgia epidemiology study: direct health care cost of fibromyalgia syndrome in London, Canada. J Rheumatol. 1999;26:885-9.
67. Boonen A, Van der Heuvel R, Van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, Van der Heijde D, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fybromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005;396-402.
68. Carmona L. ¿El diagnóstico en sí de fibromialgia tiene algún efecto deletéreo sobre el pronóstico? Revisión sistemática de la SER, 2005. Reumatol Clin. 2006 [En prensa].
69. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "Fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. Arthritis Care Res. 2002; 47:260-5.
70. Bosi Ferraz M, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1990;17:1022-4.
71. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975;1:277-99.
72. Ruiz López R, Pagerols Bonilla M, Ferrer Marrades I, Collado Cruz A. El lenguaje del dolor. Med Clin (Barc). 1991;96:196.

73. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). Pain. 1985;23:345-56.
74. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 1996;23:1255-62.
75. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. Med Clin (Barc). 2003;120: 52-9.
76. Rivera Redondo J, Moratalla Justo C, Valdepeñas Moraleda F, García Velayos Y, Osés Puche JJ, Ruiz Zubero J, et al. Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. Arthritis Rheum. 2004;51: 184-92.
77. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2000;15:659-66.
78. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. J Rheumatol. 1991;18: 728-33.
79. Rivera J, González T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:554-60.
80. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E. Evaluación de pacientes con fibromialgia: estudio comparativo de cuatro versiones españolas del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ). 2006. [En prensa].
81. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992; 30:473-83.
82. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. Med Clin (Barc). 1995;104:771-6.
83. Fries JF. The assessment of disability: from first to future principles. Br J Rheumatol. 1983;22 Suppl 3:48-58.
84. Esteve-Vives J, Batlle Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. J Rheumatol 1993;20:2116-22.
85. Wolfe F, Hawley DJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Buskila D, Neumann L. The assessment of functional impairment in fibromyalgia (FM): Rasch analyses of 5 functional scales and the development of the FM Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 2000;27:1989-99.
86. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. Psychol Med. 1979;9:139-45.
87. Derogatis LR. SCL-90 Manual. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine; 1977.
88. Dahlstrom WG, Welsh GS, Dahlstrom LE. An MMPI handbook. Vol. 1. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1972.
89. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71.
90. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. App Psychol Meas. 1977;1:385-401.
91. Serber ER, Cronan TA, Walen HR. Predictors of patient satisfaction and health care cost for patients with fibromyalgia. Psychol Health. 2003; 18:771-87.
92. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Manual for the sate-trait anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychology Press; 1970.
93. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psy Scan. 1983;67:361-70.
94. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Strom SE. The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. Pain. 1995;60: 203-16.
95. Lorig K, Chastain RL, Ung E, Shoor S, Holman HR. Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. Arthritis Rheum. 1989;32:37-44.
96. González VM, Stewart A, Ritter PL, Lorig K. Translation and validation of arthritis outcome measures into Spanish. Arthritis Rheum. 1995; 38:1429-46.
97. Anderson KO, Dowds BN, Pelletz RE, Edwards WT, Peeters-Asdourian C. Development and initial validation of a scale to measure self-efficacy beliefs in patients with chronic pain. Pain. 1995;63:77-84.
98. Gowans SE, De Hueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-month and one-year follow-up of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004;51:890-8.
99. Nishishinya B. ¿Existen instrumentos capaces de discriminar a pacientes con dolor crónico y fibromialgia respecto a pronóstico y/o respuesta clínica? Revisión sistemática de la SER, 2005. Reumatol Clin. 2006 [En prensa].
100. Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. Med Clin (Barc). 2005;125:784-7.
101. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. Ann Behav Med. 1999;21:180-91.
102. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analisis and review. Psychosomatics. 2000;41:104-13.

103. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2002;28:235-59.
104. Vitton O, Gendreu M, Kranzler J, Rao G. A double blind placebo-controlled trial of minalcipram in the treatment of fibromyalgia. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2004;19:27-35.
105. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum. 2004;50:2974-84.
106. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized double blind placebo controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:1264-73.
107. Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia síndrome [Cochrane Review]. En: The Cochrane Library, issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
108. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre de Miquel C, Pereda CA, Carbonell Abelló J. Revisión sistemática de las intervenciones no farmacológicas y alternativas en la fibromialgia. 2006 [En prensa].
109. Barlow DH, Lawton J, Vitali AE. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias, and generalized anxiety disorders. En: Nathan P, Gorman JM, editores. A guide to treatments that work. New York: Oxford; 1998. p. 288-388.
110. Díaz MI, Comeche MI, Vallejo MA. Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el dolor crónico. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigo I, editores. Guía de tratamientos psicológicos eficaces II. Psicología de la salud. Madrid: Pirámide; 2003. p. 123-40.
111. Keefe FJ, Caldwell DS. Cognitive behavioural control of arthritis pain. Med Clin North Am. 1998;81:277-90.
112. Wells-Federman C, Arnstein P, Caudill-Slosberg M. Comparing patients with fibromyalgia and chronic low back pain participating in an outpatient cognitive-behavioral treatment program. J Musculoskeletal Pain. 2003;11:5-12.
113. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:649-65.
114. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, Berman BM. Mind-body therapy for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. J Rheumatol. 2000; 27:2911-8.
115. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. Arthritis Care Res. 1998;11:196-209.
116. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. J Rheumatol. 1994;21:714-20.
117. Collado Cruz A, Torresi Mata X, Arias i Gassol A, Cerdà Garbaroi D, Vilarrasa R, Valdés Miyar M, et al. Eficacia del tratamiento multidisciplinario del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. Med Clin (Barc). 2001;117:401-5.
118. Karjalainen K, Malmivaara A, Van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults [Cochrane Review]. En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
119. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia. Clin J Pain. 2002;18: 324-36.
120. Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, et al. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. Rheumatology (Oxford). 2004;43:577-82.
121. Field T, Diego M, Cullen C, Hernández-Rif M, Sunshine W, Douglas S. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. J Clin Rheumatol. 2002;8:72-6.
122. Carmona L. ¿El pronóstico de la fibromialgia es mejor o peor si el seguimiento lo realiza un reumatólogo? Revisión sistemática de la SER, 2005. Reumatol Clin. 2006 [En prensa].
123. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. Rheumatology (Oxford). 2003;42:263-7.

Lumbalgia

F. Pérez Torres[1], C. Núñez-Cornejo Piquer[2], C. Juliá Mollá[3], T. Buades Soriano[4], R. Ruiz de la Torre[5], D. Ybáñez García[6], P. Muñoz Mira[7].
[1]Reumatología. Hospital General de Requena. Valencia, [2]Sección de Reumatología. Residencia Sanitaria La Fé. Valencia. [3]Servicio de Rehabilitación. Hospital La Malvarrosa. Valencia, [4]Reumatología, Hospital Valencia al Mar. Valencia, [5]Reumatología. Hospital Virgen de los Lírios. Alcoy, Alicante, [6]Reumatología, Residencia Sanitaria La Fé. Valencia, [7]Reumatología. Hospital de Onteniente. Valencia.

CONCEPTO

El término lumbalgia hace referencia a un síntoma y no una enfermedad o diagnóstico. Se define a la lumbalgia como un dolor localizado en la región lumbar, que frecuentemente se acompaña de dolor irradiado o referido a otras zonas próximas. Se trata de un término descriptivo que no implica connotaciones acerca del origen o fisiopatología de la enfermedad. Puede ser la manifestación de entidades muy diversas, con substratos patológicos distintos y con repercusiones y gravedad variables.

EPIDEMIOLOGÍA

La lumbalgia es un síntoma frecuente y de distribución universal que afecta a personas de cualquier edad y de ambos sexos. El 80% de la población presentará un dolor lumbar en algún momento de su vida. Los procesos agudos son autolimitados y se resuelven en el plazo de unas semanas, excepto algunos casos que se cronificarán y requieren asistencia médica continuada. Los cuadros crónicos son más frecuentes en edades comprendidas entre los 45 y 65 años y en el sexo femenino, con una razón de masculinidad de 0.43[1]. La prevalencia de la lumbalgia puntual en la población adulta española es de 14.8%, siendo la probabilidad de padecer un episodio en 6 meses del 44.8%; la prevalencia de la lumbalgia crónica es del 7.7%[2].

ETIOPATOGENIA

Existen múltiples procesos que pueden producir lumbalgia y en muchos casos tiene un origen multifactorial. La mayoría de las veces (90%) responde a causas vertebrales y paravertebrales, siendo difícil identificar con exactitud la causa originaria. El 10% de ellos se cronifican y pueden originar importantes repercusiones personales, familiares, laborales y económicas[3]. En el 80% de los casos los hallazgos son inespecíficos y sólo en el 20% de las ocasiones puede determinarse la causa etiológica; de éstos entre un 3 y un 5% presentan una patología subyacente grave.

Las causas etiopatogénicas del dolor lumbar se resumen en la Tabla 1, sin embargo hay que constatar unas consideraciones generales aporta-

Tabla 1: ***Clasificación etiopatogénica del dolor lumbar***

Lumbalgia mecánica
Alteraciones estructurales
- Discal
  - No irradiado
  - Irradiado
- Facetario
- Estenosis de canal
- Espondilólisis y espondilolistesis
- Escoliosis
- Síndrome de la Cauda equina

Sobrecarga funcional y postural

Lumbalgia no mecánica
Inflamatoria
- Espondiloartropatías

Infecciosa
- Bacterias
- Micobacterias
- Hongos
- Espiroquetas
- Parásitos

Tumoral
- Tumores óseos benignos
- Tumores óseos malignos
- Metástasis vertebrales
- Tumores intra raquídeos

Otras causas
- Enfermedades endocrinas y metabólicas
- Enfermedades hematológicas
- Miscelánea:
  - Enfermedad de Paget
  - Sarcoidosis vertebral
  - Enfermedad de Charcot
  - Enfermedades hereditarias

das por el grupo de Québec[4]. Estas se pueden resumir en tres conclusiones:

1) En la mayoría de los pacientes con lumbalgia no se encuentra una alteración estructural que la justifique.

2) La mayoría son autolimitadas en el tiempo y de curso benigno.

3) Las exploraciones diagnósticas producen escaso beneficio, siendo la descripción del dolor relatada por el paciente y su localización, la aportación más valiosa para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La inespecificidad de los síntomas hace necesaria una anamnesis cuidadosa y una exploración física minuciosa que nos orienten hacia el diagnóstico, pues basándonos en estos datos podemos clasificar al paciente en grandes grupos sindrómicos que nos orientarán hacia su etiopatogenia[5]. En función de los síntomas podemos clasificar a los pacientes en tres grupos, pacientes con:

1) Síntomas lumbares no específicos.

2) Dolor irradiado.

3) Síntomas de alarma (Tabla 2).

Es importante valorar el tipo y características del dolor, en orden a poder clasificarlo adecuadamente. Los tipos de dolor son:

Dolor mecánico

Es el más frecuente y se presenta en más del 90% de los casos; se define como el dolor a la carga y al movimiento, que se exacerba con los esfuerzos y en determinadas posturas, disminuye con la descarga y el reposo. Este tipo de dolor lo originan todos los trastornos estructurales del raquis lumbar y la mayor parte de los casos se clasifican como Dolor lumbar mecánico inespecífico.

Debemos tener presente que la falta de correlación clínico-radiológica entre los síntomas que nos refiere el paciente y las alteraciones estructurales que encontramos en los estudios de imagen, hace que el diagnóstico etiológico solamente se aclare definitivamente en un pequeño porcentaje de casos[6].

Algunos pacientes también refieren el dolor en la zona de las nalgas, ingles y cara posterior de los muslos sin acompañarse de afectación neurológica; éste puede ser secundario a la afectación de las facetas o del nervio sinuvertebral de Luschka.

Dolor irradiado

Se trata de un dolor localizado en el miembro inferior, de inicio habitualmente agudo y que suele ir precedido de lumbalgias recidivantes. Aumenta con los movimientos del raquis y con las maniobras que provocan incremento de la presión intratecal, tales como la tos, la defecación, la risa o el hablar en voz alta. El dolor irradiado se acompaña de trastornos sensitivos (parestesias, disestesias, acorchamiento) y en ocasiones de trastornos motores.

Los trastornos sensitivos y motores varían según la raíz afecta (Tabla 3). Estos cuadros suelen ser secundarios a hernia discal y en ellos sí que se puede realizar un diagnóstico etiológico.

Otro tipo de dolor irradiado es el que presentan los pacientes con estenosis de canal lumbar central o lateral. En éstos, el dolor lumbar es crónico y de características mecánicas, empeora con el decúbito prono, con la marcha y con todos los movimientos de hiperextensión lumbar; por el contrario, mejora con el decúbito supino y el lateral, así como con los movimientos que reduzcan la lordosis lumbar (aumenta el calibre del canal vertebral), tales como la flexión ligera del tronco y la sedestación. También aparece irradiación uni o bilateral a los miembros inferiores de forma difusa, con parestesias y diseste-

Tabla 2: ***Signos de alarma ante un paciente con dolor lumbar***

Dolor en niños o adolescentes	Antecedente de trauma violento
Dolor nocturno	Antecedente de neoplasia
Esteroides sistémicos	Drogadicción y/o HIV
Pérdida de peso	Sensación de enfermedad
Movilidad muy disminuida	Deformidad evidente
Trastornos esfínteres	Pérdida progresiva de fuerza
Espondilitis	Rigidez matutina
Afectación de otras articulaciones	Iritis, colitis, uretritis
Fiebre	Soplo abdominal

Tabla 3: ***Radiculopatías lumbosacras***

Nervio	Síntomas	Signos	Reflejo osteotendinoso
L2 - L4	Dolor agudo lumbar e irradiado cara anterior de muslo hasta la rodilla, cara anterior pierna hasta maléolo interno	Disminución flexión cadera, extensión rodilla, abducción pierna	Déficit rotuliano
L5	Dolor lumbar e irradiado a cara anterolateral pierna, dorso pié a dedo gordo	Disminución dorsiflexión pié Inversión y eversión pié Extensión dedo gordo	
S1	Dolor irradiado cara posterior pantorrilla, planta y cara lateral pié a dedos	Disminución flexión plantar, extensión pierna, inversión pié, flexión dedos.	Déficit Aquíleo
S2-S4	Dolor sacro y zona perineal. Cara posterior pierna	Disfunción vesical e intestinal	

sias, pero sin seguir un dermatoma definido. En su evolución presentan una claudicación intermitente con debilidad muscular, que llega a obligar al paciente a detenerse y a sentarse para que desaparezcan los síntomas. La exploración física en reposo no suele aportar datos, si bien al provocar los síntomas con la marcha o en casos muy evolucionados, puede existir pérdida de reflejos y debilidad en los pies.

Estos pacientes y otros, con compromisos discales masivos, pueden presentar el síndrome de la cauda equina, que consiste en la aparición de dolor lumbar irradiado a miembros inferiores, acompañado de acorchamiento en la zona del periné y de trastornos esfinterianos, constituyendo en este caso una emergencia quirúrgica.

Dolor no mecánico

Se caracteriza por su aparición diurna y nocturna, suele ser persistente, muy molesto y se incrementa a lo largo de la noche llegando a despertar al paciente e impidiéndole dormir. Este es el cuadro clínico común, pero existen otras características diferentes según la etiología del proceso.

Así, en la lumbalgia inflamatoria de las espondiloartropatías, existe un síndrome de dolor sacroilíaco, acompañado de rigidez matutina, en ocasiones de artritis periférica y, en su caso, de otras manifestaciones extraarticulares.

En los cuadros infecciosos suele existir fiebre y mal estado general.

En los cuadros de origen tumoral es importante el antecedente de una neoplasia y debemos sospecharla ante episodios dolorosos muy intensos, de predominio nocturno, en personas mayores de 60 años y con síntomas generales, tales como astenia, anorexia y pérdida de peso.

En la patología de origen visceral los pacientes presentan un dolor lumbar referido y, generalmente, acompañado de síntomas de la víscera afectada, siendo además la exploración vertebral normal.

En todos estos casos el diagnóstico etiológico es obligado y existen unos signos de alarma, ya mencionados, que tendremos presentes en la valoración clínica inicial del paciente[7].

Dolor miofascial lumbar

Dolor lumbar de comienzo gradual después de sentarse o acostarse. Se agrava por el frío y mejora con el calor y el movimiento, está asociado a menudo con rigidez y limitación de los movimientos del raquis. Puede acompañarse de irradiación bilateral a los miembros inferiores, sin afectación radicular ni de las articulaciones sacroilíacas. Aparecen puntos gatillo en músculos erectores, fascias glútea y presacra. Algunos casos se asocian a Fibromialgia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El examen físico de los pacientes junto a la anamnesis, es lo que más nos orienta hacia el diagnóstico y constituyen la base para solicitar las diferentes exploraciones complementarias[5]. Continúan siendo los pilares básicos fundamentales a la hora de evaluar a un paciente con lumbalgia.

La exploración física debe ser sistemática, completa y ordenada, ajustando el orden a conveniencia del explorador:

Exploración de la columna lumbar

Inspección

Paciente en bipedestación, se valora:

- Estática de todo el raquis.
- Simetría de los hombros, crestas iliacas, glúteos y actitud de los miembros.
- Curvaturas fisiológicas o patológicas del raquis.
- Valoración de la marcha.
- Exploración de la movilidad lumbar: Flexión, Extensión, Inflexiones laterales.
- Distancia dedos-suelo.
- Test de Schober.

Palpación

- Apófisis espinosas.
- Masas musculares paravertebrales. Buscar puntos dolorosos.

Maniobras vertebrales

- Compresión axial.
- Maniobra de Soto Holl - Neri.
- Maniobra de Godhwait.
- Maniobras de Lewin.

La positividad de estas maniobras detecta patología lumbar o irritación radicular, pero son totalmente inespecíficas.

Examen neuromuscular

- Maniobra de Naffzinger-Jones.
- Maniobra de Vasalva.
- Maniobra de Lasègue. Sensibilidad (S) 80% y Especificidad (E) 40%[8].
- Maniobra de Bragard.
- Maniobra de Lasègue contralateral. S 25% y E 90%[8].
- Maniobra de Lasègue posterior.

  La positividad de estas maniobras indica la presencia de una radiculopatía, aunque de forma poco específica. Su negatividad indica que la existencia de hernia discal es poco probable.
- Exploración de puntos dolorosos en el trayecto del dolor.
- Exploración motora:
  - Flexión dorsal del pié (L5).
  - Flexión plantar del pié. (S1). S 50% y E 70%[8].
- Exploración sensorial. S 50% y E 50%.
- Exploración de los reflejos osteotendinosos:
  - Reflejo rotuliano (L4 y L5).
  - Reflejo Aquíleo (S1). S 50% y E 60%[9].

Exploración general

- Exploración de articulaciones axiales.
- Exploración de articulaciones periféricas.
- Exploración cutáneomucosa.
- Exploración ocular.
- Exploración cardiopulmonar.
- Exploración abdominal.
- Exploración genital.
- Estudio psicológico.
- Estudio sociolaboral.

Inconsistencia en la exploración

La presencia de 3 de estos 5 signos indica generalmente la falta de existencia de organicidad[10].

1) Dolor de características inespecíficas, sin seguir una estructuración anatómica razonable, excesivamente intenso al pinchazo superficial, dolor muy extenso a la palpación profunda o en áreas inespecíficas.

2) Dolor lumbar provocado con las siguentes maniobras exploratorias, que no deberían resultar dolorosas (simulación): Compresión axial del raquis desde los hombros o desde la cabeza y movilización dolorosa al rotar suavemente hombros y pelvis en un mismo plano.

3) Test de estiramiento radicular con maniobras específicas para distraer al paciente. Unas veces pueden resultar positivas y en otro momento negativas. Lasegue positivo en posición sentado es muy sugestivo de simulación. Dificultad notable para elevar las piernas con el paciente en decúbito supino también es un signo de simulación.

4) Signos regionales que carecen de patrón anatómico o fisiológico. Alteraciones sensoriales sin patrón dermatometamérico. Parestesias que no siguen un dermatoma concreto o debilidad sin seguir patrón radicular.

5) Hiperreación verbal o física ante las maniobras exploratorias.

DATOS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio tienen interés o no según el grupo sindrómico que se trate. Su positividad en algunos casos tiene valor diagnóstico, sin embargo, su negatividad no excluye la existencia de enfermedad.

- Lumbalgia mecánica: Los datos de laboratorio generalmente carecen de interés, en todo caso su normalidad puede ayudar a excluir otras patologías.
- Lumbalgia inflamatoria: Los reactantes de fase aguda suelen estar elevados y el HLA B 27 es positivo en la mayoría de los casos de espondiloartropatías.

- Lumbalgia infecciona: La leucocitosis, elevación de los reactantes de fase aguda, la positividad de los cultivos y/ o de la serología para diferentes gérmenes pueden ser de notable ayuda diagnóstica.
- Lumbalgia visceral: Pruebas a determinar según la víscera afectada.
- Lumbalgia tumoral: El hemograma, los reactantes de fase aguda, la bioquímica y los marcadores tumorales pueden orientar el diagnóstico.
- Enfermedades endocrinas o metabólicas: Son necesarios los estudios del metabolismo fosfocálcico, la PTH y las hormonas tiroideas entre otras determinaciones (ver el capítulo de la osteoporosis).
- Enfermedad hematológica: Las determinaciones analíticas más empleadas son el hemograma, VSG, proteinograma, inmunoglobulinas, cadenas ligeras en suero y orina, proteinuria de Bence Jones, inmunofijación en suero, beta 2 microglobulina, punción y biopsia medular.
- Enfermedad Paget: Estudio del metabolismo fosfocálcico, principalmente las fosfatasas alcalinas e hidroxiprolinuria.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los estudios de imagen generalmente no son necesarios en los pacientes con dolor lumbar agudo, pues los hallazgos encontrados no suelen correlacionarse con los síntomas. Los estudios de coste efectividad demuestran que realizar estudios radiológicos en la visita inicial está asociado con un costo excesivo y una irradiación innecesaria para los escasos beneficios que aportan[11]. En todo caso, estos estudios siempre deben realizarse de forma secundaria y dirigida, una vez se ha llevado a cabo una correcta anamnesis y exploración física.

En los pacientes con dolor crónico los estudios radiológicos no están asociados con la mejoría de la función lumbar, con la severidad del dolor ni con el estado de salud; en todo caso los pacientes se encontrarán más satisfechos al realizarles radiografías[11]. Si bien el aporte positivo será escaso en la mayor parte de los casos, sí que nos permite descartar la existencia de procesos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos y fracturas.

Con la realización de estudios de imagen intentaremos realizar un diagnóstico etiológico, hecho que solamente conseguiremos en un 20% de los casos[12]. Además, debemos tener presente que las alteraciones encontradas en estudios de imagen más sofisticados no siempre se relacionan con la etiología del dolor. Así, en un grupo de voluntarios sanos se encontraron hernias discales o estenosis de canal en un 24% de mielografías, en el 36% de TC[13] y en el 28% de las RM[14]. Todo ello nos induce a afirmar que estos estudios deben ser siempre dirigidos a relacionar y confirmar una sospecha clínica realizada en la anamnesis y en la exploración física minuciosa.

Radiología simple

La radiografía simple debe ser el primer paso en los estudios de imagen que vayamos a realizar. Está indicada inicialmente en aquellos pacientes que presenten algún signo de alarma; se solicitará en proyecciones anteroposterior y lateral, en carga.

Este estudio será útil en los siguientes procesos:

- Alteraciones estáticas de la columna y anomalías del desarrollo[6].
- Discopatías degenerativas. Tiene una utilidad parcial[6].
- Estenosis de canal.
  – En este caso son necesarias unas proyecciones oblicuas y dinámicas.
  – Su utilidad es para confirmar la estenosis, definir los elementos compresivos y valorar la inestabilidad.
- Espondilólisis y espondilolistesis.
  – Son necesarias proyecciones oblicuas.
  – Utilidad para detectar la lesión, grado de desplazamiento y realizar otras medidas tales como el ángulo lumbosacro, ángulo de lordosis, etc.
- Infección.
  – Los signos precoces son inespecíficos y los signos específicos son tardíos, entre 6 y 12 semanas.
  – S 82% y E 57%[15].
- Tumores.
  – Se utiliza como estudio inicial.
  – El resultado normal no descarta el proceso en pacientes con historia sugestiva.
  – S 60% y E 95%[15].
- Trastornos del Metabolismo óseo.

Método inicial de estudio en:

– Fracturas osteoporóticas.
– Enfermedad de Paget.

Tomografía Computarizada (TC)

La TC nos ofrece dos tipos de imágenes, por una parte la ventana ósea que nos permite valorar las alteraciones óseas y articulares; por otra la ventana de partes blandas, que nos permite valorar la patología discal. En este último aspecto se ha visto superada por la RM porque aquella presenta sólo una S 73% y E 77%[16]. Es, sin embargo, mucho más precisa que ésta para valo-

rar las hernias calcificadas y el aire intradiscal. Sus indicaciones principales son los siguientes procesos:

Degeneración discal
- Protusión discal
- Hernia discal.

Nos permite valorar las modificaciones en el disco intervertebral, el espacio epidural y la raíz nerviosa.

La asociación de los signos de compresión de la raíz con un cuadro clínico compatible, es altamente sugestivo de hernia discal. S 62-90% y E 70-87%[15].

Podemos valorar hernias de cualquier localización.

Estenosis de Canal
La TC es adecuada para tomar las medidas del canal medular y valorar las calcificaciones. S 90% y E 80-96%[15]. Con contraste hidrosoluble mielográfico (mielo-TC) es mucho más fiable.

Espondilolistesis
La TC es más eficaz que la radiología convencional para valorar las lesiones ístmicas. No es apropiada para valorar el desplazamiento.

Infección
En algunos casos puede realizarse un diagnóstico precoz valorando las lesiones óseas (erosiones) y las partes blandas (abscesos).

Tumores
Su realización es útil para:
- Confirmar la lesión.
- Localización de la lesión.
- Extensión de la lesión.
- Planificación quirúrgica.

Si se utiliza contraste puede realizarse una arteriografía vertebral selectiva para la embolización prequirúrgica.

Resonancia Magnética (RM)
La RM es un método idóneo de estudio al no ser invasivo y permitir ver la totalidad de la columna lumbar y del cono medular, presentando una alta resolución espacial y visualización en diferentes planos. El uso de contrastes permite completar el estudio. Presenta una S 89% y E 82%. Su utilización está indicada en:

Degeneración discal
Permite valorar el grado de hidratación del disco de forma mucho más sensible que en TC, así como el tejido esponjoso del soma vertebral.

Hernia discal
Nos permite valorar:
- Nivel y dirección de la hernia.
- Ocupación del canal y del agujero de conjunción.
- Migración herniaria.
- Características de la hernia.
- Relación espacial con el saco dural y con el ligamento longitudinal posterior.
- S 60-100% y E 43-97%[15].

Estenosis de canal
- Es el mejor método de valoración.
- Determina la naturaleza y extensión de las lesiones en el canal, receso lateral y agujero de conjunción.
- S 90% y E 72-100%[15].

Espondilólisis y espondilolistesis
Resulta muy útil para valorar:
- Desplazamiento
- Rotura ístmica
- Alteraciones en los recesos laterales y foraminales.

Infección
- Más sensible en estos casos que la TC y Gammagrafía.
- Da mayor información morfológica, tanto del tejido óseo como de las partes blandas adyacentes.
- S 96% y E 90-97%.

Tumores
- Es muy útil y precoz en la valoración del tumor:
- Extensión de la lesión.
- Compresión medular y origen de la misma.
- Epiduritis.
- Fractura patológica.
- Existencia de masa tumoral prevetebral.
- Planificación quirúrgica.
- S 83-93% y E 90-97%[15].

Mielografía
Estudio radiológico que se realiza con introducción de contraste hidrosoluble intratecal, permitiendo la visualización en negativo de las estructuras nerviosas. Su principal indicación fueron las discopatías, para lo cual ha sido totalmente desplazada por la TC y RM. Su utilidad hoy día es restringida a casos muy seleccionados y combinada con TC.

OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estos estudios complementarios deben ir dirigidos según las características que presente el paciente, recordando que estas pruebas son tan

solo complementarias del diagnóstico o para confirmación de una sospecha clínica. Podemos realizar las siguientes:

Gammagrafía ósea
La utilización de radioisótopos nos permite visualizar zonas de hipercaptación en procesos donde existe un foco inflamatorio, es por tanto una prueba muy sensible pero muy poco específica, lo cual limita sus indicaciones.

Los isótopos utilizados son Tc99 que es el más experimentado y nos detecta focos con actividad osteoblástica, el citrato de Ga67 que nos detecta los focos de inflamación y de neoplasia, los leucocitos marcados con In 111 o Tc 99 que nos detecta los focos de inflamación no neoplásica. Con este método podemos valorar el patrón morfológico y la captación en diferentes fases. Puede ser una alternativa a la RM, en ciertos casos, según su disponibilidad.

Los procesos en los cuales pueden utilizarse son los siguientes:

- Infecciones: Muy sensible cuando se utiliza Ga67. Origina hipercaptación desde la primera semana, aunque totalmente inespecífica. Nos permite realizar un mapa óseo para determinar todos los focos.
- Tumores: Nos permite ver la extensión de las lesiones y la existencia de metástasis.
- Enfermedad de Paget, artrosis y fracturas: También puede sernos de utilidad a pesar de su inespecificidad.

Estudios electrofisiológicos
Los estudios electroneurofisiológicos (ENF) nos permiten evaluar a un paciente con radiculopatía para confirmar su presencia e indicar el nivel de la raíz afecta. Obtenemos su mayor rendimiento entre las 4 semanas y los 6 meses de iniciado el cuadro, aunque su normalidad no excluye el proceso. Cuando el paciente presenta signos neurológicos anormales, los estudios presentan una S 84% y E 44%[17].

Entre los estudios ENF el que mayor rendimiento aporta es el electromiograma (EMG), que nos informa sobre la localización, grado de severidad por la pérdida axonal, así como de la cronificación del proceso. Presenta una S 82%. También tiene utilidad para excluir otros procesos como neuropatías o plexopatías.

Discografía
Este método presenta una alta sensibilidad y especificidad, pero al ser una técnica cruenta y no exenta de riesgos tiene unas indicaciones precisas:

- Para realizar una quimionucleolisis
- Detectar discos dolorosos previo a realizar una instrumentación lumbar
- Siempre que su realización ayude posteriormente a tomar una actitud terapéutica

Pero para su realización hacen falta cumplir unos requisitos, como haber un fracaso terapéutico con el tratamiento conservador, que se mantenga la fuerza muscular y que no existan alteraciones psicológicas significativas[18].

Punción biopsia
En los casos que sea necesario un diagnóstico etiológico, para realizar una terapéutica específica, podemos utilizar la biopsia:

- Infección: Puede realizarse una biopsia quirúrgica o bien una biopsia percutánea guiada para determinar el germen causante del proceso. En ocasiones puede incluso drenarse el mismo.
- Tumores: Biopsia percutánea dirigida para determinar estirpe celular e incluso para realizar vertebroplastia.

Artrografía facetaria
Actualmente no se ha determinado la utilidad de la artrografía, aunque sí se ha demostrado que la inyección de un anestésico local en una articulación afectada produce analgesia.

Inyección en vaina de la raíz
Al igual que en la faceta se sabe que la inyección de un analgésico en la vaina de la raíz de un paciente sintomático, origina analgesia.

La indicación es prequirúrgica para determinar la raíz afecta previo a la descompresión, o bien para evitar cirugía[18]. Presenta una S 100% y E 57-100%.

Densitometría ósea
Su utilidad exclusiva es para el diagnóstico la Osteoporosis, al determinar la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Termografía
Su utilidad estaría basada en el aumento o disminución de la radiación infrarroja de una zona respecto a la ipsilateral. La S y E son muy variables según autores.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con dolor lumbar podemos seguir el algoritmo diagnóstico expuesto en la figura 1.

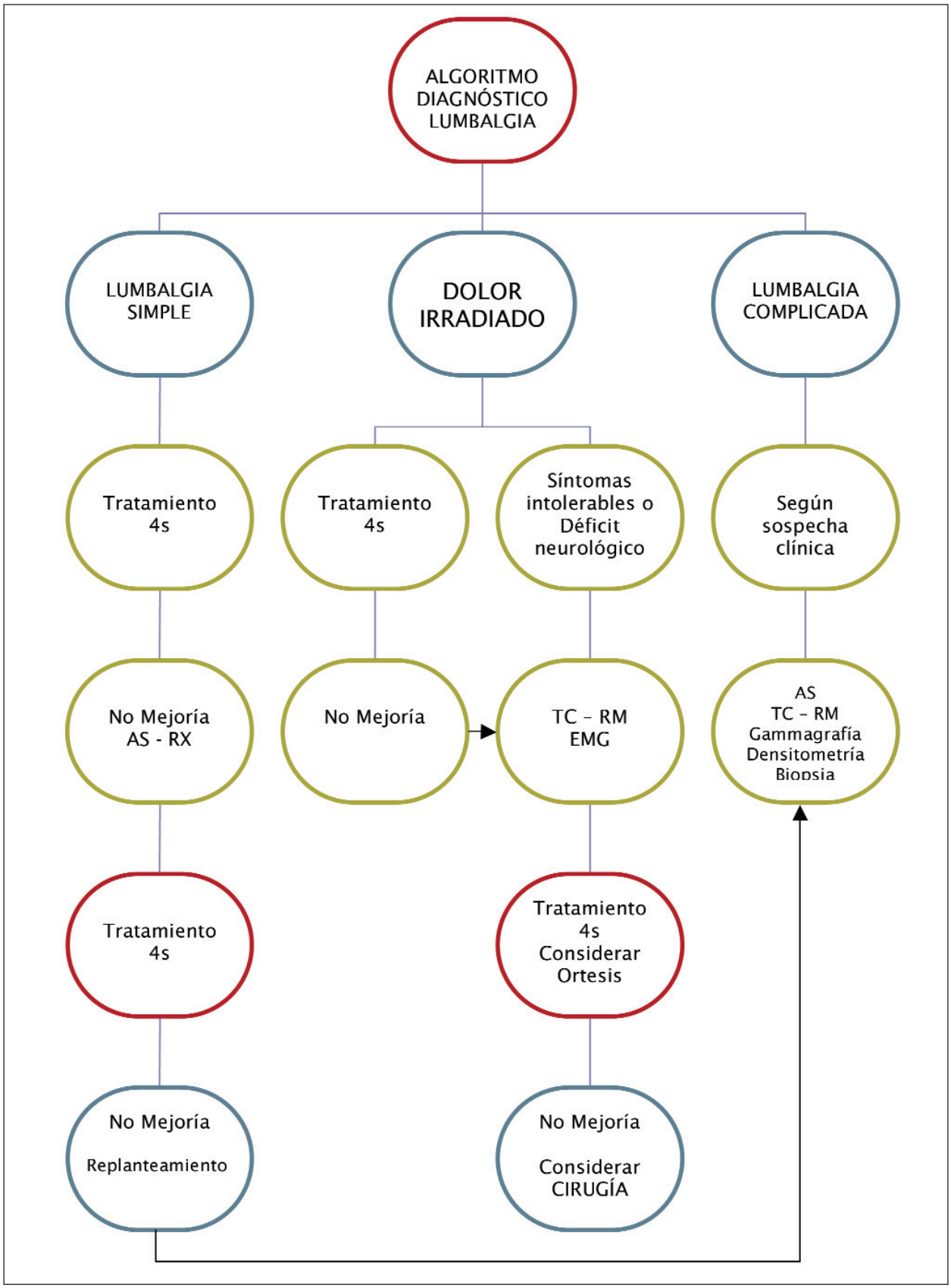

Figura 1. ***Algoritmo diagnóstico de las lumbalgias***

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen multitud de cuadros clínico-patológicos de origen vertebral, perivertebral (tabla 1) o extravertebral (tabla 4) capaces de originar dolor lumbar. Asimismo, existen procesos que originan un dolor referido a extremidades inferiores sin alteración de una raíz nerviosa, por lo que hay que diferenciarlos de los cuadros ciatálgicos radiculares. Ante tantas posibilidades, el médico debe ser minucioso y avezado en la valoración de estos pacientes para no pasar por alto entidades potencialmente graves.

Tabla 4: ***Diagnóstico diferencial del dolor lumbar***

Dolor visceral
Vascular
- Cardiopatía isquémica
- Aneurisma de aorta abdominal. Disección, oclusión

Pleuropulmonar
- Pleuritis
- Neumotórax

Genitourinario
- Litiasis renal
- Pielonefritis
- Infección tracto urinario
- Carcinoma genital masculino
- Carcinoma genital femenino
- Endometriosis
- Embarazo ectópico
- Enfermedad inflamatoria pélvica

Gastrointestinal
- Pancreatitis
- Colecistitis
- Diverticulitis
- Ulcus duodenal
- Carcinoma aparato digestivo

Dolor Retroperitoneal
- Linfoma retroperitoneal
- Fibrosis retroperitoneal
- Hemorragia en anticoagulados

Dolor ciatálgico
Síndrome de cadera
Síndrome sacroilíaco

OTROS MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La complejidad del dolor lumbar exige en muchos pacientes el realizar una valoración multidisciplinar, debido a la frecuencia con que algunos abocan a un cuadro de dolor crónico que se asocia a un alto grado de incapacidad. En la mayoría de los pacientes no será necesaria una evaluación tan profunda como la expuesta a continuación, pero en casos seleccionados y en ciertos ensayos clínicos su realización es obligada. En la valoración del paciente con dolor lumbar podemos realizar:

Evaluación y medida del dolor

Escala cuantitativa
Escala visual analógica[19]. Autoadministrada de 30 segundos de duración con un rango de 1-10 y puntuación inmediata.

Escala Cualitativa
Cuestionario de dolor de McGuill[20]. Autoadministrada de 10-15 minutos de duración. Se evalúan 3 dimensiones del dolor: sensorial, afectiva y evaluativa. Se trata de 66 adjetivos divididos en 19 subclases, un ítem que valora la intensidad del dolor y otro que valora el dolor actual. El paciente selecciona el adjetivo que mejor describe su dolor, o bien no elige sino que lo describe él mismo. Cada ítem tiene un peso específico predeterminado. Está adaptada y validada al español.

Existe una versión abreviada con 15 adjetivos descriptivos (11 sensoriales y 4 evaluativos) que se puntúan con una escala de Likert de intensidad, en 4 grados (0 = ausente y 3 = grave).

Medida de la incapacidad

Oswestry Disability Index[21]
Autoadministrada, de 5 minutos de duración, con rango de 0-100% y puntuación en 1 minuto.

Roland-Morris Disability Questionnaire[22]
Autoadministrada, de 5 minutos de duración, con rango de 0-24 puntos y corrección en 30 segundos. Consiste en 24 ítems en los que se valora desde 0 (ninguna incapacidad) hasta 24 (incapacidad máxima o total).

Medida de la calidad de vida relacionada con la salud

Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud[23]
Autoadministrada, con 8 escalas y 36 ítems, de 5-10 minutos de duración y rango 0-100 puntos.

Evaluación de los trastornos y alteraciones psicológicas

Test de Othmer y DeSouza para la detección del trastorno de somatización[24]
Heteroaplicado, explora los síntomas somáticos en 6 ítems localizados en garganta, órganos genita-

les/recto, dificultades de memoria, dificultades para respirar, vómitos, dolores menstruales y en dedos de manos y pies.

Escala autoaplicada para la medida de la depresión de Zung y Conde[25]
Autoaplicada, consta de 20 ítems agrupados en cuatro subgrupos: depresivo, biológico, psicológico y psicosocial.

Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory, STAI)[26]
Autoaplicada, consta de 40 ítems, 20 que evalúan la ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y 20 que evalúan la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable). La puntuación de cada uno oscila entre 0-60 puntos.

PRONÓSTICO

El pronóstico del dolor lumbar es variable según la causa etiológica; debemos realizar el diagnóstico lo más precoz posible, para así poder modificar su curso y hacer que éste sea lo más favorable posible.

La lumbalgia más frecuente es la mecánica, su pronóstico se puede considerar dependiente de la duración de los síntomas, estableciéndose tres categorías posibles:

Dolor lumbar agudo, es el que tiene una duración inferior a las 6 semanas. Es el más frecuente y el de mejor pronóstico, ya que se resuelve en más del 90% de los casos.

Dolor lumbar subagudo, tiene una duración hasta los 6 meses y su pronóstico es más desfavorable.

Dolor lumbar crónico es el de peor pronóstico, no tanto por la gravedad del proceso, sino por las consecuencias sociolaborales y psicológicas que comporta.

Existen factores que pueden servirnos como marcadores de cronificación o de mal pronóstico en pacientes con dolor lumbar. Estos factores quedan expuestos en la Tabla 5[1,3,27,28].

Tabla 5: ***Factores de mal pronóstico en el dolor lumbar***

Factores demográficos
- Sexo: Varones
- Edad: Laboral
- Nivel educativo bajo
- Nivel socioeconómico bajo

Factores laborales.
- Trabajo mecánico: Vibración, flexión, torsión
- Trabajo monótono y repetitivo
- Insatisfacción laboral
- Bajas laborales
- Litigios laborales
- Compensaciones económicas
- Accidente laboral percibido

Factores médicos
- Enfermedades concomitantes
- Síndrome doloroso crónico
- Drogodependencia o abuso de sustancias
- Indicadores de salud asociados:
  - Fatigabilidad y cansancio
  - Cefaleas
  - Alteraciones del sueño
  - Molestias digestivas inespecíficas
- Sedentarismo
- Discapacidad asociada

Factores psicológicos
- Antecedentes de patología psiquiátrica
- Depresión o ansiedad
- Alteraciones de la personalidad
- Baja capacidad de afrontamiento

PREVENCIÓN

El origen etiológico múltiple y en numerosos casos, multifactorial, del dolor lumbar, complica el poder realizar una prevención adecuada. En aquellos casos en los que la etiología se puede determinar, la prevención consistirá en evitar todas aquellas circunstancias que puedan originar nuevos episodios.

El grupo más complicado a la hora de la prevención es el de la lumbalgia mecánica inespecífica, que engloba a la mayor parte de los pacientes y en los cuales no puede determinarse una causa etiológica. La prevención de estos procesos será evitando todos los factores de mal pronóstico que se han establecido anteriormente.

TRATAMIENTO DE LAS LUMBALGIAS

En primer lugar daremos una visión global del manejo terapéutico de la lumbalgia, a través de un algoritmo que nos facilitará la toma de decisiones ante un paciente con diagnóstico de lumbalgia simple (figuras 2 y 3).

En segundo lugar, describiremos las medidas terapéuticas generales, los tratamientos farmacológicos

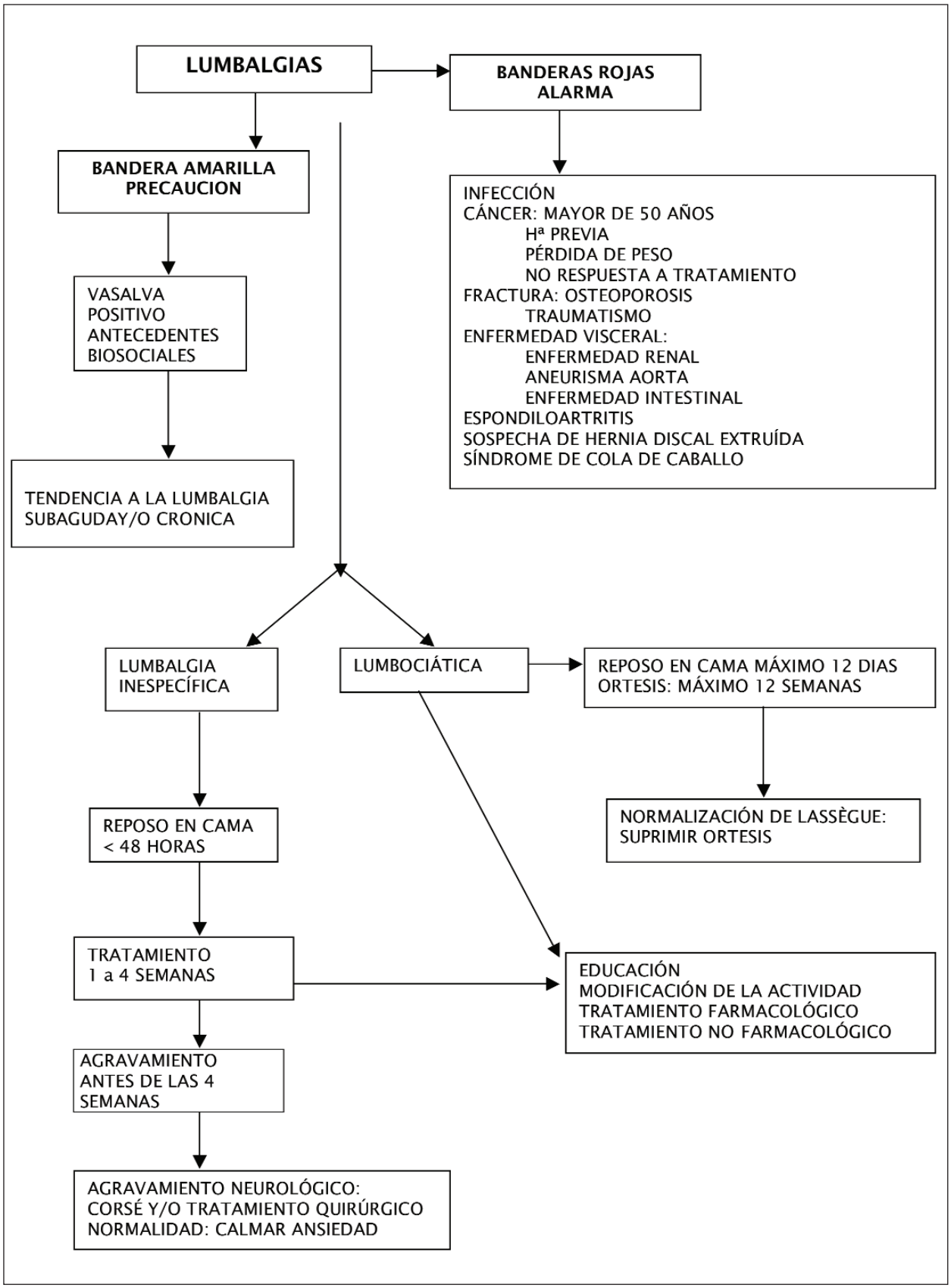

Figura 2. ***Algoritmo de tratamiento de las lumbalgias***

y no farmacológicos más adecuados en el manejo de los diferentes tipos de lumbalgia. Para ello, hemos de tener en cuenta la presencia o ausencia de síntomas de afectación neurológica, así como de factores biopsicosociales que pueden condicionar la evolución de la enfermedad. Abordaremos igualmente, aunque de forma somera, las indicaciones de la cirugía en la lumbalgia tanto aguda como crónica.

Tras descartar las lumbalgias específicas mediante el cribado por "banderas rojas" (signos de alarma), entramos en el tratamiento de las lumbalgias con o sin afectación neurológica[29, 30].

LUMBALGIA AGUDA SIN AFECTACIÓN NEUROLÓGICA[31]

Medidas generales

La revisión sistemática de la bibliografía evidencia que ningún tratamiento, solo o en combinación, es capaz de acortar significativamente la duración del episodio de lumbalgia aguda. Sin embargo, el tratamiento alivia el dolor y permite la vuelta a la actividad habitual.

Reposo

Sólo se debe indicar en las primeras 48 horas si el dolor es invalidante. Hay evidencia científica suficiente de que el reposo prolongado no mejora el pronóstico, sino que favorece la pérdida de la forma física. Por otro lado, hay evidencia de que la actividad contribuye a la disminución de los síntomas y a que no se cronifique la lumbalgia, disminuyendo las ausencias del trabajo[32].

Educación

Incluye la información sobre el proceso y de su habitual evolución hacia la resolución en un corto período de tiempo (el 90% se resuelven espontáneamente en 4 semanas). Es fundamental para facilitar la actividad, desdramatizando la situación.

Supresión de los factores de riesgo y modificación de la actividad

Se evitarán temporalmente actividades que conlleven sobrecarga mecánica del raquis lumbar. Asimismo, se recomienda llevar una vida activa, teniendo en cuenta el estado de salud global y las demandas del puesto de trabajo.

Tratamiento farmacológico

Debe ser pautado y no a demanda. Puede incluir los siguientes grupos farmacológicos:

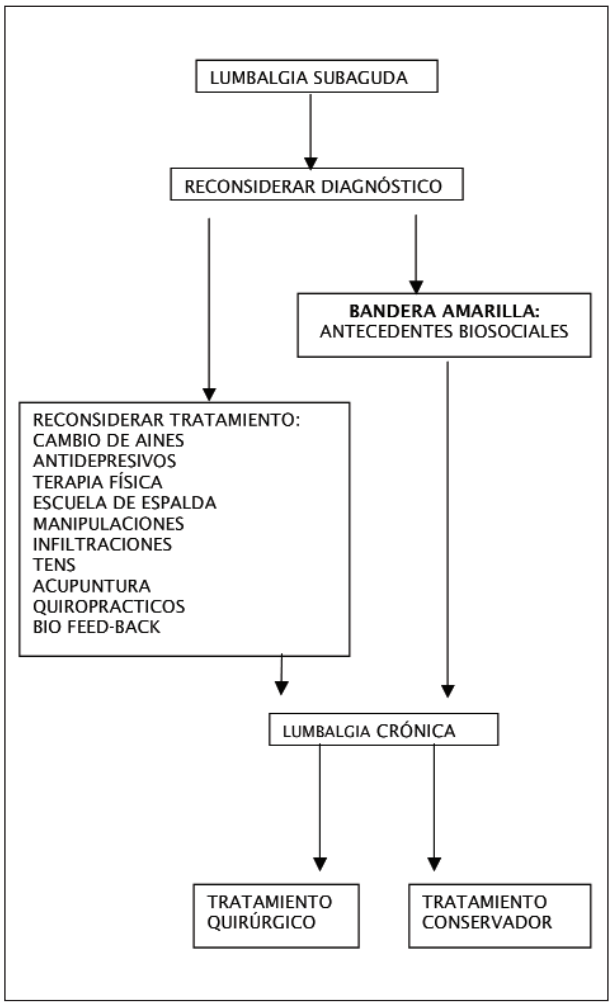

Figura 3. ***Algoritmo de tratamiento de las lumbalgias***

AINE

Son eficaces para aliviar el dolor y mejorar la capacidad funcional (nivel de evidencia A). Hay que valorar sus posibles efectos secundarios y contraindicaciones[33].

Analgésicos

Hay evidencia de su eficacia para aliviar el dolor[34]. (nivel de evidencia A).

Relajantes musculares

Existe evidencia de su eficacia en la lumbalgia aguda, cuando existe contractura muscular. Su retirada debe ser progresiva. Su uso no debe ser prolongado (1-2 semanas). No está demostrado que su eficacia sea igual o superior a los AINE[35].

Corticoides

No se recomienda el uso de corticoesteroides orales para el tratamiento de la lumbalgia aguda.

Terapia de infiltraciones
No se recomiendan las infiltraciones en los puntos gatillo ni en las facetas, y no hay evidencia alguna actual de la efectividad de las infiltraciones epidurales con esteroides, anestésicos locales u opioides, en la lumbalgia aguda sin radiculopatía. Las infiltraciones epidurales con esteroides persiguen el alivio a corto plazo del dolor radicular[36].

Antidepresivos
No son útiles en el tratamiento de la lumbalgia aguda[30].

Tratamiento no farmacológico
Ortesis lumbares
La revisión sistemática de la bibliografía demuestra la pobre calidad metodológica de los estudios, con resultados contradictorios, no pudiendo ser recomendado su uso en el tratamiento de la lumbalgia aguda sin afectación neurológica. La tendencia actual es la prescripción de éstos cuando existen síntomas neurológicos. Se ha demostrado que no disminuyen la demanda muscular mediante estudios con EMG. Su utilidad es debida probablemente a la restricción de la movilidad[37].

Tratamientos físicos
1) Masaje: No hay suficiente evidencia de su efectividad como terapia única en la lumbalgia aguda inespecífica[38].
2) Termoterapia: No hay evidencia de su efectividad como terapia única, si bien se prescriben como coadyuvantes para el alivio del dolor y la contractura, y poder facilitar la realización de ejercicio.
3) Electroterapia:[39,40]
- TENS: Es ampliamente usada para al alivio del dolor, aunque hay evidencia moderada de su efectividad, si bien no influye en el tiempo de resolución del episodio de lumbalgia.
- Corrientes interferenciales: Tienen efecto relajante y analgésico.
- Corrientes de Traëbert: Tienen un potente efecto analgésico.

4) Tracción: El uso de fuerza de tracción por debajo del 25% del peso corporal no incrementa el espacio intervertebral; su efecto consiste en conseguir relajación muscular y modificar la lordosis. Los resultados de los estudios no permiten aseverar su efectividad[39].
5) Manipulaciones: Pueden proporcionar mejorías del dolor y del nivel de actividad a corto plazo. Aún así, los estudios ofrecen resultados contradictorios.
6) Ejercicios: Se cuestiona si una intervención precoz puede alterar la tasa de recuperación espontánea. Se ha encontrado fuerte evidencia de la falta de efectividad de un programa de ejercicios en el dolor lumbar agudo[41].

Tratamientos alternativos
Acupuntura.
Hay evidencia de su falta de eficacia en la lumbalgia aguda[42].

En caso de agravamiento de la lumbalgia en las cuatro primeras semanas, hemos de evaluar si ha aparecido afectación neurológica. Si se objetiva, hay que tratarla con ortesis y/ o considerar el tratamiento quirúrgico[29,30]. En caso de normalidad neurológica, hay que calmar la ansiedad del paciente.

LUMBALGIA AGUDA CON AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Se adaptará una ortesis de tronco con el fin de disminuir la movilidad, hasta un máximo de 12 semanas, al cabo de las cuales, un indicativo del momento de su retirada debe ser la mejoría clínica. Debe prescribirse un corsé rígido prefabricado o moldeado y, en la fase de mejoría, pasar a un corsé semirígido para iniciar la actividad.

El resto de medidas terapéuticas son las mismas que en la lumbalgia aguda simple. En el caso de mantenerse o aumentar la afectación neurológica es necesaria la valoración quirúrgica. El ejercicio está contraindicado en caso de compresión radicular aguda.

LUMBALGIA AGUDA RECIDIVANTE

El tratamiento del episodio es similar al de la lumbalgia aguda pero se aconseja introducir un programa de ejercicios supervisados que debe seguirse de forma habitual, para disminuir la frecuencia e intensidad de los episodios de lumbalgia (evidencia B)[43].

En las primeras cuatro semanas de evolución de una lumbalgia aguda existen unas alertas amarillas que pueden ser indicadores de cronificación del proceso, como son el aumento del dolor con la tos y el estornudo, y los antecedentes biosociales.[29,39]

Pasadas las cuatro semanas sin resolución de la lumbalgia, hay que reconsiderar el diagnóstico y el tratamiento, mediante cambio de estrategia farmacológica e introducción de medidas rehabilitadoras.

LUMBALGIA SUBAGUDA

Medidas generales

El adelgazamiento en personas obesas y la actividad física creciente son importantes y deben individualizarse según el estado funcional de cada paciente. La educación postural y las medidas ergonómicas en relación con el puesto de trabajo pueden contribuir a la prevención de recidivas.[29,30] Es obligada la valoración de las condiciones biopsicosociales.

Tratamiento farmacológico

Si el paciente no ha respondido a un AINE, cambiarlo por otro o utilizar combinaciones de los distintos fármacos, pero no es aconsejable mezclar AINE. Puede estar indicado iniciar tratamiento antidepresivo.

Tratamiento no farmacológico

Existen muy pocos trabajos que contemplen específicamente el tratamiento de la lumbalgia subaguda.

Existe evidencia (B) de la efectividad de programas de ejercicios, si bien no se ha demostrado la superioridad de uno sobre otro. Asimismo, hay evidencia B de la efectividad de los masajes, manipulación, educación (higiene postural, economía articular) en combinación con los ejercicios[44].

La efectividad de las escuelas de espalda está por demostrar[45].

Existe una alarma amarilla que tiene que tenerse en consideración ya que puede llevarnos a la cronicidad y que es la existencia de problemática biosocial.[29,30]

LUMBALGIA CRÓNICA

El principal objetivo del tratamiento de la lumbalgia es la vuelta al trabajo y actividades habituales lo más pronto posible.

Tratamiento farmacológico

Analgésicos

Pueden ser útiles (nivel de evidencia C)[29].

AINE

Pueden ser útiles (nivel de evidencia C).[33,35]

Antidepresivos

Pueden ser útiles (nivel de evidencia C),[29,30] pero es necesario valorar el entorno y factores de riesgo biosociales, sobre los que hay que actuar.

Relajantes musculares

Pueden ser útiles (nivel de evidencia C)[35].

Infiltraciones

No existe evidencia de su efectividad. Actualmente se están utilizando infiltraciones con toxina botulínica en los músculos afectados, en caso de contracturas intensas rebeldes a los relajantes musculares. Su efecto puede durar varios meses.

Vitamina B12 intramuscular

Parece que pudiera ser eficaz en los casos en que se acompañe de dolor radicular, aunque no existe evidencia definitiva de su efectividad.

Tratamiento no farmacológico

Ejercicio y rehabilitación

Ejercicio y técnicas de Medicina Física y Rehabilitación. Existen evidencias consistentes (nivel de evidencia A) de que el ejercicio parece ser la única medida preventiva eficaz del dolor de espalda. Existen numerosos programas de ejercicios, pero no se ha demostrado la superioridad de uno sobre otro. Lo esencial es su cumplimiento a lo largo del tiempo. Hay fuerte evidencia de que ejercicio y fisioterapia convencional (incluyendo estiramientos, flexibilización, escuela de espalda y terapia conductual) son igualmente efectivos[46,47].

TENS

El uso de TENS puede ser útil en el control del dolor lumbar crónico, junto a otras medidas terapéuticas, fundamentalmente el ejercicio.[31]

Programas de tratamiento multidisciplinarios

Los programas de rehabilitación multidisciplinarios intensivos diarios, proporcionan mejorías en el dolor y funcionalidad, superiores a tratamientos no intensivos y no multidisciplinarios.[48]

Tratamientos alternativos

Hidroterapia

El tratamiento termal, como terapia multifactorial, en combinación con otras técnicas, ofrece unos resultados globales de clara mejoría. Disminuye el dolor, la discapacidad y mejora la calidad de vida. Se ha constatado una disminución en el consumo de analgésicos y AINE.[49]

Acupuntura

No se ha demostrado su eficacia.[42]

Manipulaciones osteopáticas

Tampoco hay evidencia de su efectividad.

LUMBOCIÁTICA CRÓNICA

Tratamiento farmacológico y no farmacológico
Se deben seguir pautas similares a la lumbalgia crónica simple. En caso de fracaso del control de los síntomas y de que éstos interfieran el desarrollo de una vida normal, es preciso valorar tratamientos más agresivos:

Dolor facetario: Rizólisis del ramo posterior de la raíz dorsal.

Dolor radicular: Bloqueo radicular selectivo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LUMBALGIA

Una minoría de pacientes con dolor lumbar requiere tratamiento quirúrgico (1-2%). Hay que tener en cuenta que generalmente no existe correlación entre los hallazgos de imagen y las manifestaciones clínicas, siendo éstas las determinantes en la toma de decisiones. Es el cirujano quien debe indicar la técnica idónea, según las características del paciente y de su propia pericia. Los resultados son mejores en pacientes jóvenes y en una primera intervención.

Indicaciones para remitir al cirujano[50]
- Aumento del déficit neurológico.
- Síndrome de cauda equina.
- Incontinencia urinaria y fecal.
- Fracaso de la respuesta al tratamiento conservador tras 4-6 semanas con persistencia de ciática severa o evidencia clínica de compromiso neurológico importante, más allá de una simple arreflexia rotuliana o aquílea.

Técnicas quirúrgicas en la hernia discal
- Microdiscectomía y discectomía quirúrgica (evidencia D), con o sin fijación.
- Quimionucleolisis (evidencia B), como método intermedio entre el tratamiento conservador y el quirúrgico
- Discectomía percutánea y discectomía con láser, están bajo investigación.

Hay dudas de la relación coste-efectividad de todas las técnicas quirúrgicas relacionadas con la hernia discal.[51]

Tratamiento quirúrgico de la espondilólisis degenerativa lumbar
La espondilólisis degenerativa lumbar está asociada a dolor, inestabilidad, estenosis de canal y espondilolistesis. Hay una ausencia de evidencia acerca del papel, naturaleza, historia natural e indicaciones clínicas para el tratamiento quirúrgico. Tampoco existe consenso sobre las técnicas quirúrgicas más adecuadas.[52,53] El tratamiento quirúrgico puede ser de fusión, para el dolor de origen discogénico o facetario y/o la descompresión, en caso de compromiso de la raíz o de síndrome de la cauda equina. Actualmente se utilizan técnicas de fusión instrumentada. La revisión de la literatura demuestra que no hay evidencia científica acerca de la efectividad de cualquier forma de descompresión quirúrgica o fusión para la espondilólisis lumbar degenerativa en comparación con la historia natural, placebo o tratamientos conservadores.[51]

SÍNDROME DE LA CIRUGÍA RAQUÍDEA FRACASADA

Las series revisadas de intervenciones quirúrgicas en patología dolorosa lumbar revelan un 20% de fracasos sea cual sea el diagnóstico y la técnica quirúrgica realizada. El resultado de sucesivas intervenciones tiene menores probabilidades de éxito.

El síndrome de la cirugía raquídea fracasada consiste en un dolor complejo de tipo neuropático mixto, por afectación del asta posterior medular, debido a sensibilización central y con afectación principalmente simpática.

En estos casos con dolor en el miembro inferior suele dar buen resultado la estimulación eléctrica de los cordones dorsales de la médula espinal mediante la implantación de un electrodo (técnica propia de las Unidades de Dolor).

En caso de fracaso de la estimulación, hay que recurrir al uso de opioides orales, transdérmicos e incluso intratecales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Torres F, Suárez-Varela MM, Pérez Caballero P, Llópis González A. Descripción de pacientes con dolor lumbar crónico en relación con el diagnóstico y actividad laboral. Variaciones respecto a la población general. Rev Esp Reumatol 1999; 26:255-261.
2. Estudio Episer. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología 2001.
3. Pérez Torres F, Ybáñez García D, Pérez Caballero P, Morales M, Llópis A Variaciones en las pirámides de población de pacientes con dolor lumbar crónico en una zona rural, respecto de la población general e impacto sociolaboral y psicológico ejercido. Rev Esp Reumatol 2001; 28:180.
4. Spitzer WO et al. (Quebec Task Force on Spinal

Dosorders). Scientific approach to the assesment of management of activity spinals related disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. Spine 1987; 12:S1-S59.
5. Pérez Torres F, Morales Suárez-Varela M, Pérez Caballero P, Ybáñez García D, Llópis González A. Historia clínica y exploración física en pacientes con dolor lumbar crónico. Clasificación de pacientes con un árbol de decisión. An Med Interna 2000; 17 (3): 127-136.
6. Pérez Torres F, Morales Suárez-Varela M, Pérez Caballero P, Ybáñez García D, Llópis González A. Alteraciones radiológicas y su aportación a la clasificación de los pacientes con dolor lumbar crónico. Rheuma 2001; 4: 21-29.
7. Bigos S, Bowyer G et al. Acute low back pain problems in adults. Clinical practice Guidline, quick reference guide number 14, US. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR pub nº 95-0643, 1994.
8. Deyo RA, Rainvelle J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain?. JAMA 1992; 268:760.
9. Felsenthal G, Reischer MA. Asymetric hamstring reflexes indicative of L5 radicular lesion. Arch Phys Med Rehabil 1982; 63:377.
10. Waddel G, McCullogh JA, Kummel E; Venner RM. Non organic physical sign in low back pain. Spine 1980; 5:117-120.
11. Kendrich D, Fielding K, Bentley E, et al. Radiography of the lumbar spine in primary care patients with low back pain: randomised controlled trial. BMHJ 2001; 322-400.
12. Humbría A. Lumbalgia mecánica inespecífica: un reto sin resolver. Rev Esp Reumatol 1996; 23:299-301.
13. Wiesel SW. Tsoumas N, Feffer HL, Citrin CM, Patronas N. A study of CAT. Incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. Spine 1984:549-555.
14. Jensen MC, Brant-Zawadki MN, Obuchowski N. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med 1994; 331:69-73.
15. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. Ann Intern Med 2002; 137:586.
16. Sanderson PL, Wood PL,. Surgery for lumbar spinal stenosis in old people. J Bone Joint Surg 1993; 75B:393-397.
17. Lauder TD, Dillingham TR, Andary M, et al. Predecting electrodiagnostic outcome in patients with upper limb symptoms: are the history and physical examination help ful? Arch Phys Med Rehabil 2000; 81:436-441.
18. Van Akkerveeken PF. Diagnosis inyections: an overview of discography, facet artrpgraphy and nerve root infiltration. En: Frymoyer JW ed. The Adult Spine. Pricipies and Practice. 2ª ed Philadelphia: Lippincott Rave Publishers, 1997:663-670.
19. Huskinsson EC. Measurement of pain. Lancet 1974; 2:1127-1131
20. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1:277-299
21. Fairbank JCT, Couper J, Davies JB, O´Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Questionnaire. Physiotherapy 1980 Vol. 66 (8):271-273.
22. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain. Spine 1983 Vol. 8 (2):141-144
23. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-form Health-Survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. Med Care 1992: 30:473-483
24. Othmer E, DeSouza C. A screening test of somatization disorder. Am J Psychiatry 1985; 142:1146-1149
25. Zung W. A self-rating depression scala. Arch Gen Psychiatry 1965; 12:63-70
26. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State_Trait Inventory. Palo Alto: Consulting Psychological Press, 1970
27. Deyo RA, Diehl AK. Psychosocial predictors of disability in patients with low back pain. J Rheumatolo 1988;39:55-67.
28. Grau Caño M, Moyá Ferrer F. Clínica de la lumbalgia. En: Cáceres Palou E, Sanmartí Sala R. Lumbalgia y lumbociatálgia, Masson SA 1998: 23:30.
29. VHA Directive 96/053; VA HSR&D MDRC 1998
30. Modified by birch and Davis Associates, Inc. and the specialist board of: AHCPR the Rule of the Clinical Practice Not 14. Sharp I Lower the Problems Behind Adults. Decembre 1994;14:13
31. Frank AO. De Souza LH. Conservative management of low back pain. Int J Clin Pract. 2001 Jan-Feb;55(1):21-31. Review
32. Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem M. Bed rest for acute low back pain and sciatica (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
33. Van Tudler MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
34. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol 2000;27:772-7
35. Tulder MW, Van Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
36. Nelemans PJ, de Bie RA, de Vet HCW, Sturmans F. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library,

Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
37. Van Tulder MW, Jellema P. Van Poppel MNM, Nachemson AL, Bouter LM. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
38. Burlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
39. Muñoz Lasa S, Valero R, Atin M. Tratamiento rehabilitador de las lumbalgias. JANO Vol. II Nº 3 / Nov-Dic 2001
40. Milne S, Welch V, Brosseau L, Saginur M, Shea B, Tugwell P, Wells G.Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
41. Van Tulder MW, Malmivaara A, Esmail R, Koes BW. Exercise therapy for low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
42. Van Tulder MW, Cherkin DC, Berman B, Lao L, Koes BW. Acupuncture for low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
43. Soukup MG, Lonn J, Glomsrod B, Bo K, Larsen S. Exercises and education as secundary prevention for recurrent low back pain. Physioter Res Int 2001; 6(1):27-39
44. Karjalainen K, Malvivaara A, Van Tulder MW, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, Koes B. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain among working age adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons,Ltd.
45. Van Tulder MW, Esmail R, Bombardier C, Koes BW. Back schools for non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
46. Van Tulder MW, Ostelo R, Vlaejen J, Linton S, Morley S, Assendelft W. Behavioural treatment for chronic low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
47. McGill SM. Low back pain stability: from formal description to issues for performance and rehabilitation. Exerc Sport Sci Rev. 2001; 29(1): 26-31. Review. PMID: 11210443 [PubMed - indexed for MEDLINE]
48. Guzaman J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary Bio-Psycho-Social Rehabilitation for Chronic Low Back Pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons,Ltd.
49. Queneau P, Fracon A, Graber DB. Methodological reflections on 20 randomized clinical hydrotherapy trials in rhematology Therapie (Therapie) 2001;6(56):675-684
50. Lehrich JR, Sheon RP. Treatment of low back pain unresponsive to conservative management. UpToDate.vol 8 nº 3.
51. Gibson JN, Grant IC, Waddell G. Surgery for lumbar disc prolapse. Cochrane database syst rev 2000;(3).
52. Standaert CJ, Herring SA, Halpem B, King O. Spondylolisis Phys Med Rehabil Clin N Am 2000 Nov; 11(4):785-803. Review
53. Gibson JNA, Waddell G, Grandt IC. Cirugía para la espondilosis degenerativa lumbar. In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software.

SECCIÓN G
PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA

Osteoporosis

J.J. García Borrás, L. González Puig, M.L. Muñoz Guillén, R. Negueroles Albuixech, J.L. Valero Sanz, D. Ybáñez García.
Unidad de Reumatología. Hospital Universitario " La Fe". Valencia.

DEFINICIÓN

La osteoporosis (Op) es el proceso metabólico óseo más frecuente. Se define como una enfermedad sistémica del esqueleto, producida por una pérdida de masa ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo, que provocan aumento de la fragilidad ósea y la tendencia al aumento del riesgo de fracturas[1, 2].

En el año 2001 se introdujo el término "resistencia ósea", haciendo referencia no sólo a la densidad mineral, sino también a la calidad del hueso. Teniendo en cuenta dicho concepto, la definición actual de Op es la siguiente: " Es una enfermedad del esqueleto caracterizada por la disminución de la resistencia ósea, que conlleva un aumento del riesgo de fracturas". Los elementos cuantitativos y cualitativos que determinan la resistencia ósea quedan expuestos en la tabla 1.

Otra definición, con características diagnósticas, es la emitida por la OMS (1.994), basada en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría. Para ello se establecieron unos valores de normalidad en mujeres caucasianas, utilizando un densitómetro de doble energía y estudiando los valores de T-score. Este parámetro representa el número de desviaciones estándar que se aparta la DMO del sujeto estudiado, con respecto al valor promedio de la DMO de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo[1, 2].

- Normal: T score mayor de -1.
- Osteopenia: T score entre -1 y -2,5.
- Osteoporosis: T score inferior a -2,5.
- Osteoporosis severa: T score inferior a -2,5 DE + presencia de fractura.

En la Op es característica la pérdida de mineralización ósea y de matriz ósea, manteniéndose una relación normal entre matriz y hueso mineralizado.

EPIDEMIOLOGÍA[3-8]

La incidencia de la enfermedad no está debidamente estudiada, ya que su curso es asintomático y las múltiples etiologías del proceso dificultan la identificación. La mayoría de los estudios epidemiológicos de Op se centran en aspectos referentes a las fracturas óseas.

Tabla 1: ***Componentes de la resistencia ósea***

Cuantitativos	Cualitativos
• Masa ósea • Densidad mineral ósea • Tamaño del hueso	• Macroarquitectura • Microarquitectura • Conectividad trabecular • Remodelado óseo • Mineralización • Enlaces cruzados

Según las últimas estimaciones de la OMS, la Op afecta a unos 300 millones de personas en el mundo. Es más frecuente a medida que avanza la edad y predomina en el sexo femenino. La ratio mujer/hombre es aproximadamente de 2/1.

Se estima que el 30% de las mujeres blancas occidentales y el 9% de los hombres experimentarán una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.

La Op afecta al 30-40% de las mujeres postmenopáusicas, estimándose que una tercera parte de las personas mayores de 65 años y casi el 50% de las mayores de 75 años sufren la enfermedad.

La incidencia anual de fracturas de cadera en España se calcula en 220/100.000 personas mayores de 50 años, con un coste anual superior a 192 millones de euros.

Según el estudio EPISER la prevalencia de Op en nuestra población, utilizando un punto de corte de T= -2,5 DE, se estima en el 3,6% de la población mayor de 20 años. Esta prevalencia aumenta progresivamente con la edad, siendo máxima en los mayores de 79 años, donde alcanza el 30,2%.

Hasta el 5,7% de las mujeres mayores de 45 años ha sufrido alguna fractura de cadera, costillas o muñeca, en relación con valores bajos de DMO medida por un método de AccuDEXA.

ETIOPATOGENIA

La patogenia de la Op refleja las interrelaciones complejas que tienen lugar entre genética, metabolismo óseo, otros factores que determinan el crecimiento óseo, la homeostasis cálcica, el pico de masa ósea y la pérdida de hueso. Todos ellos a la vez se ven influenciados por la edad, la actividad o inactividad física, ciertas deficiencias hormonales y el estado nutricional.

Por tanto, la etiopatogenia de la Op primaria es multifactorial y en ella participan factores genéticos, hormonales, alteraciones dietéticas y de la absorción intestinal, así como factores locales óseos.

Factores genéticos

Se ha estimado que el porcentaje de masa ósea que depende de la herencia es aproximadamente de un 50%-75%. Algunas variaciones genéticas influyen directamente en los mecanismos de formación-resorción ósea[9], como la existencia de una anomalía estructural del procolágeno tipo I o el fenotipo de la glicoproteína alfa 2 HS[10], que se incorpora al hueso durante la mineralización. Ciertas variantes alélicas comunes en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, son responsables del 75% de la determinación genética de la DMO, en individuos sanos[11].

Factores hormonales

Son varias las hormonas que actúan sobre las células óseas. Las hormonas sexuales como estrógenos y andrógenos son importantes para la maduración del esqueleto. Además, la Op es una patología más frecuente en mujeres postmenopáusicas; la deficiencia estrogénica está asociada a una liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF), las cuales conducen al reclutamiento y estimulación de los osteoclastos en la médula ósea. También actúan sobre los osteoblastos, incrementando la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), TGF-ß y PGE-2, inhibiendo el reclutamiento y función de los osteoblastos.

La PTH estimula la función osteoclástica a través de las células osteoblásticas (sólo los osteoblastos tienen receptores para la PTH), que liberan sustancias activadoras de la resorción ósea, como la IL-6.

La calcitonina ejerce un potente efecto inhibidor directo sobre la motilidad y actividad de los osteoclastos maduros y precursores.

Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de las unidades de remodelado óseo, aumentando el número y la actividad de los osteoclastos.

Alteraciones dietéticas y hábitos

Un aporte suficiente de calcio es necesario para el crecimiento y consolidación del esqueleto en el niño y en el adolescente, ya que determina el pico de masa ósea. En los ancianos hay una disminución de la absorción del calcio.

La vitamina D ejerce importantes efectos estructurales y funcionales en el hueso a través de su metabolito biológicamente más activo, el 1-25 (OH)2 -D3 o calcitriol. Activa la función osteoclástica de manera indirecta, actuando a través de receptores existentes en las células de estirpe osteoblástica, que activan a su vez a los osteoclastos maduros y, directamente, sobre la diferenciación de los preosteclastos.

Los hábitos tóxicos como alcohol y el tabaco también influyen negativamente sobre la DMO.

Factores locales

El hecho de que el remodelado se produzca independientemente en determinados focos del tejido óseo sugiere un mecanismo local de regulación. Muchas de las observaciones tienen su origen en estudios in vitro.

Ciertas citoquinas, IL-1, IL-6 y TNF-alfa, poseen la capacidad de activar la formación y función de los osteoclastos. El interferón gamma, el factor beta transformador del crecimiento y el antagonista del receptor IL-1, por el contrario, inhiben la formación y la actividad del osteoclasto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La Op "per se" es asintomática en sus fases iniciales. Es un proceso silente y progresivo, por ello se la ha llegado a conocer como "epidemia silenciosa". Cuando la enfermedad avanza, aparece la complicación fundamental de la misma, las fracturas, de tal modo que se considera a éstas como la verdadera enfermedad.

Las características clínicas varían de acuerdo con la localización de la fractura. Aunque éstas pueden ocurrir en cualquier hueso, las más frecuentes son las vertebrales, las del antebrazo y de la cadera.

Las manifestaciones más frecuentes de la Op son las fracturas vertebrales. Pueden presentarse con dolor agudo dorsolumbar, tras una flexión brusca o un simple gesto como un golpe de tos, pero también pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas, manifestándose de forma tardía con la aparición de una cifosis progresiva.

La forma más habitual de presentación clínica es el dolor agudo, intenso e incapacitante producido por el aplastamiento vertebral. Puede aparecer espontáneamente o tras un traumatismo leve. El dolor intenso suele durar dos o tres semanas, puede irradiarse metaméricamente y se agrava por la movilización y con las maniobras de Valsalva. En la exploración física suele existir una limitación intensa de la movilidad en la fase

aguda, con puntos dolorosos selectivos a la presión de las apófisis espinosas. En otras ocasiones el dolor es de intensidad moderada, mal localizado y difuso, a lo largo del raquis dorsolumbar. Tiende a disminuir en el transcurso de los dos o tres meses siguientes. La remisión suele ser total, pero puede quedar como secuela un dolor crónico en relación con la sobrecarga a la que están sometidos los elementos de la columna, debido a la alteración estática y dinámica que produce la fractura vertebral sobre el resto del raquis. Las complicaciones neurológicas son muy raras.

Las fracturas vertebrales podemos clasificarlas en[12]:

1) Parciales y dentro de éstas, cuando se afecta la parte media vertebral, hablamos de bicóncavas, mientras que si ocurre en la parte anterior se denominan fracturas en cuña. En la región dorsal los aplastamientos suelen ser anteriores, dando lugar a vértebras cuneiformes, sin embargo, en la región lumbar y dorsal baja suelen aparecer hundimientos centrales, adquiriendo las vértebras una forma bicóncava (en diábolo).

2) Completas, cuando son fracturas que afectan a todo el cuerpo vertebral, denominándose en este caso colapsos vertebrales.

Las fracturas pueden localizarse en una o varias vértebras; tienen predilección por la zona dorsal media (D8-D9) y por la unión dorsolumbar (D11-D12-L1). En la columna cervical no suelen producirse fracturas espontáneas. Las secuelas clínicas más llamativas de las fracturas vertebrales pueden sobrepasar el sistema esquelético, produciendo alteraciones funcionales sobre los demás sistemas orgánicos. Así, la acentuación de la cifosis dorsal produce una reducción de la capacidad pulmonar que limita la resistencia a los esfuerzos físicos; la aproximación de las costillas a la cresta ilíaca causa una protusión abdominal, que a su vez, ocasiona molestias digestivas y sensación de saciedad precoz, además de la típica reducción de la talla debida a los hundimientos vertebrales. Todo ello provoca una disminución de la calidad de vida de los pacientes con fracturas vertebrales múltiples.

En otras ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad osteoporótica es la presencia de una fractura de huesos largos, que suele ocurrir tras un traumatismo mínimo o una caída. Las más frecuentes son las del extremo distal del antebrazo (fractura de Colles); las tres cuartas partes de las mismas se relacionan con la disminución de la masa ósea. Alcanzan su máxima incidencia después de la menopausia y a partir de los 55 años la incidencia se estabiliza. Las características clínicas son dolor agudo, deformidad típica en dorso de tenedor e impotencia funcional. Asimismo, pueden aparecer complicaciones posteriores como el síndrome del túnel carpiano, artrosis secundaria y algodistrofia simpático-refleja.

Otra fractura característica es la de fémur, generalmente provocada por una caída con impacto directo sobre la cadera. Incide dos veces más en las mujeres que en los varones. Existen dos tipos de fracturas de cadera, las intracapsulares o cervicales, que se suelen asociar a dificultades de consolidación y osteonecrosis de la cabeza femoral y, las extracapsulares o troncantéreas, que habitualmente se producen en mujeres de mayor edad. Clínicamente, la fractura de cadera produce dolor intenso, incapacidad para la bipedestación y deformidad típica del miembro inferior, que aparece más corto, en flexión y rotación externa.

Estas fracturas requieren de dos a tres semanas de hospitalización, aumentan el riesgo de muerte y en muchos casos se pierde la independencia funcional. En el primer año, y sobre todo en los primeros cuatro meses que siguen a la fractura, la mortalidad es 12% a 20% más alta que en personas de edad similar y del mismo sexo, sin fracturas.

Otros tipos de fracturas menos frecuentes pero que también revisten importancia son las de húmero, por las limitaciones que provocan, las fracturas de costillas y las de las ramas pelvianas.

DATOS DE LABORATORIO[13, 14]

En la osteoporosis primaria, el laboratorio no aporta ningún dato al diagnóstico. No obstante, debe realizarse un hemograma, VSG, bioquímica y algunas determinaciones hormonales para descartar otras enfermedades que producen osteopenia tales como ciertas enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismos, etc...), tumorales, mieloma múltiple u otras.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo no son útiles para el diagnóstico de la Op ni para la predicción de fracturas, pero pueden ser útiles proporcionando información adicional a la clínica y a la densitometría. También son útiles para detectar, en la Op postmenopáusica, a las perdedoras rápidas (se elevan los marcadores de un 60% a un 80 % sobre los valores normales). Tal vez en un futuro próximo podrán también ser de utilidad en el seguimiento del paciente osteoporótico, para valorar a corto plazo, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Entre los marcadores de resorción actuales, parece ser que los NTx y CTx son los que tienen mayor sensibilidad y especificidad, y aunque carecen de utilidad diagnóstica, pueden emplearse en la monitorización precoz del tratamiento, ya que sus niveles se reducen a los 3-6 meses de haber iniciado un tratamiento antirresortivo, anticipando el aumento de la densidad mineral ósea que suele ocurrir a los 2-3 años. Es por esto por lo que son los más empleados en los ensayos clínicos.

También parece ser, que la reducción precoz de estos dos marcadores, se asocia a un menor riesgo de fracturas a largo plazo y que puede existir un umbral en la disminución del recambio óseo, a partir del cual la reducción del riesgo de fractura vertebral ya no se conseguiría con la utilización del mismo antirresortivo.

Por el momento, no hay evidencias concluyentes para recomendar la utilización sistemática de estos marcadores (Tabla 2).

PRUEBAS DE IMAGEN

Radiología convencional

La radiología tiene una utilidad limitada ya que su sensibilidad y especificidad son muy bajas. Es útil para el diagnóstico de las fracturas, pero no para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Cuando observamos algunos de los signos radiológicos sugestivos de Op, ya se ha perdido más de un 30 % de la masa ósea y cuando se aprecian signos claros (aplastamientos, acuñamientos o biconcavidades), la pérdida es mayor del 50 %.

Se han utilizado índices radiológicos como el de Singh, Eastell y McCloskey, que han sido abandonados por su escasa sensibilidad. Los índices morfométricos de Eastell y McCloskey permiten valorar la evolución de la enfermedad, clasificándola en leve, moderada o severa, según el número y características de las fracturas. No obstante son poco utilizados en la práctica clínica.

La principal utilidad de la radiología convencional de raquis lateral es el seguimiento e identificación de las fracturas vertebrales. Existen métodos computarizados de cuantificación, aunque son más empleados en ensayos clínicos que en la práctica clínica.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea tiene escasa indicación en el diagnóstico de Op. Sólo se emplea para la identificación de fracturas de difícil localización, tales como las fracturas de estrés del sacro o de los metatarsianos y en diagnóstico diferencial de las metástasis óseas.

Densitometría ósea[15-18]

El riesgo de sufrir fracturas está claramente relacionado con una DMO disminuida, aunque también intervienen otros factores importantes como la calidad ósea. Esta viene definida por la macro y microarquitectura del tejido óseo, la conectividad trabecular, el remodelado óseo, el índice de mineralización, los enlaces de colágeno e incluso el tamaño del hueso, factores que contribuyen a la "resistencia ósea". En la actualidad no existen métodos de cuantificación de la calidad ósea que sean de fácil aplicación en la clínica. De esta forma, se utiliza la DMO como el mejor predictor del riesgo de fractura. Su utilidad desde este punto de vista está bien demostrada, aunque sólo es parcial, ya que el incremento de la DMO producido por los fármacos antirresortivos no explica más del 50% de la disminución del riesgo de fracturas conseguido con el tratamiento, de lo que se deduce la gran importancia que tienen otros factores al margen de la DMO en el riesgo de fractura. Es también por esta razón por lo que no es del todo útil la DMO como método de control terapéutico.

Tabla 2: ***Marcadores bioquímicos óseos***

Marcadores de formación ósea	Marcadores de resorción ósea
Sangre • Fosfatasa Alcalina total • Fosfatasa Alcalina ósea • PTH intacta • Osteocalcina • PICP (Carboxiterminal del propéptido procolágeno I) • PINP (Aminoterminal del propéptido procolágeno I)	**Orina (matinal de 2 horas-Método Nordin)** • Hidroxiprolinuria • Calcio/Creatinina • Fósforo/Creatinina • Piridolina • Desoxipiridolina • NTx (N-telopéptidos) • CTx (C-telopéptidos) **Sangre:** • Fosfatasa ácida tartrato resistente

Tabla 3: ***Clasificación según la OMS basada en métodos densitométricos***

Grados	DMO según la t-score
Normal	Mayor de - 1 DE
Osteopenia	Entre -1 y - 2,5 DE
Osteoporosis	Menor de - 2,5 DE
Osteoporosis grave, complicada o establecida	Menor de - 2,5 + presencia de fracturas

La medición de la DMO puede hacerse con diferentes técnicas. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) han sido utilizadas con este fin, pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría que utiliza el sistema de absorciometría radiológica de doble energía (DEXA).

Desde hace años han venido desarrollándose múltiples métodos que intentan evaluar la masa ósea.

Los densitómetros centrales, con medición en cadera y columna vertebral, de fuente radiológica de doble fotón (DEXA) son el patrón "oro" en la técnica de la medida de masa ósea. Con los nuevos aparatos el tiempo de realización es muy corto, de 4 a 5 minutos, la irradiación es muy baja y a largo plazo muestran un índice de correlación y reproductibilidad alto.

La densitometría mide el contenido mineral óseo de la zona de hueso explorado y los resultados de la medición se expresan en gr/cm^2; éstos deben estar referidos a los valores de la población normal, por lo que es necesario tener estudios previos de normalidad en cada país.

Los resultados pueden expresarse en valores absolutos pero es preferible hacerlo en valores relativos. La diferencia entre el individuo estudiado y la media de la población sana de sus mismas características (edad y sexo) es la z-score y la diferencia entre el pico máximo de masa ósea supuesta entre los 20 y 30 años y la medición actual es la t-score. En ambos casos expresadas en desviaciones estándar (DE). La t-score es la que se utiliza habitualmente para el diagnóstico. Se dice que existe una osteopenia cuando sus valores están situados entre -1 y -2,5 DE por debajo del valor del pico máximo de masa ósea y osteoporosis cuando está por debajo de -2,5 DE. Se define la Op severa, establecida o grave, cuando al valor anterior se asocia una fractura ósea (Tabla 3).

La densitometría es útil para el diagnóstico de la osteopenia y osteoporosis, así como para predecir el riesgo de fractura. Este aumenta 1,5 a 3 veces por cada DE que disminuye la DMO, en las personas mayores y antes de intervención farmacológica.

Tabla 4: ***Indicaciones de Densitometría***

- Anomalías radiológicas óseas sugerentes de desmineralización
- Fractura osteoporótica previa
- Fractura por traumatismo menor
- Déficit patológico de estrógenos
- Hipogonadismo en el varón
- Tratamiento prolongado con corticoides
- Historia de trastorno nutricional grave
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo
- Paciente menopáusica con miedo a padecer Op y dispuesta a tratarse

Las principales indicaciones de la densitometría se exponen en la Tabla 4. En definitiva, se debe realizar una densitometría a cualquier mujer postmenopáusica que presente algún factor de riesgo de osteoporosis importante y que esté dispuesta a tratarse si fuese necesario.

Actualmente también disponemos de otros sistemas para evaluar la DMO en el esqueleto periférico: DEXA en la extremidad distal del radio, falange y calcáneo, siendo éste último el que mayor correlación tiene con el DEXA a nivel central (columna y cadera).

Los ultrasonidos, en sus diferentes presentaciones SOS, BUA y QUI/S cuantitativos, aunque no miden específicamente masa ósea, sí son predictores del riesgo de fractura. En la actualidad no se ha demostrado su valor para ser utilizados como screening ni en el control del tratamiento.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La Op se diagnostica a través del resultado de la densitometría ósea o bien por la presencia de fracturas osteoporóticas. Se debe poner en marcha el procedimiento diagnóstico ante la concurrencia de factores de riesgo.

CLASIFICACIÓN

La Op, atendiendo a su etiología, se clasifica en primaria y secundaria y, éstas a su vez, se subclasifican en una amplia variedad de causas como se expone en las tablas 5 y 6.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida ósea y fracturas patológicas (Tabla 7), fundamentalmente la osteomalacia y los procesos tumorales sólidos o hematológicos.

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

La Op ha sido llamada la "epidemia silenciosa" porque inicialmente no da síntomas; sólo sus temidas consecuencias, las fracturas, son sintomáticas. La valoración individualizada del riesgo de fractura es necesaria en cada paciente para determinar el grado o intensidad de la enfermedad.

Se ha demostrado que numerosos factores se asocian a riesgo elevado de fractura vertebral o de fémur. Estos factores de riesgo se dividen en dos grandes grupos; los que afectan a la masa ósea y los que intervienen en el traumatismo que desencadena la fractura.

Tabla 5: ***Clasificación de la osteoporosis***

Osteoporosis primaria	Juvenil	
	Adulto	Postmenopáusica Tipo I Senil Tipo II
Osteoporosis secundarias	Genéticas	Síndrome de Marfan Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Osteogénesis imperfecta Homocistinuria Hipofosfatasia
	Endocrinas	Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Estados hipogonadales (Ovárico, Testicular)
	Enfermedades gastrointestinales	Hepatopatías crónicas Gastrectomías Alcoholismo Síndrome de malabsorción
	Enfermedades hematológicas	Mieloma Macroglobulinemia Leucosis
	Tejido conectivo	Artritis Reumatoide Espondilitis anquilosante LES, etc.
	Metabólicas	Diabetes Hemocromatosis Acidosis
	Nefropatías	Insuficiencia renal crónica
	Farmacológicas	Corticoides Heparina Fósforo Barbitúricos, etc.
	Alimentarias	Baja ingesta de calcio Dietas ricas en proteínas Bloqueadores de la absorción del calcio Déficit de vitamina D
	Procesos Tumorales	Primarios, o metastáticos

El factor de riesgo más importante y con mayor evidencia científica es la existencia de fracturas previas. La presencia de una fractura vertebral multiplica por 2 el riesgo de sufrir una fractura de fémur y por 12 el de sufrir una nueva fractura vertebral. Como es obvio, la presencia de fracturas hace innecesaria la práctica de densitometría para el diagnóstico de la Op.

La mejor herramienta para la valoración individual de cada paciente es la identificación de los factores de riesgo, unida a la medición de la DMO. Dichos resultados ayudarán a tomar determinaciones terapéuticas con el mayor acierto.

Tabla 8: ***Factores de riesgo de baja masa ósea***

Riesgo elevado
- Déficit estrogénico
- Fractura osteoporótica o por traumatismo mínimo
- Disminución de la altura vertebral o de la talla
- Hipertiroidismo e Hiperparatiroidismo
- Hipogonadismo en el varón
- Corticoterapia prolongada

Riesgo bajo
- Menopausia fisiológica
- Bajo peso
- Tabaquismo
- Baja ingesta de calcio
- Historia familiar de fractura osteoporótica
- Enfermedades osteoporizantes:
  - Gastrointestinales: Resección, Enfermedad inflamatoria, síndrome de malabsorción
  - Tiroidectomía
  - Diabetes mellitus tipo I
  - Hepatopatía crónica
  - Artritis reumatoide
  - Insuficiencia renal
  - Alcoholismo
  - Enfermedad pulmonar obstructiva
- Fármacos osteoporizantes:
  - Heparina, inmunosupresores
  - Litio, anticonvulsivantes
  - Tiroxina a altas dosis

PREVENCIÓN

En la Op la prevención adquiere una gran importancia, ya que, una vez ocurrida la pérdida de masa ósea, su restauración es muy difícil.

Para que un tratamiento preventivo sea considerado eficaz debe carecer de efectos secundarios graves, se debería poder aplicar a una gran fracción de población (universalidad) y guardar un equilibrio adecuado del cociente coste/beneficio. Se puede decir conceptualmente que las medidas de prevención en Op cumplen estos tres requisitos.

Los objetivos de la prevención en la Op son, por un lado, obtener un pico de masa ósea adecuado durante las etapas tempranas de la vida (hasta los 30 años) y, por otro lado, disminuir en lo posible la irremediable pérdida ósea en edades posteriores. Además, se debe reducir el riesgo de fractura, que es la consecuencia más temida de esta enfermedad.

Existen unas medidas generales de prevención, que son aplicables a toda la población y a cualquier edad, y que, naturalmente, si se aplican desde la infancia, harán que se consiga un mayor pico de masa ósea. Estas medidas generales consisten en realizar una dieta adecuada, sobre todo en calcio, vitamina D y proteínas, ejercicio físico controlado, una exposición solar adecuada y evitar tóxicos como el tabaco, el alcohol, el exceso de café, etc.

Por otro lado, existen unas medidas específicas de prevención para situaciones concretas, y en este caso debemos tener en cuenta las circunstancias o factores de riesgo, que justifican la aplicación de dichas medidas (Tablas 9, 10 y 11).

Aunque es difícil cuantificar la incidencia de uno u otro factor de riesgo en el proceso osteoporótico, no cabe duda de que su presencia aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas; por lo tanto, la valoración individualizada de dichos factores se hace imprescindible a la hora de justificar la aplicación de medidas preventivas.

La conjugación del análisis de los factores de riesgo, con la medida de la masa ósea mediante densitometría y, en ocasiones, la determinación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, nos indican claramente los sujetos de riesgo en los que está indicada la prevención o el tratamiento.

Con respecto a la prevención de la osteoporosis senil, cuanto antes la comencemos, más eficaz será, por lo que se considera que debe iniciarse alrededor de los 60 años. Son subsidiarias de estudio todas aquellas personas de más de 60 a 65 años que presenten uno o varios factores de riesgo, ya que hay que tener en cuenta que la pérdida ósea, con la edad, tiene un componente lineal.

Tabla 6: ***Clasificación de la osteporosis idiopática (Riggs)***

CARACTERISTICAS	TIPO I	TIPO II
Denominación	**Postmenopáusica**	**Senil**
Edad (años)	50-75	>70
Mujeres/varones	6/1	2/1
Tipo de pérdida de hueso	Trabecular	Trabecular y Cortical
Tipo de pérdida de hueso	Acelerada	Lenta
Tipo de fractura	Vertebral y Radio distal	Vertebral y cuello femoral
Niveles de PTH	Disminuidos	Aumentados
Absorción de calcio intestinal	Disminuida	Disminuida
Síntesis 1,25(OH)2-D3	Reducida Primariamente	Reducida secundariamente
Etiología principal	Menopausia Deprivación estrogénica Factores predisponentes individuales	Pérdida ósea con la edad Hiperparatiroidismo secundario

Tabla 7: ***Diagnóstico diferencial de la osteoporosis***

Procesos	Etiología	Manifestaciones
Osteomalacia	Nutricional Enfermedades digestivas, hepáticas, renales Tumoral	Líneas de Looser Aumento de fosfatasa alcalina Déficit de vitamina D
Hiperparatiroidismo	Adenoma paratiroideo	Aumento de PTH con Hipercalcemia, Hipofosforemia, Hipercalciuria e Hiperfosfaturia. Pruebas de imagen
Osteodistrofia renal	Insuficiencia renal crónica	
Infecciones	TBC Brucelosis Osteomielitis piógena	Dolor, rigidez, fiebre Pruebas de imagen positivas Cultivos positivos
Enfermedades hematológicas	Mieloma Plasmocitoma solitario Macroglobulinemia de Waldenström	VSG elevada, Hipercalcemia y Gammapatía monoclonal en suero u orina Biopsia de médula ósea
Neoplasias	Primarias Metastásicas	Fracturas y aplastamientos vertebrales Destrucción de pedículos Deformidad vertebral Masa de partes blandas

Los factores de riesgo de baja masa ósea son elementos diagnósticos y pronósticos, ya que sabemos que están actuando sobre el paciente y que de forma inexorable lo conducirán a una pérdida de masa ósea. Se han dividido, según la magnitud del riesgo asociado a la fractura, en factores de alto riesgo y de bajo riesgo (Tabla 8).

Aunque hay evidencia consistente de la asociación entre el descenso de la DMO y el riesgo de fractura, la masa ósea no es el único factor de riesgo que interviene en la enfermedad.

Por otra parte, aquellas situaciones capaces de favorecer el riesgo de caídas (Tablas 9 y 10) son a su vez factores de riesgo indirectos para sufrir de fracturas.

Tabla 9: ***Factores de riesgo de caídas (I)***

Factores de riesgo intrínsecos y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	**Medidas correctoras**
• Disminución sensorial (Vista, oído)	• Lentes, intervención, ortesis y prótesis
• Alteraciones neurológicas (AVC, falta de equilibrio, polineuritis)	• Actuaciones sobre la sintomatología existente y sus causas
• Alteraciones del aparato locomotor y de la marcha, alteraciones de los pies	• Diagnóstico, tratamiento adecuado y rehabilitación
• Alteraciones cardiovasculares	• Diagnóstico y tratamiento corrector
• Fármacos: sedantes, hipotensores, antidepresivos, etc…	• Valoración de riesgo/beneficio de cada fármaco, intentar reducir dosis

Tabla 10: ***Factores de riesgo de caídas (II)***

Factores de riesgo extrínsecos o medioambientales y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	**Medidas correctoras**
• Suelos resbaladizos, con obstáculos, irregulares	• Suelos no deslizantes, orden, alfombras de pequeño grosor, evitar obstáculos
• Iluminación	• Interruptores de fácil acceso, evitar deslumbramiento y penumbra, luces de situación, iluminación adecuada
• Escaleras	• Pasamanos bilaterales, suficiente iluminación, peldaños señalizados y de altura inferior a 16 cm; si es posible sustitución por rampas
• Cocina y cuarto de baño	• Superficies antideslizantes, barras de sujeción, asientos de seguridad, acceso fácil a mandos y utensilios
• Ropa y calzado	• Adecuada a sus limitaciones, calzado antideslizante

MEDIDAS PREVENTIVAS

Las medidas preventivas actúan sobre:
- Ejercicio físico y vitamina D.
- Alimentación.
- Hábitos tóxicos.
- Control de fármacos que producen osteoporosis.
- Prevención de caídas y fracturas.

Ejercicio físico

En la prevención de la osteoporosis, el ejercicio físico recomendable debe implicar una sobrecarga mecánica del esqueleto, como el caminar, que ayuda a aumentar la masa ósea, debido a que provoca un incremento de la actividad osteoblástica. En cambio, la natación, no parece influir sobre la masa ósea, ya que en ésta no se da la mencionada premisa de la sobrecarga mecánica.

El ejercicio físico mantenido de forma regular, es beneficioso para el enfermo, ya que le proporciona una mayor potencia muscular, fuerza, agilidad y estabilidad y, por lo tanto reduce el riesgo de caídas.

Se recomienda andar un mínimo de una hora diaria o, preferentemente, si el estado físico del paciente lo permite, dos horas. También es importante realizar ejercicios al aire libre debido al efecto beneficioso del sol sobre la vitamina D.

Por otro lado, el ejercicio físico en personas que están en fase de crecimiento, provoca un aumento del pico de masa ósea, al ejercer un estímulo sobre la actividad osteoblástica.

Se debe buscar una actividad física que esté en consonancia con la edad de la persona. Hay que tener cuidado de no realizar ejercicios que conlleven riesgo de caídas y por lo tanto de fracturas, como por ejemplo aquellos en que se salte o en los que se realicen movimientos violentos.

El jogging o bailar también es aconsejable, ya que todo tipo de ejercicio que implique la bipedestación y la marcha, hace que se desarrolle una mayor densidad de trabéculas óseas en la dirección de las fuerzas de carga. Estas fuerzas actúan especialmente sobre la columna vertebral, que es la zona que sufre osteoporosis con más frecuencia.

No se deben realizar ejercicios físicos que impliquen carga de peso o los que conlleven una hiperflexión de la columna, ya que favorecen un aumento de la cifosis, que puede favorecer el desarrollo de aplastamientos vertebrales.

Por último, es aconsejable dormir sobre un lecho relativamente duro, que permita guardar una postura recta, para evitar así la cifosis.

Vitamina D

La vitamina D favorece la absorción intestinal de calcio y su utilización por el tejido óseo.

En los adultos jóvenes, en nuestro país, no suele haber deficiencias de vitamina D, ya que tanto la ingesta como la exposición solar suelen ser suficientes. Pero en los ancianos, debido a que salen poco de casa y, por lo tanto, se exponen poco al sol, unido a una alimentación inadecuada, los niveles de vitamina D pueden estar disminuidos. En este caso, hay que administrar suplementos adicionales.

En un estudio efectuado en ancianas se concluye que la administración de calcio y vitamina D3 a dosis bajas, disminuye el riesgo de fractura del fémur, incluso en pacientes de edades tan avanzadas como los 84 años.

Así pues, la administración de vitamina D está indicada en ancianos, cuando haya una insuficiente exposición solar, en deficiencias objetivadas de vitamina D y en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Con la evidencia científica disponible se puede aseverar que la adecuada ingesta de calcio y vitamina D, a través de la dieta o como suplementos farmacológicos, son fundamentales para la prevención de la Op.

Alimentación

Calcio

La ingesta adecuada de calcio, aumenta el pico de masa ósea y es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto.

Por el contrario, si el aporte de calcio durante el crecimiento es insuficiente, provoca una disminución del pico de masa ósea y, durante el envejecimiento, produce un aumento de la pérdida de masa ósea.

La cantidad de calcio que hay que ingerir por día, varía según la edad; así, durante el crecimiento, se debe tomar de 1 a 2 g/día, mientras que en la postmenopausia hasta 2-3 g/día y, en la persona adulta joven, 1-1,5 g/día.

También están aumentadas las necesidades de calcio durante el embarazo y la lactancia, en inmovilizaciones prolongadas y cuando se altere su absorción intestinal.

En los ancianos, la ingesta de calcio, muchas veces sólo llega a los 400 mg/día. Esto es consecuencia de unos malos hábitos alimenticios y de la intolerancia a la lactosa, frecuente en estas edades.

El calcio se encuentra fundamentalmente en los productos lácteos como la leche (sobre todo las fórmulas enriquecidas), el queso, el yogur, etc…Ellos proporcionan el 75% del calcio de la dieta. También se encuentra en algunos pescados, frutos secos y vegetales (Tabla 12).

Tabla 11: ***Algoritmo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica***

Cuando el calcio aportado por la dieta es insuficiente, podemos recurrir a la administración de suplementos farmacológicos en forma de fosfato, citrato, carbonato o gluconato cálcico.

También son importantes para la formación del esqueleto el fósforo, el magnesio y el zinc.

El sodio y las proteínas, en exceso, producen hipercalciuria y, por lo tanto, habrá que moderar su ingesta.

Hábitos tóxicos.

El tabaco, el alcohol y el exceso de café predisponen al desarrollo de osteoporosis, por lo que habrá que evitarlos.

Control de fármacos que producen osteoporosis.

Los corticoides producen osteoporosis, por lo tanto habrá que limitar su uso a los casos absolutamente necesarios, con dosis bajas y durante el menor tiempo posible.

Tabla 12: ***Contenido de calcio en los alimentos***

Alimentos	Cantidad	Calcio (mg)
Alimentos Lácteos		
• Leche entera	1 Taza	300
• Leche desnatada	1 Taza	300
• Nata	1 Cucharada	30
• Cuajada	1 Cucharada	15
• Requesón	40 gr	36
• Quesos	40 gr	150-480
• Yogur natural	1 Unidad	150
Verduras		
• Nabos	1 Taza	300
• Coles	1 Taza	350
• Brécol	1 Taza	130
Pescados y carnes		
• Atún	90 gr	7
• Salmón con espinas	90 gr	160
• Camarones enlatados	90 gr	100
• Pollo	90 gr	12
• Ternera	90 gr	11
Cereales y frutos secos		
• Pistacho	60 gr	80
• Avellanas	60 gr	150
• Nueces	60 gr	60
• Almendras	60 gr	130

También hay que procurar utilizar los corticoides que potencialmente tienen menos acción negativa sobre el metabolismo del calcio, como deflazacor, aunque esta diferenciación ventajosa con los restantes corticoides es discutible.

Otros fármacos que se consideran con poder osteoporizante son el litio, los anticonvulsivantes, la heparina, los citostáticos y la tiroxina a altas dosis.

Prevención de caídas y fracturas.
Ya que el mayor peligro de la osteoporosis reside en las fracturas, hay que intentar evitar las caídas que las producen.

Prevención de las caídas
Sobre todo en la osteoporosis senil, una medida específica de gran importancia es la prevención de las caídas.

Intervienen en las caídas distintos factores, unos intrínsecos a la persona y otros extrínsecos o medioambientales. Estos factores deben ser corregidos, cada uno de ellos específicamente.

Estas medidas específicas de prevención de la osteoporosis senil, deben ser mantenidas siempre, ajustándose a cada paciente y según sus circunstancias.

a) Características del enfermo (factores intrínsecos):
En los ancianos, existe un deterioro global del estado físico y psíquico, un menoscavo de los sentidos (vista, oído, etc…), de su capacidad funcional, de la agilidad, de la fuerza muscular, del equilibrio, de la marcha, de los reflejos y de la capacidad de reacción. Todo esto da lugar a una tendencia a las caídas con riesgo de fracturas (Tabla 9).

b) Características del entorno del enfermo (factores extrínsecos):
Dentro del domicilio del enfermo, hay que evitar todo lo que pueda entorpecer su deambulación como ocurre, por ejemplo, con las alfombras, que habrá que quitar o ponerles adhesivos que las fijen al suelo.

También hay que procurar que, sobre todo, en el cuarto de baño y en la cocina, los suelos no sean resbaladizos y colocar barras de sujeción para ayudar al paciente en sus desplazamientos.

El calzado debe ser cómodo y adherirse con facilidad al suelo.

También hay que revisar los sistemas de cierre y apertura de puertas, ventanas, etc. para evitar fracturas de muñeca.

En el medio urbano, hay que eliminar barreras arquitectónicas, como los bordillos, pasos de peatón, obstáculos accidentales, etc. También hay que colocar a una altura adecuada los toldos, señales indicativas, etc…, ya que si están demasiado bajos pueden ocasionar traumatismos con mayor facilidad (Tabla 10).

Prevención de las fracturas.
Hay que informar al paciente sobre una higiene postural y ergonómica adecuadas para de este modo evitar la aparición de fracturas vertebrales.

También hay que orientar al enfermo para corregir la hiperlordosis lumbar causante de las lumbalgias.

El colchón debe ser duro o semiduro y la almohada, baja, siendo preferible la posición de decúbito supino o lateral.

Deben sentarse en asientos que no sean muy bajos; tampoco deben ser blandos. El asiento ha de tener brazos para facilitar la acción de sentarse o de levantarse. Los pies deben tocar el suelo y las caderas estar ligeramente flexionadas. Los respaldos serán preferentemente rectos y con apoyo lumbar, para evitar la tendencia a la cifosis.

En bipedestación, hay que poner todos los medios para evitar la hiperlordosis lumbar.

También hay que informar al enfermo sobre como debe coger los objetos, ya que, el elevar un peso, aumenta el riesgo de fracturas vertebrales.

Para levantar un objeto del suelo, debe flexionar las rodillas y caderas, con el fin de cogerlo manteniendo la espalda lo más recta posible, acercando el objeto al cuerpo.

No se deben coger objetos que estén a más altura que la cabeza y, si lo estuvieran, es mejor colocar una escalerilla para cogerlos.

Es preferible empujar o arrastrar un objeto que cargar con su peso.

Con respecto al ejercicio físico ya hemos visto que es muy conveniente, pero ha de ser moderado y hay que evitar aquel que provoque hiperlordosis lumbar, así como los movimientos bruscos.

Tabla 13: ***Fármacos para el tratamiento de la osteoporosis***

Anticatabólicos o antirresortivos:
- Calcio y vitamina D
- Estrógenos
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM): Raloxifeno
- Calcitoninas
- Bifosfonatos: Etidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato

Anabólicos u osteoformadores:
- Teriparatida (PTH 1-34)
- PTH 1-84

Acción mixta:
- Ranelato de estroncio

TRATAMIENTO

Actualmente existen multitud de revisiones, consensos y guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la Op. acreditados por sus sociedades científicas respectivas[19-31]. A continuación se revisan de una forma sistematizada los principales datos conocidos sobre cada una de las modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de esta enfermedad. En cualquier caso, recomendamos individualizar el tratamiento según las características de cada paciente, ya que no existen datos sólidos para establecer unas preferencias farmacológicas claras ni una secuencia de tratamientos a seguir en todas las situaciones.

A) Medidas generales

Como medidas generales son aplicables los consejos clásicos de mejora de la salud. Hay que conocer los factores de riesgo e intentar evitarlos. Obviamente habrá unos que son modificables y otros que no lo son.

Es aconsejable un aumento de la actividad física con el cese del hábito tabáquico y el aumento de la ingestión de calcio a pesar de que no se ha evaluado su efecto sobre la reducción de fracturas.

Los programas de intervención combinada sobre varios factores de riesgo de caídas, en los ancianos, han demostrado claramente su eficacia. De este modo disminuye el factor aleatorio fundamental en la producción de fracturas; la evidencia científica y el grado de recomendación es elevado.

El aporte de calcio adecuado en las distintas etapas de la vida es trascendental y es muy recomendable el intentar obtenerlo a partir del aporte nutricional. Así mismo, la vitamina D es esencial para el desarrollo del esqueleto, necesitando el ser humano entre 400 y 800 UI diarias. En las personas ancianas y enfermos crónicos la exposición solar suele ser escasa, presentando con frecuencia niveles insuficientes de vitamina D.

Se debe aconsejar una dieta equilibrada, con una ingesta adecuada de proteínas, evitar el exceso de fosfatos y de sal. Todo ello es esencial para alcanzar un buen pico de masa ósea y mantener dicha masa.

La actividad física, durante la infancia y la adolescencia, contribuye a alcanzar un buen pico de masa ósea. En la etapa adulta y en la tercera edad, ayuda a mantener o, al menos, enlentece la pérdida de masa ósea.

El ejercicio mantenido en las personas ancianas ha demostrado una disminución de caídas de un 25 %, por lo que se recomienda realizar al menos 5-10 horas semanales de ejercicios adecuados a la edad y a las características del paciente.

B) Medidas de rehabilitación y ortesis

Las medidas de fisioterapia y rehabilitación pueden ser muy eficaces mejorando la capacidad aeróbica del individuo, la potencia muscular, la postura, la marcha, el equilibrio y la agilidad. Todo ello puede contribuir a evitar las caídas y por tanto disminuir la incidencia de fracturas.

Los protectores de cadera se han mostrado muy eficaces, sobre todo en personas mayores, con escasa autonomía, generalmente internadas en residencias de la tercera edad.

En las fracturas vertebrales está indicado un corto período de reposo, seguido del uso de un corsé para poder iniciar la movilización. Se utilizarán corsés lumbosacros con ballenas posteriores para los colapsos lumbares y marcos de hiperextensión para los colapsos dorsales.

C) Tratamiento farmacológico

Las principales alternativas farmacológicas actuales en el tratamiento de la Op vienen reflejadas en la tabla 13. Todas ellas han mostrado su eficacia en múltiples ensayos clínicos bien diseñados. Para algunos autores existe la duda de si se está medicalizando excesivamente a la población, no obstante, es nuestro criterio, que la tendencia es justamente la inversa. Así, en un trabajo realizado en 18 hospitales de la nación, analizando 1.800 informes de alta, se observa claramente el infradiagnóstico de la enfermedad osteoporótica[7].

En cualquier caso, es importante la selección de los pacientes para iniciar un tratamiento, así como individualizar el mismo según las características de la enfermedad y del propio paciente.

Disponemos en la actualidad de un amplio arsenal de fármacos antirresortivos (Tabla 14), osteoformadores y de acción dual, con altos grados de recomendación y evidencia científica de su poder antifractura (Tablas 15 y 16).

En la actualidad no existen algoritmos terapéuticos consensuados por sociedades científicas de prestigio que incluyan las últimas novedades terapéuticas, por lo que persiste la sugerencia de la individualización del tratamiento.

C.1) Fármacos antirresortivos

Calcio y vitamina D[32-37]

El calcio es un requerimiento nutricional básico del hueso. En las pacientes postmenopáusicas se recomienda un aporte total de al menos 1.500 mg/día. La suplementación farmacológica está indicada cuando el aporte dietético no es suficiente y su eficacia tiene una evidencia de tipo 1b. Diferentes estudios demuestran que el déficit cálcico conduce a un aumento del riesgo de fractura, con una evi-

Tabla 14: ***Indicaciones, posología y seguridad de los fármacos antirresortivos actuales***

	Indicaciones	Posología	Efectos secundarios
SERM Raloxifeno (comp.60 mg)	OPM prevención y Tto.	60 mg día	Tromboembolismo
CALCITONINA Nasal 200 UI Inyectable 100 UI	OPM Prevención y Tto. Enfermedad de Paget	200 UI/día nasal 100 UI Sc o Im	Náuseas Rubefacción Rinitis
	Hipercalcemia Dolor metástasis óseas		
BIFOSFONATOS			
Etidronato (comp. 200 mg)	OPM establecida Tratamiento	400 mg/día/2 semanas* repetir a los 3 meses Máximo 20 ciclos	Similar a placebo
	Enfermedad de Paget	5-10 mg/Kg/día* 6 meses, descansar 3	
	Calcificaciones		
Alendronato (comp. 10 y 70 mg)	OPM Tratamiento	10 mg/día* 70 mg/ semanal*	Esofagitis Ulceras esofágicas
Risedronato (comp. 5,30 y 35 mg)	OPM prevención,Tto	5 mg/día**, 35mg/semanal**	Similar a placebo
	OPC prevención,Tto	5 mg /día**	
	Paget	30 mg/día**	
	Hipercalcemia		
	Metástasis óseas	90 mg cada 4 semanas	
	Mieloma		

Op=osteoporosis; **OPM**=Op postmenopáusica; **OPC**=Op Corticoidea; **UI**=U Internacionales; **Tto**=tratamiento
* En ayunas por la mañana. **En ayunas al menos 2 h.
(Manual de la SER, 2004)

dencia a nivel vertebral de 1b y a nivel de cadera de 2a. Aunque la evidencia de su eficacia antifractura no es concluyente y definitiva, se recomienda asociarlos siempre al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la Op.

La vitamina D asociada con calcio, disminuye la incidencia de fracturas del fémur y no vertebrales en la población anciana con niveles insuficientes de vitamina D (nivel de evidencia 2a).

En definitiva, se aconseja asociar vitamina D (800 UI/día) y suplementos de calcio (hasta alcanzar 1.500 mg/día), con todos los fármacos antirresortivos (bisfosfonatos, raloxifeno y calcitonina, fundamentalmente). Asimismo, también están indicados en los pacientes en tratamiento con glucocorticoides durante un tiempo prolongado (5 mg o más de prednisona durante al menos 3 meses).

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

El tratamiento hormonal sustitutivo reemplaza la deprivación hormonal por el cese de la actividad ovárica, teniendo una indicación precisa, que es la sintomatología climatérica.

Durante algunos años quizá se magnificó su uso e indicaciones, intentando encontrarle múltiples aplicaciones que no estaban justificadas.

Los resultados del Women´s Health Initiative Randomized Controlled Trial ponen en evidencia que el uso continuado de estrógenos-progestágenos disminuyen el riesgo de fractura (RR=0.66) y de

Tabla 15: ***Grado de recomendación para los distintos fármacos en la reducción del riesgo de fractura***

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de femur
Calcio	A	B o C	B o C
Vitamina D	C	C	C
Calcio + vitamina D	-	A*	A*
THS	B	A	A#
Raloxifeno	A	NE	NE
Tibolona	-	-	-
Etidronato	A	NE	NE
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Calcitonina	B	NE	NE
Flavonoides	-	-	-
Parathormona	A	A	A
Anabolizantes	-	-	-

NE =no-eficacia demostrada en EAC, no diseñados para el tipo de fractura. * =eficaz en población con déficit, asociado a calcio. # = eficaz para fractura no vertebral.

GRADO A: existe evidencia científica adecuada, en función de los estudios disponibles, para recomendar su uso: evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

GRADO B: existe cierta evidencia científica para recomendar su uso: ECA de baja calidad, estudios sistemáticos de cohortes y de casos y controles.

Tabla 16: ***Evidencia de eficacia antifractura***

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio + vit D	0	+	+
Risedronato	+++	++	++
Alendronato	+++	++	++
THS	+	0	+
Raloxifeno	+++	+	0
Calcitonina	+	0	0

Tabla 17: ***Contraindicaciones de la terapia hormonal sustitutiva (THS)***

Absolutas	Relativas
Carcinoma de mama	Carcinoma endometrial
Hipertensión arterial grave	Endometriosis
Insuficiencia renal	Insuficiencia venosa en piernas
Enfermedad tromboembólica	Hipertensión leve o moderada
Hepatopatía crónica severa	Antecedentes familiares de cáncer de mama
Tratamientos anteriores con estrógenos con complicaciones	Mioma uterino
En caso de no seguir controles periódicos adecuados. Mujeres poco controlables	Mastopatía fibroquística, osteoesclerosis, pancreatitis, colelitiasis, anovulación, nuliparidad, obesidad, retención hídrica

cáncer de colon y recto. Sin embargo, hay que reseñar que el estudio tuvo que interrumpirse por la observación alarmante de enfermedad coronaria (RR=1.29), de cáncer invasivo de mama (RR=1.26), infarto de miocardio (RR=1.41) y tromboembolismo venoso (RR=2.11).

Existen otros estudios que también ponen en evidencia el gran aumento del riesgo de cáncer de mama de los estrógenos, tanto en monoterapia (RR=1.30) como asociadas a progestágenos (RR=2.0). Tanto en régimen continuo como secuencial tienen contraindicaciones absolutas y relativas que se han de respetar para minimizar sus efectos secundarios (Tabla 17).

El debate sobre la terapia hormonal sustitutiva se cerró definitivamente cuando la FDA en EEUU y la Agencia Europea del Medicamento en su nota del 23 de Enero de 2004 reseñó específicamente que: "En mujeres sin sintomatología climatérica, no está justificado el tratamiento hormonal sustitutivo". De esta forma, sólo se puede indicar el THS por razones extraóseas y no como tratamiento fundamental de la Op como única indicación.

En pacientes que reciban estrógenos por trastornos climatéricos u otros problemas ginecológicos, debe valorarse la DMO. Si se objetiva osteoporosis o fracturas por fragilidad, se debe añadir un bifosfonato. El efecto positivo de los estrógenos desaparece tras su retirada y, por tanto, hay que seguir la evolución de la paciente.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

El único SERM utilizado en nuestro país como antirresortivo es el raloxifeno, que ha demostrado su capacidad para modular la homeostasis celular ósea a través de sus acciones sobre la proliferación y actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Se comporta como agonista de los estrógenos a nivel óseo y del sistema cardiovascular y como antagonista en la mama y en el útero.

El estudio MORE (Múltiple Outcome of Raloxifene Evaluation)[38] demuestra que raloxifeno es capaz, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, y tratadas durante 3 años, de incrementar la DMO en 2%-3%. Con respecto a las fracturas vertebrales, en sus dos ramas (con y sin fracturas previas) disminuye el riesgo de fractura en un 30% y un 50% respectivamente. En cadera no hay datos significativos para conocer su eficacia. Los estudios histomorfométricos mostraron una buena calidad del hueso tras el tratamiento.

Ocasionalmente se asocia a episodios de tromboembolismo venoso y entre sus efectos secundarios más frecuentes están los sofocos y los calambres.

En conclusión, raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea tanto lumbar como en cadera y ha demostrado, con un nivel de evidencia de 1b, la disminución del riesgo de fractura vertebral, pero no de cadera (Tabla 15).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica sintética, análoga a la de salmón, compuesta por 32 aminoácidos con un puente disulfuro y un N-terminal.

Actúa sobre las células óseas progenitoras inhibiendo la proliferación osteoclástica. Produce una invaginación del borde en cepillo del osteoclasto, una disminución de la movilidad de éste y retiene el calcio intramitocondrial, produciendo hipocalcemia. A nivel renal también es hipocalcemiante ya que disminuye la reabsorción tubular de calcio.

El estudio PROF (Prevent Recurrence of Osteoporosis Fracture)[39] demostró, en dosis de 200 UI/día/ vía intranasal, una reducción de fracturas vertebrales nuevas del 36% en osteoporosis

postmenopáusica. No hay datos concluyentes que demuestren su eficacia en la fractura de cadera. También tiene un doble efecto analgésico (independiente de su acción sobre el hueso), periférico, mediando en los nociceptores y, central, a través de una vía alternativa endorfínica. El estudio Quest (Quantitative effects of salmon calcitonin therapy)[40] examina los efectos de la calcitonina sobre la microarquitectura ósea e indica un aumento del número de trabéculas, así como el mantenimiento del espacio y grosor trabecular.

La elcatonina o carbocalcitonina es un análogo aminosubérico de calcitonina de anguila y mantiene todas las propiedades farmacológicas y clínicas de las calcitoninas naturales.

La calcitonina de salmón se usa en dosis de 100 UI/día por vía parenteral o bien de 200 UI/día por vía intranasal, en una dosis, con alternancia de los orificios nasales. Siempre debe ir acompañada de un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas después de 5 años del inicio del climaterio y puede tener un efecto beneficioso especial en mujeres mayores de 70 años, o bien en pacientes que no toleran otros tratamientos. Tiene además una eficacia analgésica que la hace idónea en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas, al poder reducir la dosis de otros analgésicos y permitir la movilización más rápida del paciente.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son compuestos análogos de los pirofosfatos (P-O-P), de los que se diferencian por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esto les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática, permaneciendo mucho tiempo fuertemente unidos a los cristales de hidroxiapatita del hueso.

La absorción de los bisfosfonatos administrados por vía oral es pequeña y aun se ve más disminuida si se administran durante las comidas, por lo que se recomienda su administración en periodos de ayuno (de al menos 2 horas) y tomados sólo con agua.

No deben administrarse a niños, a mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Por su naturaleza pueden ocasionar reacciones alérgicas. En casi todos los estudios se asocian con calcio y vitamina D.

Etidronato

Es uno de los primeros bisfosfonatos utilizados en el tratamiento de la Op. Su eficacia quedó demostrada incrementando la DMO y disminuyendo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica, que habían sufrido al menos una fractura vertebral previa al tratamiento. No hay evidencia de que disminuyan el riesgo de fracturas no vertebrales ni de cadera.

Su dosificación es de 400 mg/día, durante 2 semanas consecutivas, repetido cada 3 meses. Se debe asociar con 500-1.000 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarias. Como todos los bisfosfonatos se recomienda su toma en un período de ayunas de al menos 2 horas. Asimismo, se debe evitar acostarse al menos durante 30 minutos después de la ingesta del fármaco, para evitar el riesgo de esofagitis.

Como efectos adversos digestivos son relativamente frecuentes el dolor abdominal y la dispepsia. También se han descrito hipocalcemias, hiperfosforemias, dolores osteomusculares, angioedema y osteomalacia. Está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o severa y en la hipocalcemia. Es el menos eficaz de todos los bisfosfonatos disponibles en la actualidad.

Alendronato[41]

Es un aminofosfonato capaz de aumentar la masa ósea hasta un 13% según estudios recientes. Disminuye los marcadores de remodelado óseo al tercer mes de su administración. Disminuye el riesgo de fractura vertebral clínica en un 59% y de fractura no vertebral en un 47%. El riesgo de fractura de cadera se redujo en un 63% a los 18 meses de tratamiento (nivel de evidencia 1b).

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, por lo que se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente graves. Como todos los bisfosfonatos, su escasa absorción intestinal exige la administración en ayunas. La presentación es en 10 mg para la toma diaria y 70 mg para la dosis semanal. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Risedronato[42-44]

Es un aminofosfonato que en múltiples ensayos clínicos ha mostrado rapidez de acción y eficacia antifractura, tanto a nivel vertebral como no vertebral. Es el único que dispone de un estudio (Hip fracture) cuyo objetivo principal es la reducción del riesgo de fractura de cadera. Sus resultados demuestran una reducción de las mismas, en pacientes de alto riesgo, de un 60 % (nivel de evidencia 1b). El riesgo de fractura vertebral se ve reducido en un 49% y existen estudios en los que se llega a una reducción de la primera fractura

vertebral de un 75% a los 3 años del tratamiento, siendo significativo ya a los 6-12 meses del inicio (nivel de evidencia 1b).

Existe una presentación para toma diaria de 5 mg y otra para toma semanal de 35 mg. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Algunos estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva (nivel de evidencia 2b), siendo los acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior similares en el grupo placebo y en el grupo tratado con risedronato, a pesar de que se incluyeron en los estudios pacientes con historia previa o actual de enfermedad gastrointestinal así como los consumidores de aspirinas o AINE.

Ibandronato[45-47]

Es un bisfosfonato nitrogenado muy potente, comercializado recientemente. La inhibición de la resorción ósea que produce es dosis-dependiente y al conseguirse con dosis muy reducidas, es posible su administración espaciada. Ha mostrado su eficacia, por vía oral (dosis de 2,5 mg/día y de 150 mg mensuales) y por vía intravenosa (3 mg IV cada 3 meses). El estudio BONE demostró su eficacia antifractura vertebral, tanto en dosis oral diaria como con una pauta intermitente[45]. El estudio MOBILE puso de manifiesto que la toma mensual es al menos tan efectiva como la pauta diaria, permitiendo alcanzar incrementos de DMO estadísticamente superiores tanto en columna lumbar como en cadera[46]. Su eficacia en la prevención de fractura de cadera se ha demostrado sólo en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, con una T score < - 3 a nivel de la cadera (en un análisis posthoc del estudio BONE).

En nuestro país se ha comercializado la presentación mensual de 150 mg. Como el resto de los bisfosfonatos debe tomarse en ayunas y se recomienda permanecer erguido durante la hora siguiente tras la ingesta, para evitar el riesgo de esofagitis. También se debe realizar un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

En resumen, todos los bifosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de la pérdida de masa ósea provocada por el envejecimiento, el hipoestrogenismo y el uso de corticosteroides. Aumentan la DMO vertebral y del fémur proximal. Asimismo, reducen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica y en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides. Todo ello ha sido demostrado en distintos ensayos clínicos y corroborado por varios metaanálisis.

C.2) Fármacos anabólicos u osteoformadores

Teriparatida (PTH 1-34)

La teriparatida es un fragmento recombinante de la PTH humana, produce un efecto anabolizante en el hueso aumentando la masa ósea trabecular, además de una posible mejora de la arquitectura y geometría ósea[48, 49].

Existen estudios que muestran una reducción del riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales de un 65 % y de fracturas no vertebrales de un 53 %. Dado su elevado coste y que su eficacia está demostrada en casos graves, se recomienda, al menos de momento, su utilización en la osteoporosis establecida, con fracturas previas. Se administra por vía subcutánea, en inyección diaria de 20 µg, durante año y medio.

Como efectos secundarios se han descrito hipercalcemia, cefaleas, náuseas y calambres musculares. La aparición de tumores malignos en los estudios de investigación animal, hace que se limite su uso en el tiempo a sólo 18 meses.

PTH 1-84

Se trata una hormona paratiroidea recombinante idéntica a la PTH endógena humana. La actividad fisiológica de la PTH incluye la estimulación de los osteoblastos para formar hueso y aumentar indirectamente la absorción intestinal de calcio, aumentando la reabsorción tubular de calcio y la excreción renal de fosfatos. Se administra de forma subcutánea, a dosis de 100 µg/día, durante 24 meses. La eficacia de la dosis se estableció en un ensayo clínico controlado (estudio TOP) que incluyó a 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusica y se obtuvo una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales del 61%[50, 51].

Entre sus efectos secundarios destaca la hipercalcemia, hiperuricemia, mareos, náuseas, calambres musculares, eritema en zona de inyección, palpitaciones, cefalea, fatiga, dolores vertebrales y articulares.

C.3) Fármacos de acción mixta

Ranelato de estroncio[52-56]

Se trata de un fármaco que incrementa la masa ósea mediante un doble mecanismo de acción. Los estudios demuestran que actúa aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción.

El ranelato de estroncio se administra por vía oral a dosis de 2 g/día, diluido en agua, en ayunas (al menos durante dos horas) y preferentemente por la noche. Está indicado en el tratamiento de la Op postmenopáusica. Ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura tanto vertebral

como no vertebral. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran las diarreas y la dispepsia; de forma ocasional puede provocar tromboembolismo y está contraindicado parcialmente en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso.

D) Tratamiento quirúrgico

Sólo en circunstancias muy concretas, cuando hay compromiso neurológico con grave riesgo, se recurre a la cirugía abierta de la columna vertebral.

La vertebroplastia y la cifoplastia son técnicas difundidas, que tienen como objetivo controlar el dolor de las fracturas vertebrales recientes, además de estabilizar dichas fracturas. La cifoplastia, además, es capaz de restaurar la altura de la vértebra aplastada en un 50 %, con lo que disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. En la tabla 18 se enumeran sus características y contraindicaciones.

Tabla 18: ***Tratamiento intervencionista de las fracturas vertebrales***

Vertebroplastia
Alivia el dolor (70-90 %)
Estabiliza la fractura
No restaura la altura vertebral
Inyección de cemento a gran presión
Riesgo elevado de fuga del cemento

Cifoplastia
Alivia el dolor (90 %)
Estabiliza la fractura
Intenta restaurar la altura vertebral
Indicado en fracturas agudas
Al crear un espacio óseo reduce el riesgo de fuga
Abordaje de primera línea siempre que sea factible técnicamente

Indicaciones de la cifoplastia
Fracturas dolorosas osteoporóticas u osteolíticas por compresión en vértebras dorsales o lumbares debidas a:
- Osteoporosis primaria
- Osteoporosis secundaria
- Metástasis tumorales osteolíticas

Contraindicaciones de la cifoplastia
Coagulopatía no corregida
Dolor no relacionado con el colapso vertebral
No factible técnicamente (¿vértebra plana?)
Tumores osteoblásticos
Osteomielitis
Alergia grave al yodo (Utilizar gadolinio)

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C. Perspective: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41.
2. Kanis JA, Gluer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. Osteoporosis Int 2000; 11:192-202.
3. Sosa M, Arbelo A, Lainez MP, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. Rev Esp Enferm Metabol Oseas 1998; 7:174-9.
4. Cannata JB, Diaz JB, Gómez C. Epidemiologia y clínica de la osteoporosis. Jano 1994;47:41-9.
5. Riggs BL, Melton LJ II. Osteoporosis: Etiology. Diagnosis and treatment 2nd Edition. Raven Press Book Ltd. New York 1995.
6. Jones G. Nguyen T, Sambrook PN et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). Osteoporosis Int 1994; 4:277-282.
7. Calvo Catalá J. García Borras JJ. Campos C. Muñoz ML. Y grupo COSMIS Conocimiento de la osteoporosis en los servicios de Medicina Interna. Resultados del proyecto COSMIS. Revista Española de Enf Met Oseas 2004;13(1):1-5.
8. Estudio EPISER . S.E.R. 2001.
9. Keen RW, Woodford -Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-I receptor antagonist gene is associated with early post-menopausal bone lost at the spine. Bone 1998;23:367-371.
10. Dickson JR, Gwillian R, Arora M et al. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the a-2HS glycoprotein 2 phenothype. Bone Mineral 1994; 24:181-8.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1994:367:284-7.
12. Eatell R, Cedel S Wahner H et al. Classification of vertebral fractures. J Bone Min Res 1991;6:207-215.
13. Ravn P et al. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. Bone 2003;33:150-8.
14. Reginster JY et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. Bone 2004;34:344-51.
15. García Vadillo JA. Aplicación de las técnicas de imagen

en el diagnóstico de las enfermedades óseas. S.E.R (8) 71-78. Ed. Masson. Barcelona 1997.
16. Garmpp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M et al. Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. J. Bone Miner Res 1997;12:697-711.
17. Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. J. Bone Miner Res 1997;12:1471-9.
18. Faulkner KG, von Stetten E. Nfiller P. Discordance in patient classification using Tscores. J Clin Densitom 1999;2:343-50.
19. The NIH.Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Conference report. Am J Med 1993;94:646-650.
20. The NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001; 285:785-795.
21. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. Arthritis Rheum 2001; 44 (7): 1496-503.
22. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167 (10suppl): S1-S34.
23. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. Reumatol Clin. 2007; 3 supl 1:26-32.
24. Giner V, Sanfelix J, Osteoporosis: Guía practica de actuación en Atención Primaria. Consellería de Sanidad. Comunidad Valenciana.
25. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. Revista Española de Enf Met Öseas 2002; 11:67-68.
26. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de practica clínica. Rev Clin Esp 2003; 203(10):496-506.
27. Consenso para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis. ACOMM (Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral) en Congreso Colombiano de Osteoporosis Vol.11 Nº3. 2002.
28. Delezé M. Osteoporosis: una área dinámica de la medicina. Recomendaciones internacionales en el año 2000 para diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Reumat 2001; 16(3):209-214.
29. García Borrás JJ, Muñoz ML, Prevención y tratamiento de la osteoporosis. En Paulino J (eds). Reumatología en Atención Primaria. Madrid, Grupo Aula Medica, 2001, 429-443.
30. García Borrás JJ, Fármacos antiresortivos. En Blanco J, Carreira P, Martín E, Mulero J, Navarro F, Olivé A, Tornero J, Manual SER de las Enfermedades Reumáticas 4ª edición. Ed Panamericana, Madrid 2004. 145-149.
31. Torrijos A. Terapias combinadas en la osteoporosis. Rev Esp Reumatol 2004; 31(1):24-30.
32. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S etc. a1. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327 (23): 1637-42.
33. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337 (10): 670-6.
34. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E etc. a1. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 2000; 132 (5) : 345-53.
35. Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society 2001; 8 : 84-95.
36. Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27 (2) : 389-98.
37. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM etc. a1. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11 (12) : 1961-6.
38. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigator. 1999; JAMA 282:637-645
39. Chesnut Ch et al. For the PROOF study group. A randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med. 2000;109:267-276.
40. Chesnut CH 3rd, Majundar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study.J Bone Miner Res. 2005; (9):1548-61.
41. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Meta-analysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr. Rev 2002; 23:508-516.
42. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Metaanalysis of Risedronate for the treatment of

postmenopausal osteoporosis. Endocr. Rev 2002; 23:517-523.
43. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344(5):333-40.Notes: CORPORATE NAME: Hip Intervention Program Study Group.
44. Seibel MJ et al. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidentia in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. J Miner Res 2004;19:323-29.
45. Chesnut Ch, et al. Effect of oral ibandronate administred daily or intermittently, on fracture risk, in postmenopausal osteoporosis. J Bone Mier Res 2004; 9:1241-1249. (BONE study).
46. Miller P et al Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. J Bone Miner Res. 2005; 20:1315-1322.
47. Reginster JY et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacius in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5018-24.
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001; 344: 1434-41.
49. Salas E. La paratirina en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Esp Reumatol 2004; 31 (1):18-23.
50. Greenspan, SL et al: Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): Results from TOP Study. 2005; ASBMR 27th Annual Meeting in Nashville, Tennessee, USA (p12222).
51. Greespan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 326-39.
52. Ammann P. Strontium ranelate: A novel mode of action leading to renewed bone quality. Osteoporos Int. 2005; 16: S11-S15.
53. Compston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2005; 16:S4-S6.
54. Delmas P. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2005; 16: S16-S19.
55. Mari PJ. Strontium ranelate: a novel model of action optimizing bone formation and resorption. Osteoporos Int. 2005; 16: S7-S10.
56. Meuniers PJ et al. The effects of Strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004; 350:459-68.

Enfermedad ósea de Paget

J.A. Castellano Cuesta[1], J.E. Barbeito Gadea[2], A. Gracia Pérez[3], C. Medrano Le Quément[4], E. Salas Heredia[5]
Sección de Reumatología. [1]Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. [2]Hospital de Alcoy. Alicante. [3]Hospital de Sagunto. Valencia. [4]Hospital Medimar Internacional. Alicante. [5]Hospital Clínico Universitario. San Juan. Alicante.

CONCEPTO

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es una enfermedad metabólica ósea de distribución focal, monostótica o poliostótica, de etiología desconocida, caracterizada por un aumento del recambio óseo, con resorción y formación muy activas y desorganizadas. Como resultado se produce un tejido óseo de estructura anárquica, aumentado de tamaño, poco compacto, muy vascularizado y con propiedades mecánicas alteradas, el hueso plexiforme. Todo ello predispone a la deformidad ósea y al incremento de fracturas en las zonas esqueléticas afectas. Por orden de frecuencia las áreas más afectadas son la pelvis, el cráneo, la columna lumbar y el fémur.

Los osteoclastos aumentan en número y tamaño, y contienen inclusiones intracelulares de un material, identificado por algunos autores como nucleocápsides de Paramixovirus.

La enfermedad aparece preferentemente a partir de los 50 años de edad y con una distribución geográfica muy variable. Muchos casos son asintomáticos, pero la EOP frecuentemente se manifiesta por dolor óseo, deformidad, aumento de tamaño del hueso y fracturas patológicas. También pueden aparecer complicaciones características como la artrosis secundaria, las compresiones neurológicas, la insuficiencia cardíaca o la degeneración sarcomatosa de las lesiones óseas.

El tratamiento se basa en la administración de fármacos antirresortivos, sobre todo bisfosfonatos, que resultan muy eficaces para disminuir el turnover óseo aumentado, pero su resultado nunca produce una curación ad integrum. La enfermedad sigue un curso crónico, con períodos de alta actividad alternando con fases inactivas, debido a los efectos del tratamiento farmacológico, cada día más eficaz[1, 5].

EPIDEMIOLOGÍA

La EOP es una entidad frecuente que predomina en el sexo masculino (proporción 3:2), sobre todo a partir de los 55 años y su prevalencia va aumentando progresivamente a medida que avanza la edad. Sin embargo, es rara por debajo de los 40 años.

Presenta una distribución geográfica irregular con zonas de alta prevalencia (> 5%) en el Reino Unido y en países con población de origen británico como Australia y Nueva Zelanda. Es interesante la diferencia de la prevalencia en la comunidad australiana de origen británico según procedan directamente del Reino Unido o hayan nacido en Australia; los primeros tienen una prevalencia similar a la del Reino Unido (5,7%), mientras que entre los segundos es menor (3,5%). Estos datos apoyan la presencia factores ambientales y genéticos en la etiología de la enfermedad. También parece observarse una tendencia a adquirir la prevalencia de las zonas donde se vive, después de la primera generación.

En estos países con alta prevalencia se ha descrito una tendencia a disminuir en las últimas décadas, hasta acercarse al 3%, si bien se mantiene en los países con prevalencia media[3,4]. La extensión y gravedad de la enfermedad también parece que está disminuyendo progresivamente, la edad de presentación se está incrementando a un ritmo de 4 años por década y los casos monostóticos se están haciendo más frecuentes.

En los países bajos la prevalencia es algo inferior, en torno al 3,6%. En España, Francia, Italia y algunas zonas de Estados Unidos la estimación es intermedia, entre el 1,5% y el 2,5% en las personas mayores de 55 años. Por último, en los países escandinavos, África, Asia y Sudamérica la prevalencia es más baja (< 1%).

En nuestro país se han descrito focos de alta prevalencia en zonas rurales de la Meseta Central, geográficamente aisladas y con alta endogamia: Sierra de la Cabrera y Lozolla-Somosierra (Madrid), Vitigudino (Salamanca), Comarca de La Lampreana (Zamora), Ávila, Guadalajara, Cuenca, Tierra de Campos (Palencia) y León.

Frecuentemente existen antecedentes familiares cercanos, en el 15%-40% de los casos según las diferentes series.

HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICA

En la actualidad se acepta un modelo etiopatogénico complejo que incluye la acción sinérgica de factores genéticos, ambientales y mecánicos en el desarrollo de la enfermedad. El fenómeno inicial, que probablemente ocurra a una edad temprana, sería la "sensibilización" de un precursor osteoclástico de la médula ósea por un agente ambiental desconocido. Se han descrito alteraciones morfológicas y funcionales importantes en los osteoclastos y en los preosteoclastos.

Los hallazgos de diferentes estudios señalaron una posible participación de Paramixovirus, especialmente el virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial y el virus del moquillo canino en la etiología de la EOP, sin embargo no todos los investigadores han confirmado estos datos. Incluso los estudios más recientes, llevados a cabo con una metodología rigurosa, cuestionan de una forma directa esta hipótesis.

Desde el punto de vista epidemiológico se ha podido relacionar la aparición de la enfermedad con la ingesta de determinados tipos de aguas, con el contacto continuado con compuestos de arsénico u otros pesticidas, la ingesta de carne de bóvidos no controlados sanitariamente en la infancia o el contacto con perros, gatos, pájaros o bóvidos en la infancia y adolescencia, pero el verdadero significado de estos hechos también se desconoce.

La susceptibilidad individual a esta alteración inicial, al igual que ciertas manifestaciones extraóseas de la enfermedad, como las calcificaciones vasculares, podrían explicarse por un condicionante genético, con varios genes situados en diferentes locus que actuarían de forma sinérgica. El factor genético en la etiopatogenia, es incuestionable y se observa una alta agregación familiar con un patrón de herencia autonómico dominante. Se han descrito al menos 7 mutaciones genéticas que podrían relacionarse con la EOP. El gen mejor conocido es el SQSTM1, que codifica la expresión de la proteína sequestosoma-1, proteína también conocida como p62. Se localiza en el cromosoma 5q35. La proteína p62 es fundamental, puesto que en ella confluyen múltiples señales celulares que activan la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica a través del NF-kB. También han sido descritos varios casos familiares de EOP asociada a miositis con cuerpos de inclusión y demencia frontotemporal, que se heredan con carácter autonómico dominante. Este cuadro clínico se ha atribuido a diferentes mutaciones en el gen que codifica la proteína VCP/p97 (valosin-containing protein), ubicado en el cromosoma 9p13-p12. Dicha mutación alteraría el sistema celular ubiquitina-proteosoma produciendo un acúmulo de proteínas ubiquitinadas en las células óseas, musculares y cerebrales. Sin embargo, estas mutaciones no explican de forma completa la patogenia de la enfermedad y no se encuentran en la mayor parte de los pacientes.

Tras un período de latencia y por estímulos también desconocidos, comenzaría la fase clínica del proceso, en la que la acción de fuerzas de carácter mecánico podría actuar como un factor localizador de las lesiones en el esqueleto. Así, se describe un predominio de las lesiones en el hemicuerpo dominante, cerca de las inserciones musculares, en huesos de carga y en áreas esqueléticas que sufren mayor estrés físico por motivos ocupacionales.

De este modo, se podría concebir la EOP como un espectro de manifestaciones clínicas que abarca desde casos monostóticos de comienzo tardío (predominantemente esporádicos) hasta otros de comienzo temprano, de distribución poliostótica, en los que los factores genéticos desempeñarían un papel primordial.

La existencia de factores ambientales desencadenantes podría explicar el porqué ciertas personas que son portadoras de alguna de las mutaciones asociadas a la enfermedad no llegan a expresar un cuadro clínico evidente[1,2,4,6].

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aunque la evolución de las lesiones es continua y el momento evolutivo es diferente en cada lesión[7], a efectos descriptivos se distinguen tres fases: la fase inicial osteolítica, la fase mixta y la fase terminal osteosclerótica. En cualquier caso, a pesar de la existencia de unas alteraciones histopatológicas características, el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo, la displasia fibrosa, la hiperfosfatasia hereditaria, la osteítis por radiación, las metástasis osteoblásticas, el osteosarcoma y otros tumores óseos primarios y la osteomielitis crónica puede ser muy difícil.

En la fase inicial osteolítica ocurre una marcada resorción ósea por parte de los osteoclastos, que se muestran de un gran tamaño, con numerosos núcleos vesiculosos de distribución anárquica, polarizados hacia la laguna de resorción, y con nucléolos patentes. Los osteoclastos pagéticos pueden llegar a tener más de 100 núcleos, mientras que los normales no suelen pasar de 20. Ocasionalmente pueden presentar un aspecto esmerilado, con cuerpos de inclusión. Sus citoplas-

mas son grandes, eosinofílicos y homogéneos, aunque a veces pueden mostrar también aspecto reticulado. El frente de resorción es muy profundo e incluso pueden visualizarse trabéculas tuneliza-das. Con frecuencia se observan dos o más osteoclastos muy próximos entre sí, formando el frente de resorción. Esta alta actividad resortiva se traduce de forma radiológica como una osteólisis.

En la fase mixta, osteoclástica-osteoblástica, coexiste con la anterior, una importante activación osteoblástica, con aumento de las superficies con osteoide, siendo la distribución de éste de un aspecto desordenado, habitualmente de tipo trenzado, aunque pueden coexistir con focos de hueso laminar. Esta alteración de la normal disposición del hueso pagético (hueso plexiforme) explica parte de las anomalías de la consistencia del mismo. Se entremezclan trabéculas de diversos grosores y se va perdiendo la definición entre hueso cortical y esponjoso. Este proceso, debido a su irregularidad y focalidad microscópica, da lugar a un patrón característico de líneas de cementación en mosaico, que se puede resaltar con tinciones metacromáticas tales como el Azul de toluidina y el Giemsa. Dichas trabéculas aparecen tapizadas por numerosos osteoblastos. Además, puede apreciarse diferentes grados de fibrosis medular paratrabecular y el espacio intertrabecular aparece intensamente vascularizado. En general, en estas áreas se aprecian menos osteoclastos y de un aspecto menos activo que en la fase osteolítica.

La fase terminal se caracteriza por una osteosclerosis, en la que el patrón en mosaico es especialmente evidente, con la pérdida completa de la distinción entre hueso trabecular y cortical. Las actividades osteoclásticas y osteoblásticas, aunque persistentes, no son tan evidentes como en las fases anteriores, e incluso quedan enmascaradas por la masa ósea neoformada[7].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES (tabla 1)

La EOP es a menudo asintomática, bastantes pacientes la padecen mucho antes de que se establezca el diagnóstico, y éste es frecuentemente un hallazgo casual en algún estudio radiológico por motivo no relacionado, o deviene evidente en la valoración de una fosfatasa alcalina (FA) elevada por causas no hepáticas. A pesar de ello, su diagnóstico tiene gran importancia dado que contamos con tratamientos eficaces que probablemente puedan aminorar futuros dolores, deformidades u otras graves complicaciones que se pueden presentar en el curso de la enfermedad, incluyendo su transformación maligna, aunque no dispongamos de datos concluyentes al respecto. Es algo más frecuente en los hombres, probablemente se inicia hacia los 40 años y se diagnostica por encima de los 50.

La enfermedad tiene una naturaleza localizada, ya sea monostótica o poliostótica. Las regiones afectadas con mayor frecuencia son la pelvis, la columna vertebral, el cráneo, fémur y la tibia, es menos frecuente en extremidades superiores, clavículas, escápulas, costillas y maxilares, y son raras las localizaciones de manos y pies. La asimetría es casi siempre la regla. La observación longitudinal de los casos clínicos demuestra que estas localizaciones se mantienen a lo largo del tiempo, es excepcional la aparición de nuevas zonas de afectación con el transcurso evolutivo, aunque es común la progresión dentro de un hueso determinado. Si el diagnóstico se realiza por los síntomas, los más frecuentes son el dolor[8] y la limitación de la movilidad de la cadera, la lumbalgia, la cefalea con deformidad craneal, la cifosis progresiva, la limitación dolorosa del hombro y las fracturas; estos pacientes suelen tener signos acusados de actividad y son los más expuestos a la aparición de nuevos síntomas, por el contrario los individuos asintomáticos y sin signos de actividad de la enfermedad siguen asintomáticos durante largos períodos de observación.

Los síntomas están en función de la localización concreta de las lesiones, el contacto con estructuras adyacentes y la intensidad de la actividad metabólica, así como su progresión dentro del hueso.

Dolor óseo

El síntoma más común es el dolor óseo localizado, tanto en reposo como con la movilización, con frecuencia es nocturno y de intensidad variable, sin correlación con la gravedad. Las causas son el aumento de la vascularización que incluso puede elevar la temperatura en la superficie de la zona afecta, la distensión perióstica asociada al aumento de tamaño, las fracturas en relación con el aumento de fragilidad y ocasionalmente la degeneración neoplásica.

Dolor articular

Habitualmente es de naturaleza mecánica[9], debido sobre todo a cambios artrósicos en relación con pérdida de la congruencia articular por deformidad de uno de los componentes óseos. El síntoma musculoesquelético más frecuente es el dolor de espalda tanto por artrosis primaria como por artrosis secun-

Tabla 1. ***Manifestaciones clínicas de la EOP***

Dolor	• Óseo • Articular (artrosis secundaria cadera, rodilla, hombro, tobillo) • Neurógeno
Deformidad	• Huesos largos (fémur, tibia, cúbito-radio) • Cráneo (bóveda y base) • Cara (frente, órbitas, maxilar, mandíbula) • Compresión vías respiratorias altas • Problemas bucodentales • Exoftalmos • Clavículas • Cifosis dorsal
Aumento Temperatura De La Piel	• Sobre zonas óseas afectas • Vasodilatación local • Dilatación de venas craneales
Fracturas	• Huesos largos (fisuras, completas) • Compresiones vertebrales centrales
Neurológicas Craneales	• Cefalea • Hipoacusia mixta • Vértigos, acúfenos • Síndrome del robo del flujo de carótida interna • Parálisis musculatura extraocular • Neuralgia del trigémino • Anosmia • Atrofia nervio óptico • Platibasia (tronco encéfalo, cerebelo) • Hidrocefalia/demencia • Parálisis pares II, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII
Neurológicas Vertebrales	• Radiculopatía compresiva • Estenosis de canal • Claudicación neurógena • Síndrome de la cola de caballo • Síndrome de compresión medular • Síndrome de isquemia medular por robo
Antecedentes Familiares Positivos	• Ocurren en el 15%-40% de los casos
Degeneración Neoplásica	• Osteosarcoma • Fibrosarcoma • Condrosarcoma • Metástasis pulmonares
Otras Alteraciones	• Pseudosarcoma (benigno) • Hematopoyesis extramedular • Tumores de células gigantes benignos • Insuficiencia cardíaca • Calcificación aórtica y valvular • Calcificaciones de vasos finos tipo Mönckeberg • Gota • Cálculos renales • Hipercalcemia por inmovilización • Hiperparatiroidismo primario • Opacidades corneales • Estrías angioides retinianas

daria a la EOP. Las articulaciones más frecuentemente afectadas de esta forma son la cadera y la rodilla:

Coxopatía pagética. Es asintomática en la mayoría de los casos pero capaz también de producir dolor y rigidez de ritmo mecánico, similar a la coxartrosis. Con mayor frecuencia las lesiones afectan al acetábulo y área ósea adyacente dando una imagen de protrusión acetabular, "coxa profunda". Más raramente la afectación es del extremo superior del fémur ocasionando coxa vara en relación al grado de desestructuración. En proporción variable se puede encontrar disminución del espacio articular y osteofitosis.

Artropatía pagética de la rodilla. Cuando no es silente provoca síntomas indistinguibles de la gonartrosis. La rodilla se encuentra hipertrófica y a menudo incurvada en genu varo, que suele deteriorar lentamente el compartimento femorotibial interno.

Columna vertebral. Cuando está afectada la columna vertebral (cervical en un 14%, dorsal en un 15 a 45% y lumbar en un 30 a 60%) la distribución poliostótica es más frecuente que la monostótica y la afectación suele ser completa, tanto del cuerpo vertebral como del arco posterior. El aumento de tamaño vertebral es responsable de los cambios degenerativos discales y facetarios que son los que la mayoría de las veces ocasionan el dolor vertebral. En algunos pacientes se asocian cambios radiológicos espinales similares a la hiperostosis esquelética difusa idiopática.

Dolor neurógeno

Se encuentra con frecuencia la presencia de dolor neurógeno producido por la compresión nerviosa que el crecimiento óseo puede ocasionar directamente o por lístesis pagética: neuralgias faciales, de Arnold y radiculopatías en miembros superiores o, más a menudo, en los inferiores (ciática o crural-gia). En ocasiones este tipo de dolor tiene relación con el robo de flujo vascular que el hueso hipermetabólico ejerce a expensas de los tejidos adyacentes, produciendo isquemia cerebral o medular.

Deformidad ósea

Son características en esta enfermedad las deformaciones, causadas por el agrandamiento del hueso enfermo y la resistencia que el músculo y las aponeurosis oponen. Así el fémur se curva lateralmente, en cayado, al haber menor resistencia en esta dirección que hacia delante, atrás y adentro, donde la contención es mayor debido al cuádriceps, músculos abductores y poplíteos respectivamente. La tibia sin embargo se curva anteriormente, en sable, porque en la parte anterior no existen zonas de contención.

Hasta en un 65% de los casos hay afectación del cráneo, con mayor frecuencia en hueso frontal y concha occipital, con progresión de las lesiones en distinto grado sin respetar las suturas. El aumento de grosor del díploe ocasiona un aumento del tamaño del cráneo y una frente prominente, por afectación de la convexidad, y una platibasia por afectación de la base craneal. Con la evolución suele afectarse toda la superficie craneal.

Los huesos de la cara también son afectados, sobre todo en los casos poliostóticos, con mayor frecuencia el maxilar superior dando leontiasis ósea, pero también el maxilar inferior ocasionando hipertrofia del mentón con deformidad facial, mala oclusión dental con dificultad de la masticación y pérdida de piezas dentales. Se ha descrito una tendencia a la mejoría de las deformidades faciales con el tratamiento de bisfosfonatos.

Fracturas patológicas

Constituyen la complicación más frecuente e incluso pueden ser la causa del diagnóstico de esta enfermedad. Inciden especialmente en los huesos largos de los miembros inferiores, en zonas de actividad lítica, donde se localizan los puntos de menor resistencia. Pueden ser traumáticas o patológicas y por la mayor vascularización que acompaña al remodelado más activo pueden ocasionar hemorragias importantes. Resultan de la transformación estructural del hueso pagético (hipertrofia trabecular y engrosamiento cortical), que diferencia la cortical de su medular adyacente, lo que explica su dirección transversal perpendicular a la diáfisis. Son fracturas en "barra de tiza". En ocasiones no son totales sino parcelares, localizándose en la convexidad de los huesos largos, sobre todo el fémur y la tibia, como fisuras que pueden ser asintomáticas, estables y persistentes durante años, siendo similares a las estrías de Looser de la osteomalacia; en la radiografía aparecen como una solución de continuidad de la cortical. Pueden responder al tratamiento antirresortivo y cicatrizar o complicarse con una fractura completa. La consolidación suele ser normal, con callo voluminoso pero a veces es lenta (en un 10%) y no es rara la formación de pseudoartrosis por mala unión.

Las fracturas vertebrales se expresan por aplastamiento, suelen confinarse a la charnela dorsolumbar y la mayoría de las veces el cuerpo vertebral se colapsa centralmente. Se describen con frecuencia aunque son un hallazgo casual casi siempre.

Alteraciones neurológicas

Representan un riesgo mayor en la evolución de esta enfermedad, son relativamente frecuentes y ocasionalmente pueden constituir la forma de presentación. La mayoría de las veces se deben a la compresión directa de una estructura nerviosa por el hueso hipertrófico y, más raramente, a un fenómeno isquémico derivado del desvío del flujo sanguíneo hacia el tejido óseo altamente vascularizado (robo vascular). A nivel craneal encontramos lesiones encefálicas, del tronco y de los pares craneales. Por otra parte a nivel vertebral se hallan lesiones medulares y compresiones radiculares.

La platibasia o invaginación basilar, por reblandecimiento acusado de la base del cráneo, es potencialmente grave complicándose con hidrocefalia por obstáculo a la circulación del LCR[10], que puede asociarse a demencia, trastornos piramidales, esfinterianos, cerebelosos, psíquicos y de la marcha, incluso con caídas. Es rara la compresión cerebral por hematoma epidural o hipertrofia de la calota. Fenómenos isquémicos con focalidad pueden ocasionarse por robo vascular de la carótida externa con disminución del flujo en territorios de la carótida interna.

La invaginación odontoidea por al agujero magno, aunque la mayoría de las veces es asintomática, en ocasiones es capaz de desencadenar compresión del tronco encefálico ocasionando síndromes piramidales y cordonales posteriores, así como cerebelosos.

La hipoacusia es frecuente, implica al 50% de los pacientes con afectación de la base del cráneo, es progresiva y de tipo mixto, de percepción por compresión del nervio auditivo a su paso por el hueso temporal y de transmisión por modificaciones de la forma y tamaño de los osículos del oído medio; puede asociarse a la presencia de acúfenos. La afectación del nervio óptico es muy escasa y da lugar a una disminución de la agudeza visual, anomalías de los campos visuales, edema papilar, neuritis óptica y atrofia óptica; el crecimiento óseo orbitario ocasiona a veces exoftalmos (sobre todo en caso de sarcoma o tumor de células gigantes) y obstrucciones lacrimonasales. La ceguera es excepcional. La afectación de otros pares craneales es menos frecuente ocasionando anosmia por implicación de la lámina cribosa, neuralgias del trigémino, parálisis faciales o ptosis palpebral.

A nivel vertebral, el aumento de tamaño del hueso pagético, las espondilolístesis o las fracturas pueden comprimir las raíces nerviosas al estenosarse los agujeros de conjunción, no siendo raras las cruralgias y ciáticas. Menos a menudo se observa un síndrome de radiculopatía múltiple con claudicación neurógena a la marcha.

La compresión medular o de la cola de caballo viene condicionada por el aumento de grosor del arco posterior y del cuerpo vertebral, que puede verse agravado por fracturas. Los síndromes medulares pueden estar también relacionados con el fenómeno del robo vascular, con hematomas asociados a las fracturas o a la degeneración maligna. Los síntomas son de entumecimiento y trastorno de la sensibilidad en extremidades inferiores, dificultad para la marcha y paresia progresiva de naturaleza espástica, así como trastornos esfinterianos. Estas compresiones suelen radicar en la región dorsal media a pesar de que la enfermedad ósea es más prominente en el área lumbar y afectan más a los varones de mayor edad.

Alteraciones maxilofaciales y bucodentarias

La implicación de los huesos faciales, maxilares y malares ocasiona deformidad, apariencia leonina, síndrome temporomandibular, malaoclusión dentaria, mayor pérdida de piezas dentales, estrechamiento de la vía aérea superior por agrandamiento del paladar, cambios en el tono de la voz y alteraciones en la masticación y deglución. Con frecuencia los ancianos precisan readaptaciones progresivas de sus prótesis dentales debido al crecimiento óseo maxilar y/o mandibular.

Alteraciones cardiovasculares

El hueso pagético está muy vascularizado en su fase activa por lo que aquellos enfermos con afectación poliostótica y en fase de actividad pueden desarrollar una insuficiencia cardíaca de predominio derecho, de alto gasto similar a la de los enfermos con fístulas arteriovenosas. La isquemia coronaria, la hipertensión y la cardiosclerosis, más frecuentes en este grupo de edad, pueden descompensarse por la sobrecarga adicional que comporta el aumento del gasto cardíaco.

Se ha descrito un aumento de la prevalencia de calcificaciones arteriales, especialmente aórticas que se sitúan en la elástica media aunque también pueden hacerlo en la íntima, como placas ateromatosas, en las válvulas y en el septo interventricular favorecedoras de trastornos de la conducción eléctrica intracardíaca.

Las estrías angioides, visibles en la retina así como las calcificaciones cutáneas y vasculares se encuentran en un 8,3% de los casos de EOP.

Atribuidos al robo sanguíneo, se han descrito casos de malabsorción secundarios a isquemia intestinal, en pacientes con afectación ósea extensa.

Alteraciones metabólicas

La hipercalcemia en la enfermedad de Paget suele atribuirse por error a la inmovilización o a las fracturas, sin embargo la causa es la existencia de un hiperparatiroidismo primario en el 90% de los casos. La prevalencia de hiperparatiroidismo primario en la EOP oscila entre el 2,2 y el 6%, sin que parezca existir una base fisiopatológica clara que explique esta concurrencia.

En la EOP existe un equilibrio entre formación y resorción ósea por lo que la calcemia y la calciuria suelen ser normales. Sin embargo en aquellos casos con enfermedad más activa, con concentraciones muy altas de fosfatasa alcalina sérica, se ha comunicado una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (en el 15-20% de los casos de Paget) con niveles normales de calcio. Se cree que la elevación de la PTH refleja la necesidad de aumentar la disponibilidad ósea de calcio durante las fases de mayor formación de hueso pagético, especialmente en pacientes con aporte bajo de calcio dietético.

Como consecuencia de estas alteraciones del metabolismo cálcico, con aumento de la resorción ósea, algunos pacientes pueden presentar hipercalciuria y en ocasiones se han descrito cálculos renales.

También se ha encontrado una asociación débilmente aumentada de hiperuricemia y episodios de artritis gotosa. Se supone que el hueso pagético con recambio hiperactivo tiene un metabolismo purínico aumentado.

Asimismo, también se ha encontrado una débil asociación positiva de la enfermedad de Paget con la condrocalcinosis.

Degeneración sarcomatosa

El hueso pagético, sujeto a un alto remodelamiento, de forma infrecuente puede degenerar en sarcoma, con una incidencia inferior al 1%. El pronóstico entonces es terrible, con una supervivencia a los 5 años que oscila según diferentes series entre el 0 y el 10%, el fallecimiento ocurre por metástasis pulmonares o por extensión masiva a nivel local. Se da más en varones de más de 50 años[11] con enfermedad poliostótica. Por orden de frecuencia las zonas que más se afectan son la pelvis, el fémur, el húmero, la tibia y el cráneo; no es frecuente que afecte a las vértebras. Estas lesiones son clásicamente destructivas, manifestándose por aparición de un dolor nuevo e intenso o empeoramiento del ya existente en un área pagética conocida y la aparición de una masa de partes blandas. La mayoría son sarcomas osteogénicos, aunque pueden aparecer también fibrosarcomas y condrosarcomas. Radiológicamente se presentan como lesiones líticas con patrón agresivo causante de rotura de la cortical. El tratamiento suele incluir una cirugía amplia de amputación radical, asociada con radioterapia y quimioterapia con cisplatino y adriamicina.

Dentro de las lesiones pagéticas también se pueden desarrollar tumores de células gigantes, de naturaleza benigna, cuya biopsia revela agrupaciones de grandes células similares a los osteoclastos y radiológicamente aparecen como lesiones líticas. Estos tumores se localizan preferentemente en la cara y en el cráneo, localizaciones atípicas del tumor primario de células gigantes. Suelen ser muy sensibles a los corticoides, de forma que incluso pueden desaparecer con dexametasona o prednisona. En otro caso puede ser precisa su extirpación quirúrgica.

Calidad de vida

La EOP afecta de forma negativa la calidad de vida. En un estudio[12] realizado mediante encuestas, sólo un 21% de los entrevistados manifestaron que su salud era buena o excelente, casi la mitad (47%) confesaron sentimientos depresivos y el 42% dijeron que su salud era regular o mala. Todas las variables estudiadas se agruparon en 4 dominios: psicológico, social, biomédico y de cuidados, el que más explicaba la variabilidad fue el psicológico con un 19%, frente a un 3% el social, el 3% el biomédico y un 1% el de cuidados. Se concluyó que se podría mejorar la calidad de vida incorporando la intervención psicológica al tratamiento.

Sin embargo, utilizando el cuestionario SF36 que valora la calidad de vida dependiente de la salud se comprobó[13] que estaba substancialmente disminuida la esfera física y ligeramente disminuida la esfera mental. El dolor óseo, el tratamiento previo con bisfosfonatos y la mayor edad se identificaron como predictores negativos de la valoración física del SF36, en cambio, los niveles de FA no lo fueron. La conclusión de este trabajo es que la EOP tiene un importante impacto negativo sobre la calidad de vida asociada a la salud, y que implica sobre todo una discapacidad física.

LABORATORIO

Los marcadores de metabolismo óseo reflejan la actividad y extensión de la enfermedad, así como la respuesta terapéutica. La fosfatasa alcalina total (FA) sérica y la hidroxiprolina en orina son los marcadores de referencia para la valoración del remodelado

óseo en la EOP, sobre todo la primera. No obstante, existen formas monostóticas o poco activas de la enfermedad que cursan con FA normal o ligeramente elevada, en las cuales los nuevos marcadores de remodelado óseo podrían representar un papel importante dada su mayor sensibilidad. Como marcadores de formación más sensibles cabe destacar la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP). Entre los de resorción los más sensibles son el NTx y el alfa-CTx. Cambios de los niveles de FA total > 35%, de la FA ósea >25%, del PINP > 35%, del NTx > 47% son considerados significativos[1]. En general, se aconseja monitorizar los niveles de marcadores cada 6 meses.

RADIOLOGÍA SIMPLE

La radiografía simple muestra alteraciones características de la enfermedad suponiendo el método diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes, naturalmente apoyado por los datos clínicos, bioquímicos y gammagráficos.

Puede mostrar lesiones en fase inicial, de tipo osteolítico, que suelen aparecer en el cráneo (osteoporosis circunscrita) o en la diáfisis de los huesos largos; en esta última localización tienen forma de "V" o cuña.

En la fase mixta se observan imágenes radiológicas líticas y blásticas entremezcladas, que suelen dar un aspecto característico a las lesiones. Por último, en la fase de predominio blástico, las lesiones líticas dejan de ser patentes.

En el cráneo son características las imágenes líticas o de tipo mixto, formando a modo de "bolas de algodón", que junto con el engrosamiento del díploe, el aumento de tamaño del cráneo y la afectación de la base craneal, de las órbitas, del hueso maxilar o de la mandíbula constituyen imágenes muy sugestivas o incluso patognomónicas de la EOP.

A nivel de la pelvis suelen observarse imágenes mixtas con trabeculación tosca y desorganizada, afectando toda la pelvis o una hemipelvis (figura 1), rarefacción supraacetabular inicial con posterior afectación blástica y engrosamiento del cotilo y de la cabeza femoral, de las ramas isquiopubianas e iliopubianas y una densidad esclerótica típica que ocupa la parte externa del ala ilíaca hasta la zona supraacetabular. En ocasiones, el diagnóstico diferencial con las metástasis osteoblásticas, sobre todo del cáncer de próstata es difícil.

En las vértebras es característico el aumento del diámetro con mantenimiento o reducción de

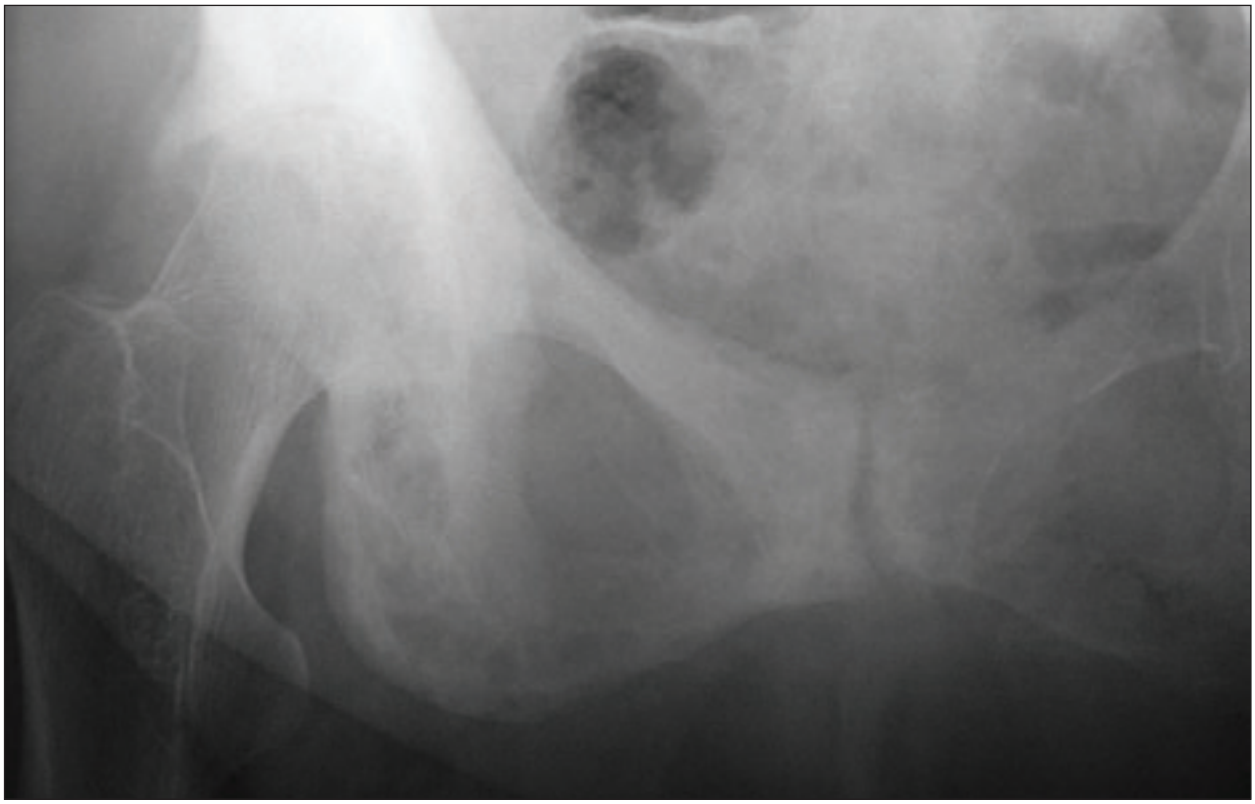

Figura 1. ***Radiografía de cadera con imagen característica de enfermedad de Paget en hemipelvis derecha***

Figura 2. ***Radiografía AP de rodilla, con imagen característica de afectación distal del fémur por enfermedad de Paget***

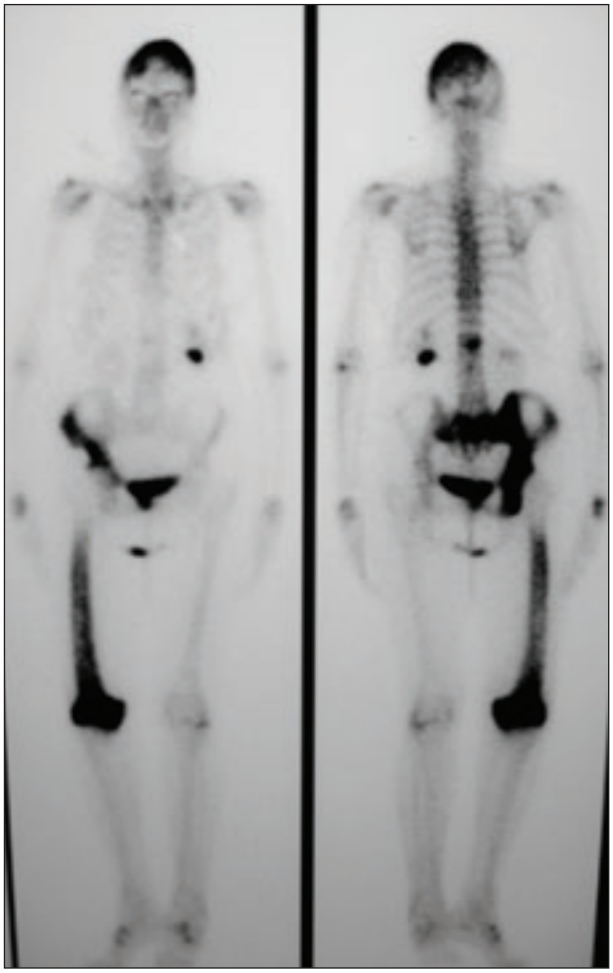

Figura 3. ***Gammagrafía ósea con Tc99, en paciente con enfermedad de Paget y afectación poliostótica***

la altura del cuerpo, la existencia de trabeculación tosca y desorganizada en sentido vertical, el engrosamiento de los límites de la vértebra ("vértebras en marco"), el aumento de tamaño de los pedículos, la vértebra ebúrnea o marfileña y el bloque vertebral pagético.

En los huesos largos (figura 2) se puede observar inicialmente un área lítica en forma de "V", denominada frente de resorción primario, que avanza unos 10 mm por año si se deja a su evolución natural. Es también característico el aumento del tamaño del hueso, el engrosamiento cortical, la reducción de la cavidad medular, la desestructuración trabecular, la pérdida de la diferenciación corticomedular, la deformidad típica (tibia en sable, fémur en cayado), las fisuras corticales transversas localizadas en el borde convexo de la deformidad, la afectación de las epífisis y la artropatía secundaria.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

Debe realizarse una gammagrafía ósea con $Tc^{(99)}$ en todos o en la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico; ello nos ayudará a comprobar la extensión de la enfermedad y la localización en zonas de riesgo como la base del cráneo o las vértebras (figura 3). En zonas de muy alta prevalencia de EOP del Reino Unido se ha puesto en entredicho la necesidad de realizar una gammagrafía sistemáticamente, dado el alto grado de demanda al que se sometería a los servicios de medicina nuclear, pero en zonas de baja o moderada prevalencia, como nuestro país, en general, ésto no es un problema. Es el método de imagen más precoz y sensible para detectar las lesiones pagéticas; su sensibilidad alcanza el 95%, frente al 75% de la radiología simple. Su gran inconveniente es la falta de especificidad, por lo cual, los focos óseos hiperac-

tivos deberán estudiarse siempre en radiografía simple para constatar que se trata de enfermedad de Paget y no de otras alteraciones como osteomielitis crónica, metástasis o tumores. Las fisuras y las fracturas también podrían pasar desapercibidas en el seno de una gran hipercaptación de origen pagético. Son muy características, probablemente patognomónicas, en la columna vertebral pagética, las imágenes en "hoja de trébol" y en "corazón", la primera por afectación predominante de los pedículos y de la apófisis espinosa y la segunda por afectación del cuerpo vertebral y apófisis espinosa[14]. Una imagen de hipocaptación en el seno de una hipercaptación pagética puede deberse a una metástasis o a una degeneración sarcomatosa, por tanto, requerirá otras pruebas de imagen para descartar estas enfermedades. La gammagrafía ósea cuantificada también puede ser de utilidad para medir la actividad de la enfermedad monostótica que curse con FA anormal.

TAC Y RM

Estas técnicas de imagen complementarias no se emplean para el diagnóstico sino para el reconocimiento de complicaciones tales como fracturas, compresiones radiculares, estenosis de canal, compresión medular, afectación de la base del cráneo con platibasia, hidrocefalia, afectación de los huesecillos del oído medio o del peñasco, con compresión del nervio auditivo en su conducto óseo, desmineralización de la cápsula ótica, la degeneración sarcomatosa, etc....

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Puede ser útil en el reconocimento de la degeneración sarcomatosa y en la valoración cuantificada de la actividad de la EOP, así como su respuesta a los bisfosfonatos, incluso en casos monostóticos con FA normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele basarse en las imágenes radiológicas características, la mayoría de las veces asintomáticas y en la elevación de los marcadores de remodelado óseo, sobre todo la FA sérica total. Estos hallazgos se encuentran casualmente en muchos pacientes. En nuestro medio, con una prevalencia media o baja de la enfermedad, parece adecuada la realización de gammagrafía ósea en todos o en la gran mayoría de los casos, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, para comprobar la extensión de la misma y la posibilidad de afectación de áreas críticas de riesgo, que de otro modo pudieran pasar desapercibidas, como es la base del cráneo. La utilización de la gammagrafía como monitorización o control del tratamiento es mucho más controvertida y sólo se debe realizar en situaciones clínicas muy concretas, generalmente en casos monostóticos localizados en zonas de riesgo y que cursen con FA normal. Durante el seguimiento evolutivo de los pacientes es poco probable que aparezcan áreas nuevas de afectación pagética. Con estas exploraciones la mayoría de los casos pueden ser diagnosticados de forma inequívoca. En raras ocasiones será necesario recurrir a la biopsia ósea para poder establecer un diagnóstico preciso o para excluir la degeneración sarcomatosa.

Otras pruebas de imagen más sofisticadas (TAC y RM) pueden ser necesarias para comprobar la repercusión de las lesiones óseas sobre los tejidos adyacentes, sobre todo en caso de complicaciones neurológicas compresivas. Curiosamente, algunos pacientes han sido diagnosticados de EOP en el contexto del estudio de una osteoporosis, a raíz de la detec-

Tabla 2: ***Diagnóstico diferencial de la EOP***

- Osteomielitis crónica
- Tumores óseos primarios
- Metástasis óseas
- Mieloma múltiple
- Linfomas con afectación ósea
- Mastocitosis sistémica
- Mielofibrosis
- Otras causas de vértebra en marfil
- Lesiones por radioterapia
- Displasia fibrosa
- Hiperparatiroidismo primario
- Osteodistrofia renal
- Hemangiomas vertebrales
- Toxicidad por vitamina D y flúor
- Déficit de vitamina D
- Osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg)
- Picnodisostosis
- Esclerosis tuberosa de Bourneville
- Hiperostosis cortical generalizada (enfermedad de Von Buchem)
- Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann
- Otras displasias óseas
- Hiperfosfatasemia familiar benigna
- Hepatopatías que cursan con aumento de FA

ción en densitometría ósea de una vértebra con incremento desproporcionado de la DMO con respecto a las demás.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy amplio y hay que establecerlo fundamentalmente con enfermedades cuya traducción radiológica sean lesiones osteolíticas u osteocondensantes (osteomielitis crónica, tumores óseos primarios, metástasis osteoblásticas, linfomas, mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, mielofibrosis, etc...), con otras alteraciones metabólicas óseas (osteoporosis, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario, osteodistrofia renal, intoxicación por vitamina D o flúor), intoxicaciones por metales pesados, hemangiomas vertebrales, osteítis condensante del ilíaco, espondilitis anquilosante, displasias óseas, displasia fibrosa y otras causas de elevación de la FA, entre ellas la hiperfosfatasemia benigna familiar en la cual existe un aumento de FA de origen intestinal (tabla 2).

PRUEBAS SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES

- Analítica general incluyendo hematimetría, estudios bioquímicos, ionograma completo, FA sérica total y sistemático de orina.
- Inmunoglobulinas y proteinograma. Inmunofijación en suero si la sospecha de mieloma fuese alta por las alteraciones del proteinograma.
- Calcemia, PTH y metabolitos de la vitamina D.
- Calciuria de 24 horas.
- PSA en varones, sobre todo si existen dudas con el cáncer de próstata metastásico.
- Gammagrafía ósea completa.
- Radiografías simples de los focos hipercaptantes.

PRUEBAS ORIENTADAS, SEGÚN LOS REQUERIMIENTOS EN CADA CASO

- Hidroxiprolinuria.
- Otros marcadores de turnover óseo, sobre todo en casos monostóticos con FA normal. Los más sensibles y útiles en la EOP son los siguientes: a) Marcadores de formación (FA ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno I -PINP-); b) Marcadores de resorción (telopéptido aminoterminal del procolágeno I -NTx- y alfa-alfa-CTx).
- Ecografía hepática y pancreática, para poder establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades que cursen con elevación de las FA de origen hepatobiliar.
- Gammagrafía ósea cuantificada, en casos monostóticos con FA normal.
- TAC y/o RM, en casos de compresión de estructuras nerviosas o sospecha de sarcoma.
- PET con ^{18}F-fluoruro. Puede medir de forma cuantificada la actividad de la EOP y su respuesta a los bisfosfonatos, incluso en casos monostóticos.
- Biopsia ósea, sólo en casos de duda diagnóstica o para excluir la posibilidad de degeneración maligna.
- Mamografía y otras exploraciones para descartar cáncer de mama.
- Estudio familiar de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, en raros casos de sospecha de hiperfosfatasemia familiar benigna, en la que suelen ser de origen intestinal.

TRATAMIENTO

Generalidades

No todos los pacientes con EOP necesitan tratamiento específico. Muchos son de una edad muy avanzada y presentan pequeñas lesiones óseas, poco activas, localizadas en zonas de bajo de riesgo de complicaciones. En estas circunstancias, muchas veces el tratamiento antirresortivo no es necesario.

En los casos de enfermedad extensa o activa, la remisión bioquímica, al menos temporal, debe ser el objetivo del tratamiento, ya que es posible en la mayoría de los pacientes tratados con risedronato, alendronato, ácido zoledrónico o pamidronato[15].

El tratamiento de primera elección en los pacientes con EOP activa es un bisfosfonato nitrogenado potente, por ejemplo risedronato, administrado por vía oral. Zoledronato es más eficaz aun que el anterior, pero dado que los preparados intravenosos parece que pueden producir con mayor frecuencia osteonecrosis mandibular (si bien es verdad que en la EOP ocurre muy raramente), quizá deberían quedar reservados para los pacientes en los que fallan los bisfosfonatos orales o en aquellos casos considerados graves por su extensión, actividad metabólica o por sus manifestaciones clínicas. De todos modos, la elección del primer fármaco a usar es un punto controvertido ya que no existen datos rigurosos para sentar unas pautas basadas en evidencias científicas claras.

Pamidronato, otro aminobifosfonato muy potente, se ha visto superado en eficacia por zoledronato. Alendronato por vía oral también resulta muy eficaz, pero no está comercializado en España para su

Tabla 3. ***Fármacos utilizados en el tratamiento de la EOP***

Fármaco	Pauta de dosificación/ciclo de tto.	Normalización FA
Alendronato	40 mg/día/oral x 6 meses 5 mg/día/iv x 5 días	63%-80%
Calcitonina	100 U/24-48 horas/sbc o im x 6-18 meses	Excepcional
Clodronato	300 mg/día/iv x 5 días 800 mg/día/oral x 6 meses	50%-60%
Etidronato	400 mg/día/oral x 6 meses	15%-20%
Ibandronato	2 mg/iv/infusión única	45%
Neridronato	100 mg/iv/2 días consecutivos	65%-85%
Olpadronato	200 mg/día/oral x 12 días	87%
Pamidronato	30 mg iv/semanales/ x 6 s. 30 mg + 60+60+60 iv/ 2 s.	70%-85%
Risedronato	30 mg/día/oral x 2 meses	58%-73%
Tiludronato	400 mg/día/oral x 3 meses	38%-75%
Zoledronato	5 mg/iv/dosis única	63%-88%

uso en EOP. Etidronato y tiludronato son menos potentes y se consideran agentes de segunda o tercera línea.

La calcitonina y otros fármacos como clodronato, ibandronato, plicamicina o nitrato de galio, rara vez son empleados en nuestro medio actualmente.

Olpadronato y neridronato tampoco están comercializados en nuestro país.

Fármacos aprobados en España

En España están aprobados actualmente para su uso en la EOP la calcitonina, etidronato, risedronato, tiludronato, pamidronato y zoledronato.

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son la remisión bioquímica del proceso, al restaurar el metabolismo óseo normal, y la mejoría sintomática del dolor. Estos beneficios han sido ampliamente demostrados, en estudios controlados, con todos los fármacos antirresortivos disponibles. Otro objetivo terapéutico potencial es el evitar las complicaciones futuras, en particular las deformidades óseas, la artrosis secundaria, las fracturas y la compresión de estructuras nerviosas.

La eficacia del tratamiento en la prevención de complicaciones no se ha demostrado en estudios a largo plazo adecuadamente diseñados, pero es de sentido común que ocurra si logramos mantener la enfermedad inactiva a largo plazo; mientras estos ensayos no estén disponibles, no podemos privar a nuestros pacientes de tratamientos tan eficaces como son los modernos bisfosfonatos, si encontramos una indicación razonable para hacerlo. El tratamiento también puede ayudar en la preparación para la cirugía ortopédica, disminuyendo la vascularización de las lesiones óseas y por tanto el sangrado intraoperatorio, así como en el control de la hipercalcemia por inmovilización.

Indicaciones terapéuticas

El tratamiento empírico con un potente bisfosfonato nitrogenado está indicado en la EOP en cualquiera de las siguientes situaciones:

1) Pacientes sintomáticos, con enfermedad activa, en los cuales se prevea que dichos síntomas pueden mejorar al reducir el metabolismo óseo: dolor óseo primario, artropatía pagética secundaria, cefalea con afección craneal, hipoacusia, síndrome de robo vascular encefálico, parálisis de pares craneales, platibasia con o sin hidrocefalia, afectación de la órbita ocular, dolor vertebral coincidente con la existencia de vértebras pagéticas en la misma localización, complicaciones neurológicas como la radiculopatía, la compresión medular de origen pagético o el síndrome del robo sanguíneo a nivel medular.

2) Toda enfermedad activa desde el punto de vista bioquímico, es decir con niveles de marcado-

res de metabolismo óseo elevados. Algunos autores recomiendan tratar cuando dichos niveles están elevados un 25%-50% por encima del límite superior de la normalidad, aun en sujetos asintomáticos, pero este requisito, como cualquier otro que se elija, es arbitrario. Algunos ensayos clínicos exigen para iniciar un tratamiento la elevación de las FA al doble de lo normal, pero esto no sería necesario en la práctica clínica ya que privaríamos a algunos pacientes de un tratamiento eficaz. La actividad aumentada de la enfermedad medida por gammagrafía ósea cuantificada o por PET también puede apoyar en la toma de decisión terapéutica, en casos muy concretos, sobre todo en los monostóticos con FA normal o poco elevada.

3) La existencia de deformidades óseas, artropatía pagética secundaria, lesiones líticas en huesos de carga, fisuras corticales y fracturas patológicas. No existen en la actualidad datos sólidos de que el tratamiento antirresortivo resulte eficaz en estos casos, pero tampoco existen datos en contra. En general, la mayoría de los pacientes con estas manifestaciones reciben tratamiento específico, con la idea de frenar la evolución clínica del proceso.

4) Pacientes, sintomáticos o asintomáticos, con enfermedad activa localizada en áreas susceptibles de progresión local y complicaciones tardías (bóveda craneal, base del cráneo, cara, mandíbula, vértebras, huesos largos y zonas óseas periarticulares). La mayoría de los autores preconizan la realización sistemática de una gammagrafía ósea en el momento del diagnóstico para la detección de la EOP en todas las áreas esqueléticas de riesgo y así poder iniciar un tratamiento precoz que evite las complicaciones locales de la enfermedad.

5) Cirugía programada sobre hueso pagético activo, con la finalidad de reducir el flujo sanguíneo de un hueso altamente vascularizado y, por tanto, reducir el sangrado local intraoperatorio. Esta indicación, aunque se acepta como general por la mayoría de los expertos, también ha sido puesta en entredicho por algunos autores, al no contarse con datos científicos sólidos e inequívocos. Se debe tratar con un potente bisfosfonato nitrogenado al menos 6 a 12 semanas antes del acto quirúrgico.

6) Hipercalcemia por inmovilización, sobre todo en formas de presentación poliostótica. Es adecuado tratar de forma preventiva en cualquier circunstancia que conlleve inmovilización prolongada para evitar la hipercalcemia.

7) Insuficiencia cardíaca de alto flujo. Es una complicación rara de observar, pero si ocurre, el tratamiento antirresortivo constituiría un punto más a añadir en el tratamiento de la misma.

Tratamiento farmacológico (tabla 3)

A) Bisfosfonatos

A. 1. Bisfosfonatos orales

Risedronato

El risedronato (Actonel® comp 30 mg) es un bisfosfonato del grupo piridinilo que integra un grupo de nitrógeno en su estructura cíclica. Tiene una potencia 1.000 veces superior al etidronato y clodronato. Está aprobado en nuestro país para el tratamiento de la EOP, en dosis de 30 mg/día, administrado durante dos meses, aunque existen estudios en los que cada ciclo ha comprendido 3 meses de tratamiento. Es el fármaco más empleado en nuestro medio debido a su alta eficacia, administración oral e indicación aceptada en el tratamiento de la EOP.

Se dispone de varios ensayos clínicos[16-25] en los que se ha demostrado su eficacia mejorando de forma significativa el dolor de origen pagético, las lesiones radiológicas, la densidad mineral ósea y, sobre todo, los marcadores de remodelado óseo.

Produce un descenso de la FA entre el 70% y el 80% del valor inicial y una normalización de la misma entre el 55% y el 70% de los pacientes. El descenso máximo de FA se observa entre los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento y su eficacia puede durar más de 18 meses. Si aparece una recidiva, se puede repetir un nuevo ciclo de tratamiento.

Se ha mostrado más eficaz que etidronato y con remisiones más prolongadas[21]. En un ensayo clínico ha mostrado igual eficacia que tiludronato sobre marcadores bioquímicos y la actividad gammagráfica cuantificada[22]. En pacientes con resistencia a clodronato, risedronato se ha mostrado igual de eficaz que pamidronato y con menos efectos secundarios[23]. Asimismo, resulta eficaz en casos resistentes a calcitonina y pamidronato, Por último, en dos estudios comparativos se mostró menos eficaz que zoledronato[24,25]. En las biopsias de cresta ilíaca que se han realizado no se han observado signos de osteomalacia. Su tolerancia es muy buena, produciendo alteraciones gastrointestinales menores sólo en el 10% de los pacientes. Han sido descritos de forma aislada hipocalcemia e hipofosfatemia transitorias al inicio del tratamiento, así como algunos casos de iritis.

Alendronato

Tiene una potencia 1.000 veces superior al etidronato. Fue aprobado por la FDA en USA, en 1.995, para el tratamiento de la EOP, pero no ha sido aprobado en España con esta indicación. Se emplea en dosis de 40 mg/día/vía oral, durante 6 meses. Produce normalización de la FA y otros marcadores bioquímicos en el 65%-75% de los pacientes o una

reducción mayor del 60% del nivel inicial, hasta en el 85% de los casos[26-34]. Este tratamiento se ha mostrado más eficaz que etidronato[29] y similar a pamidronato intravenoso[34] en estudios comparativos. Asimismo, se ha mostrado muy eficaz en casos de resistencia a pamidronato[33,34]. Incluso se ha observado la mejoría de las lesiones líticas radiológicas[30]. En varios estudios ha mostrado también su eficacia en administración intravenosa, en dosis de 5 mg/día, durante 5 días consecutivos[26-28]. Los estudios histomorfométricos demuestran la formación de un hueso laminar y la ausencia de alteraciones de la mineralización ósea. Aunque en general es bien tolerado, deben observarse escrupulosamente las conocidas recomendaciones del modo de administración, para minimizar los posibles efectos secundarios esofágicos, que ocasionalmente pueden llegar a ser graves.

Tiludronato
El tiludronato (Skelid® comp 200 mg) es un bisfosfonato de primera generación, no nitrogenado, que incluye en su molécula un grupo sulfidrilo. Su potencia es 3 a 10 veces superior a la del etidronato. Se emplea en la EOP en dosis de 400 mg/día (toma única), durante 3 meses[35-39]. Es más eficaz que etidronato[37] y ligeramente inferior o igual que risedronato[22]. Normaliza las FA en el 39%-65% de los pacientes y las disminuye al 50% de los niveles basales en el 75%. El 18% de los casos no responden al tratamiento. La respuesta terapéutica puede durar hasta 18 meses. Si es necesario puede repetirse un nuevo ciclo de tratamiento, pero no antes de los 6 meses de haber acabado el primero. Puede producir, como otros difosfonatos, una ligera diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, pero la esofagitis grave es rara. Tampoco se han descrito alteraciones de la mineralización ósea.

Etidronato
El etidronato (Difosfen® comp de 200 mg; Osteum® comp 200 mg), fue el primer bisfosfonato comercializado para el tratamiento de la EOP y el único tratamiento disponible, junto con la calcitonina, a lo largo de dos décadas. Hoy, su eficacia y tolerabilidad ha sido superada por los bisfosfonatos más potentes, por lo que su uso ha quedado relegado a un segundo plano. Se empleó en dosis de 5 mg/kg/día (dosis media de 400 mg/día), por vía oral, administrado en un período de ayuno entre dos comidas y en ciclos de 6 meses de duración. Con esta pauta, tanto el dolor como los parámetros bioquímicos mejoran, disminuyendo el turnover óseo en un 50%. En dosis mayores o en períodos de tratamiento más prolongados puede producir osteomalacia. Por este motivo está contraindicado en caso de lesiones líticas importantes localizadas en los huesos de carga de los miembros inferiores o en los que presentan fisuras corticales. Tras varios meses de haber finalizado el tratamiento se observaba una reactivación de la enfermedad y, en ocasiones, aparecía una resistencia al fármaco en ciclos de tratamiento sucesivos. Dicha resistencia no implica una "resistencia de clase" a otro tipo de bisfosfonatos.

Olpadronato
No está comercializado en nuestro país. Tienen una potencia similar a alendronato y 5 a 10 veces superior a pamidronato. En una pauta de administración de 200 mg/día, por vía oral, durante 12 días, normaliza las FA en el 87% de los pacientes con EOP, manteniéndose la remisión a los 12 meses en el 60% de los casos[40].

A. 2. Bisfosfonatos intravenosos
Zoledronato
El zoledronato (Aclasta®) es un bisfosfonato de tercera generación, con una potencia 120 veces superior a pamidronato. Datos recientes indican que el ácido zoledrónico, en una única infusión de 5 mg durante 15 minutos, normaliza la fosfatasa alcalina sérica en el 93% de los pacientes e induce una remisión prolongada a los 12 meses (80%) y a los 15 meses (65%). Es el bisfosfonato más efectivo disponible hasta la fecha junto con neridronato ya que ambos, en infusión única, inducen la remisión en el 90% de los pacientes con enfermedad de Paget que no respondieron a pamidronato intravenoso[41]. Zoledronato también ha sido comparado con risedronato (30 mg/día/vía oral, durante 60 días); la eficacia de zoledronato fue mayor, más rápida y más prolongada que la de risedronato[42,43].

Pamidronato
El pamidronato (Aredia®), también conocido como APD, tiene una potencia 4-20 veces superior a la del etidronato. Se administra por vía intravenosa, diluido en 250 ml de suero salino al 0,9% o glucosado al 5% a pasar en 2 a 4 horas. No se recomienda una velocidad de infusión superior a 15 mg/hora. Se puede emplear en dos pautas diferentes: a) Seis perfusiones de 30 mg cada una, a intervalos semanales (dosis total 180 mg); b) Cuatro perfusiones, la primera de 30 mg y las tres restantes de 60 mg, a intervalos bisemanales (dosis total 210 mg). Está contraindicado en la insuficiencia renal grave y en la enterocolitis grave.

Disminuye el metabolismo óseo mejorando el dolor de origen pagético en la mayoría de los pacientes y normaliza la FA en el 70%-80% de ellos[44, 47]. La remisión se puede mantener durante meses o incluso años. Cuando ocurre una recaída se puede administrar un nuevo ciclo de tratamiento. Así, en un estudio permanecían en remisión el 50% de los pacientes a los dos años y el 25% a los cuatro años del tratamiento.

En algunos casos se ha observado una resistencia parcial después de dos o más ciclos de tratamiento; ello no implica falta de respuesta a otro tipo de bisfosfonato.

Clodronato

Es un bisfosfonato de primera generación con una potencia 10 veces superior al etidronato. Su indicación principal es la hipercalcemia tumoral; en nuestro país no cuenta con indicación para la EOP. Las dosis utilizadas en los diferentes ensayos clínicos oscilan entre 400 y 2400 mg/día; la dosis óptima por vía oral es de 800 mg/día durante 6 meses. Su eficacia es parecida a la del etidronato, aunque la remisión puede ser más prolongada. También se ha mostrado muy eficaz en perfusión intravenosa de 300 mg/día, durante 5 días o con la pauta más cómoda de 1.500 mg en dosis única intravenosa.

Neridronato

No está comercializado en nuestro país. Los escasos estudios existentes se han realizado en Italia. En dosis de 100 mg, i.v., dos días consecutivos induce la remisión bioquímica completa en el 65% de los pacientes y ésta puede mantenerse a lo largo de 12 meses[48,49]. También se ha mostrado muy eficaz en casos de resistencia a pamidronato, respondiendo adecuadamente el 90% de ellos.

Ibandronato

El ibandronato (Bonviva®), no está aprobado en nuestro país para su uso en la EOP. Es un bisfosfonato de tercera generación de potencia similar o superior a risedronato. En dosis de 2 mg intravenosos, en forma de bolo, administrado en 3 minutos, normaliza la FA en el 45% de los pacientes. La recidiva suele producirse a los 12 meses[50,51].

A. 3. Generalidades sobre los bisfosfonatos

Mecanismo de acción

Los bisfosfonatos se unen al mineral óseo a través de la cadena principal P-C-P, luego se desprenden del hueso y son absorbidos por los osteoclastos durante el proceso de remodelado óseo. Una vez en su interior, los bisfofonatos inhiben a la farnesil pirofosfato sintetasa, una enzima clave en la ruta del mevalonato y responsable de la síntesis de colesterol y de dos lípidos,-el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranil pirofosfato (GGPP)- compuestos necesarios para la actividad y supervivencia del osteoclasto. Estos lípidos están involucrados en la prenilación de proteínas con actividad GTPasa de bajo peso molecular implicadas en la transducción de señales, como las proteínas Ras, Rho y Rac. Éstas son responsables de la activación de diversos procesos esenciales para la formación, la función y la supervivencia de las células osteoclásticas, incluida la organización del citoesqueleto (reducción de la movilidad del osteoclasto), el transporte intracelular de vesículas, el tráfico de membrana, la formación de la zona de sellado y del borde en cepillo, así como la apoptosis del osteoclasto.

Por otra parte, los bisfosfonatos pueden modular la ruta de señalización establecida entre los osteoblastos y los osteoclastos, que tiene un protagonismo importante en la resorción ósea.

Efectos secundarios
de los bisfosfonatos de administración oral

Los bisfosfonatos orales suelen ser bien tolerados si se ingieren contemplando las normas de administración establecidas, es decir en ayunas, con abundante agua y permaneciendo al menos 45 minutos en posición erguida, preferentemente en bipedestación. Pueden ocasionar trastornos digestivos leves tales como dispepsia, pirosis, epigastralgia, náuseas, vómitos o diarrea. La incidencia de esofagitis grave y ulceración esofágica es baja, pero su aparición es posible. Por eso se han de evitar estos fármacos en pacientes con trastornos esofágicos importantes (esofagitis por reflujo, esófago de Barret, esófago de esclerodermia, acalasia y quizá en los pacientes intervenidos de cirugía antirreflujo). Se han comunicado algunos casos de iritis y de hipocalcemia transitoria, por tanto se deben administrar siempre suplementos de calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos deben ser evitados en caso de insuficiencia renal con filtrado glomerular inferior a 35 ml/ minuto/ 1,73 m^2 de superficie corporal.

Efectos secundarios de los bisfosfonatos intravenosos

Todos los bisfosfonatos intravenosos pueden originar hipocalcemia transitoria y aumento secundario de la PTH y de la 1,25-dihidroxivitamina D, generalmente asintomáticos. Por ello, siempre se recomiendan suplementos de calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 U/día). Ocasionalmente, ha sido

descrito algún caso de síndrome del "hueso hambriento" que ha cursado con hipocalcemia profunda (de hasta 5,4 mg/dl) y sintomática que ha precisado tratamiento con gluconato calcio intravenoso durante varios días. Se ha sugerido que esta hipocalcemia grave se debe a la inhibición brusca de la resorción ósea por la acción de un potente bisfosfonato, mientras la formación ósea intensa continúa durante un tiempo. Quizá en estos casos sea necesario utilizar bisfosfonatos menos potentes o dosis más bajas del fármaco.

Linfopenia, hipertermia transitoria, artromialgias y síndrome seudogripal pueden aparecer en el 15% de los pacientes, sobre todo al día siguiente de la primera infusión. La irritación venosa e incluso la tromboflebitis en el lugar de la inyección pueden aparecer con relativa frecuencia (menos del 10% de los casos) en los pacientes tratados con pamidronato. El rash cutáneo, el prurito, reacciones anafilácticas, la agitación, confusión, letargia, alucinaciones visuales, convulsiones, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipernatremia, insuficiencia renal, escleritis, uveítis, inflamación orbitaria, hipotensión, hipertensión, agravamiento de una insuficiencia cardíaca preexistente, glomerulonefritis, necrosis del hueso maxilar y las discrasias sanguíneas son mucho más raras.

Osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos

La osteonecrosis mandibular por bisfosfonatos se observa mayormente en pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas que están siendo tratados con bisfosfonatos intravenosos, sobre todo zoledronato y pamidronato, pero también ocurre raramente con la administración oral en el tratamiento de la EOP y de la osteoporosis. El uso concomitante de estrógenos, corticoides, citostáticos, radioterapia, higiene oral deficiente, enfermedades periodontales, manipulaciones, extracciones y cirugía dentaria durante el tratamiento parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de esta temible complicación.

Afecta al hueso maxilar en el 37% de los casos, a la mandíbula en el 50% y a ambos en el 13%.

En la osteoporosis y EPO, donde las dosis empleadas son mucho menores, la prevalencia es mucho menor (< 1/60.000 ó 0,7 casos/100.000 personas-año de exposición)[52-54]. El tratamiento puede ser conservador con suspensión obligada de los bisfosfonatos durante al menos 6 meses o de forma definitiva, irrigación local y cobertura antibiótica prolongada para prevenir el desarrollo de osteomielitis; en muchas ocasiones se requiere tratamiento quirúrgico[55], aunque el beneficio de sus resultados no está demostrado de forma irrefutable. La necesidad de reintervenciones se da hasta en el 25% de los casos. Algunos pacientes también han sido tratados con oxígeno hiperbárico. Es muy aconsejable extremar la higiene y salud oral, previamente y durante la administración de bisfosfonatos intravenosos, así como evitar las manipulaciones, cirugía y extracciones dentales mientras se está bajo este tratamiento y al menos hasta pasados 6 meses. Estas medidas quizá puedan disminuir la incidencia de osteonecrosis mandibular, pero tampoco se ha demostrado de forma concluyente que lo hagan.

Resistencia a los bisfosfonatos

Existen dos tipos de resistencia al tratamiento con bisfosfonatos. Se denomina resistencia primaria a la falta de eficacia de un determinado fármaco desde el inicio del tratamiento y resistencia adquirida (taquifilaxia) a la pérdida de eficacia con nuevos ciclos de tratamiento, tras un tiempo variable durante el cual dicho fármaco resultó eficaz. Ambas situaciones se observan con relativa frecuencia en al EOP.

La resistencia adquirida a etidronato, tiludronato, clodronato y pamidronato ha sido observada en muchos pacientes con EOP. Ello origina una menor eficacia en la reducción del turnover óseo y unos períodos de remisión más cortos, con ciclos de tratamiento sucesivos, pero la sustitución por otro bisfosfonato diferente provee en general una respuesta mayor, que viene a solucionar el problema de pérdida de eficacia.

En un estudio en el cual 100 pacientes con EOP fueron tratados inicialmente con ciclos repetidos de pamidronato cada 3 meses, hasta conseguir la remisión bioquímica o hasta administrar una dosis acumulada de 1 gramo, 84 pacientes alcanzaron la remisión bioquímica completa y 16 tuvieron resistencia primaria a dicho tratamiento. De los 16 casos resistentes, uno falleció de una causa no relacionada y los otros 15 fueron tratados en segunda intención con alendronato. En dos de ellos alendronato fue cambiado a otro bisfosfonato debido a efectos secundarios gastrointestinales. De los restantes 13 pacientes, 9 (69%) consiguieron la remisión bioquímica completa. En otros 4, tanto pamidronato como alendronato resultaron ineficaces (1 paciente respondió a tiludronato, otro fue resistente a este fármaco, clodronato fue ineficaz en otro paciente y el último rehusó utilizar cualquier otro tratamiento). En total, el 73%

de los pacientes con resistencia primaria a pamidronato, respondieron adecuadamente a otros bisfosfonatos. Así pues, parece que la resistencia primaria es un problema específico e individual para un determinado fármaco, más que una resistencia "de clase" a los bisfosfonatos en general. No se conoce bien si existe resistencia a otros bifosfonatos en el tratamiento de la EOP, pero es de suponer que ocurra con todos ellos[56]. En otro estudio los pacientes resistentes a pamidronato respondieron casi en su totalidad a zoledronato o neridronato, con igual eficacia entre ambos fármacos[41]. Risedronato y alendronato también se han mostrado eficaces en casos resistentes a pamidronato. De este modo, el cambio de tratamiento a otro bisfosfonato generalmente soluciona el problema de resistencia.

B) Calcitonina

Es el primer antirresortivo que se usó para el tratamiento de la EOP hace ya 30 años[57]. Hoy ocupa un papel secundario con respecto a los bisfosfonatos en el tratamiento de esta enfermedad, debido a su menor eficacia y a una posología más incómoda. Se utiliza casi exclusivamente en los raros pacientes que muestran intolerancia a múltiples bisfosfonatos o cuando éstos estén contraindicados. Su pauta de administración es de 100 U al día o tres días a la semana, por vía subcutánea o intramuscular, durante 6 a 18 meses. La vía nasal no está bien estudiada[58] en la EOP, pero podría utilizarse en dosis diarias de 200 U. Resulta eficaz para el alivio del dolor y reduce las FA y otros marcadores de remodelado óseo en torno al 50% de los valores iniciales, sin embargo la remisión bioquímica completa es excepcional[57]. A los pocos meses de su suspensión la enfermedad tiende a reactivarse. Con el uso prolongado pierde progresivamente eficacia, bien por la presencia de anticuerpos neutralizantes contra la calcitonina de salmón o por la autoselección de osteoclastos sin receptores para la misma. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, rubefacción facial, cefalea y reacciones en el punto de inyección. Las reacciones de hipersensibilidad son más raras.

C) Otros tratamientos

Nitrato de Galio y plicamicina (mitramicina), se utilizaron antaño en casos graves de EOP, pero han dejado de emplearse en la actualidad debido a la mayor tolerabilidad y eficacia de los modernos bisfosfonatos.

D) Tratamiento de las complicaciones

D.1. Ortopédicas

La artropatía pagética, generalmente localizada en rodilla y cadera, aunque también puede afectar otras articulaciones como muñeca, tobillo y hombro, se debe tratar de forma sintomática, como cualquier otro tipo de artrosis secundaria, asociando, además, tratamiento específico con un bisfosfonato. En casos que no responden al tratamiento conservador y presentan sintomatología e incapacidad funcional muy acusadas, se debe plantear la sustitución protésica articular[59, 63]. Para ello, se recomienda el tratamiento previo con bisfosfonatos potentes durante varios meses antes, para que la EOP esté inactiva en el momento de la intervención quirúrgica y así el sangrado intraoperatorio sea menor. Este sangrado suele oscilar entre 500 y 1000 ml, pero puede llegar hasta los 2.000 ml. Los resultados de la prótesis de cadera y rodilla son buenos a los 5 y 10 años de la intervención, pero el aflojamiento del vástago femoral, las calcificaciones periprotésicas[64] y la mortalidad cardiovascular postoperatoria parecen más elevados de lo esperado.

Las fisuras corticales transversales, generalmente localizadas en la cara convexa de la deformidad del fémur y tibia, pueden ser asintomáticas o dolorosas, y pueden progresar a una fractura completa. No hay datos seguros de que el tratamiento antirresortivo influya positivamente en su evolución natural, pero es de sentido común que el frenado contínuo del turnover óseo aumentado influirá positivamente en la evolución de las deformidades óseas y por tanto en sus complicaciones (fisuras y fracturas). El tratamiento suele ser conservador, excepto en algunos casos de fisuras en el cuello del fémur, en los cuales, de forma individualizada, el cirujano ortopédico podría decidir algún tipo de cirugía preventiva tratando de evitar la fractura completa del cuello femoral. En ocasiones, se realizan osteotomías múltiples de enderezamiento de tibia[65,66], fémur o radio, seguidas de un enclavijado intramedular permanente u otro tipo de osteosíntesis, para corregir graves deformidades óseas y evitar así la fractura completa. En cualquier caso, son intervenciones con alto riesgo de complicaciones en las que un cirujano ortopédico avezado debe meditar de forma exhaustiva la indicación y el procedimiento quirúrgico.

Las fracturas completas diafisarias de los huesos largos requieren siempre tratamiento quirúrgico con osteosíntesis, a pesar de lo cual, con frecuencia, presentan problemas de consolidación del callo de fractura.

Las fracturas completas del cuello de fémur suelen tratarse mediante sustitución protésica.

Se han descrito casos de osteolisis rápidamente progresiva tras cirugía de sustitución protésica de cadera[67]. Esta situación clínica alarmante debe ser distinguida de los procesos infecciosos y neoplásicos, precisándose en ocasiones de la biopsia ósea.

En algunos casos de fractura vertebral con integridad del muro posterior se ha realizado con éxito la vertebroplastia e incluso se han realizado con éxito una combinación de vertebroplastia y descompresión quirúrgica en el mismo acto operatorio.

El tratamiento del sarcoma óseo con radioterapia, quimioterapia y cirugía, habitualmente proporciona escasos resultados, dado el mal pronóstico de este tipo de tumores.

D.2. Afección maxilofacial y bucodentaria

La afectación de los huesos maxilar y mandíbular origina importantes problemas de maloclusión y de pérdida de las piezas dentarias. La solución concreta de cada caso deberá ser estudiada minuciosamente por el odontólogo y el cirujano maxilofacial; en cualquier caso, puede ser difícil en muchos pacientes[68]. La deformidad ósea progresiva dificulta la adaptación de las prótesis dentarias y de los implantes, que en general, no son aconsejables en estos pacientes. Al realizarse una extracción dentaria puede ocurrir la ruptura del tejido del hueso alveolar adyacente a la raíz del diente, que quedará adherido en dicha raíz[69]. También puede observarse obliteración parcial de la pulpa dentaria[70]. A pesar de ello, estas extracciones no suelen originar complicaciones importantes. Raramente pueden aparecer en el hueso maxilar osteomielitis o sarcoma óseo. También son relativamente raras las deformidades faciales graves y el prognatismo mandibular severo.

D.3. Complicaciones neurológicas (craneales y vertebrales)

Toda EOP que afecte la bóveda craneal, la base del cráneo, la cara, la mandíbula o las vértebras debe ser tratada de forma intensa con antirresortivos para tratar de evitar las complicaciones neurológicas sobre todo las de tipo compresivo. El síndrome del robo del flujo cerebral, las compresiones radiculares y la estenosis del canal vertebral no progresiva pueden mejorar con tratamiento médico intensivo. En estos casos se debe realizar una monitorización clínica exhaustiva de las manifestaciones neurológicas por si fuese necesaria la intervención quirúrgica[71]. La hidrocefalia y la compresión medular grave requieren tratamiento quirúrgico descompresivo. El tratamiento quirúrgico también debe ser considerado en primera instancia cuando la progresión neurológica sea secundaria a fracturas patológicas, dislocaciones vertebrales, hematoma epidural espontáneo, siringomielia, platibasia o degeneración sarcomatosa[71]. En todos estos casos el tratamiento farmacológico también es obligado. En la mayoría de los pacientes con afección raquídea pagética, también coexisten alteraciones artrósicas primarias o secundarias que precisarán tratamiento sintomático adicional.

El exoftalmos y la hipoacusia, generalmente de tipo mixto (neurosensorial y de conducción) es improbable que mejoren con tratamiento antirresortivo. No obstante, la hipoacusia puede enlentecerse o incluso detenerse en su evolución, como se ha demostrado en un estudio con calcitonina[72]. También se ha comunicado un caso en que la hipoacusia revirtió con pamidronato[73]. Por lo tanto, parece lógico tratar de forma intensa a los pacientes que muestren hipoacusia inicial, asociada a lesión del hueso temporal, para intentar frenar la pérdida de audición progresiva. Sin embargo, un estudio que incluyó 25 pacientes tratados con pamidronato o tiludronato no mostró eficacia sobre los síntomas auditivos[74]. Por otra parte se ha descrito un caso de ototoxicidad por pamidronato que cursó con hipoacusia, tinnitus y vértigo[75], hecho que se ha de conocer para poderlo distinguir de la afectación pagética del órgano auditivo.

La estapedectomía[76] se ha empleado rara vez cuando existe hipoacusia de conducción por anquilosis estapedio-vestibular. La implantación coclear[77] también se ha llevado a cabo con éxito en un caso EOP.

D.4. Complicaciones cardiovasculares

La insuficiencia cardíaca, generalmente de predominio derecho y de alto gasto, se tratará, como otros cuadros de insuficiencia cardíaca, con digitálicos y diuréticos. El tratamiento antirresortivo de fondo también resultará útil de forma indirecta al mejorar el metabolismo óseo y, por tanto, la alta vascularización de las lesiones pagéticas. Si se presenta estenosis aórtica significativa, bloqueos cardíacos de alto grado, calcificaciones septales con repercusión funcional, cardiomegalia o hipertrofia ventricular izquierda será aconsejable contar con el apoyo de un cardiólogo para planificar el tratamiento[78, 80]. Los pacientes con cardiopatías subyacentes y EOP extensa son los más susceptibles de sufrir complicaciones cardíacas, por tanto, deben ser controlados exhaustivamente desde el punto de vista cardiológico.

D.5. Problemas metabólicos

Se debe estar atento al posible desarrollo de hipercalcemia ya que el hiperparatiroidismo primario (HPP) se asocia en el 2%-4% de los pacientes con EOP; esta concurrencia parece sólo una asociación fortuita de dos enfermedades relativamente frecuentes. La hipercalcemia por inmovilización es mucho menos frecuente. De 180 pacientes con EOP, 21 sufrían hipercalcemia, 19 debida a HPP y ningún caso secundario a inmovilización[81]. En casos de HPP habrá que valorar la realización paratiroidectomía por parte de un cirujano experto.

También hemos de tener en cuenta los posibles efectos secundarios metabólicos de los bisfosfonatos en administración intravenosa (hipocalcemia sintomática, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipernatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia e insuficiencia renal), para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

1) Los objetivos del tratamiento son la remisión bioquímica del proceso al restaurar el metabolismo óseo normal, la mejoría sintomática del dolor, el evitar las complicaciones futuras, en particular las deformidades óseas, la artrosis secundaria, fracturas y la compresión de estructuras nerviosas. También puede ayudar en la preparación para la cirugía ortopédica, disminuyendo la vascularización de las lesiones óseas y por tanto el sangrado intraoperatorio, así como en el control de la hipercalcemia por inmovilización.

2) La EOP activa desde el punto de vista bioquímico, las formas clínicas sintomáticas o las formas localizadas en zona óseas de riesgo deben ser tratadas farmacológicamente, con una intensidad adecuada a las características clínicas de cada caso.

3) Los fármacos aprobados en España con indicación específica en la EOP son la calcitonina, etidronato, risedronato, tiludronato, pamidronato y zoledronato. Por tanto, serán los que se utilicen habitualmente. Todos los demás, deberán ser empleados sólo en caso de fracaso terapéutico de éstos y contando con la adecuada tramitación como tratamiento compasivo.

4) En la EOP moderada, sin signos de gravedad, parece razonable iniciar el tratamiento por vía oral. De estos, risedronato y tiludronato son los más eficaces. Alendronato no está aprobado en España para el tratamiento de la EOP y etidronato es menos eficaz. La calcitonina también se ha visto superada en eficacia por los modernos bisfosfonatos.

5) En casos graves, podría elegirse un bisfosfonato de administración intravenosa, preferentemente zoledronato. En nuestro país están aprobados para este uso zoledronato y pamidronato. Aunque no existen estudios comparativos de eficacia, el primero parece ser superior al segundo y, además, resulta muy eficaz en los casos resistentes al tratamiento con pamidronato. Neridronato también es muy potente y eficaz, pero no está comercializado en nuestro país. Clodronato es menos eficaz y no está aprobado en España para su uso en EOP. Alendronato por vía intravenosa tampoco está comercializado ni aprobado en España.

6) Ante la sospecha de complicaciones neurológicas compresivas se ha de iniciar tratamiento antirresortivo intenso a la mayor brevedad posible, pero sin privar al paciente de la posibilidad de ser valorado por un neurólogo y/ o neurocirujano experto, que en conjunta decisión con el reumatólogo podrán sentar las bases de una indicación quirúrgica precisa.

7) Cuando se prevea sin urgencia la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos intravenosos, debería anticipadamente valorarse el estado de salud oral del paciente por parte de un odontólogo. Si el estado clínico de la EOP lo permitiese, la administración del bisfosfonato debería ser pospuesta hasta haber realizado los tratamientos orales precisos. De este modo, al evitar la cirugía, manipulaciones y extracciones dentarias durante el tratamiento con bisfosfonatos, estaremos evitando uno de los factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de la osteonecrosis mandibular.

8) Ante complicaciones ortopédicas importantes (fracturas, requerimiento de sustitución protésica, osteosarcoma, etc...), además del tratamiento farmacológico de la enfermedad, será preceptiva la colaboración de un cirujano ortopédico, a ser posible, experto en cirugía de la EOP, ya que las lesiones óseas pagéticas tienen comportamientos clínicos de respuesta a la cirugía diferentes al hueso sano.

MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El marcador de referencia para monitorizar la actividad de la enfermedad en la mayoría de los casos es la FA. En casos monostóticos o con escasa actividad (FA normal o ligeramente elevada) pueden ser útiles otros marcadores de remodelado óseo (ver laboratorio), la gammagrafía ósea cuantificada o el PET. Los límites de los niveles de FA que se detallan a continuación son arbitrarios y pueden variar de unos autores a otros, pero están entre los más aceptados.

Criterios de actividad:
Aumento de FA de un 25%-50% por encima del límite superior de normalidad.

Criterios de remisión completa:
Normalización de la FA con el tratamiento.

Criterios de respuesta parcial al tratamiento:
– Respuesta adecuada: Reducción del 75% de la FA.
– Respuesta moderada: Reducción entre el 50% y el 75% de la FA.
– Respuesta inadecuada: Reducción de menos del 50%.

Criterios de recaída:
A) Si se normalizó la FA con tratamiento, en la recaída aumenta de nuevo la FA por encima de los valores de normalidad.
B) Si con el tratamiento se redujo la FA sin llegar a normalizarse, se considera recaída el aumento de un 25% de ésta con respecto al nadir de respuesta.

PRONÓSTICO

Debido a sus manifestaciones clínicas y complicaciones, sobre todo de tipo ortopédico y neurológico, la EOP tiene una alta morbilidad. Al incidir en personas de edad avanzada la comorbilidad también es importante. La calidad de vida está disminuida con respecto a personas de la misma edad que no sufren la EOP.

La eficacia de los tratamientos antirresortivos cada día es mayor y ello sin duda mejorará el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

La cirugía de las complicaciones ortopédicas y neurológicas es más difícil y con mayor posibilidad de complicaciones que en personas sin EOP, debido a las características patológicas del hueso pagético (hipervascularización y reblandecimiento).

El sarcoma, que ocurre en menos del 1% de los pacientes, es de muy mal pronóstico, con una supervivencia media a los 5 años del 10%, aunque se han descrito supervivencias que varían entre 1 mes y 20 años[82]. Cuando afecta al raquis la supervivencia media es de 4 meses[83]. El pronóstico del sarcoma no parece haber mejorado en las últimas décadas[84].

En áreas donde tradicionalmente ha habido una alta prevalencia de EOP, en las últimas décadas ha disminuido de forma significativa su incidencia, gravedad y en extensión esquelética. Asimismo, parece que la edad de presentación ha aumentado[85].

BIBLIOGRAFÍA

1. Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management).
2. Antonio Torrijos Eslava. Enfermedad ósea de Paget. Revisión actualizada de aspectos fundamentales. Aventis Pharma. 2001. Editorial MEDEA.
3. Javier del Pino Montes y M. Rodríguez Pérez. Epidemiología de la enfermedad de Paget: Consideraciones actuales. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 3-12.
4. Javier del Pino Montes. La enfermedad de Paget: la historia interminable. Reumatol Clin. 2007; 3 Supl 1: 13-17.
5. Antonio Torrijos Eslava. Tratamiento de la enfermedad de Paget. Reumatol Clin. 2007; 3 Supl 1: 18-22.
6. Antonio Morales Piga. Factores implicados en la etiopatogenia. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 13-22.
7. Manzarbeitia Arambarri F, Díaz Curiel M. Hallazgos histopatológicos en la enfermedad ósea de Paget. En: Núria Guañabens Gay. Enfermedad ósea de Paget. Novartis Farmacéutica, S.A. 2006. Editorial SCM (Scientific Communication Management). Páginas 23-31.
8. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, Mathieu, L, Chapuy MC, Delmas P, Alexandre C, Charhon S. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. Clin Orthop 1987;217:37-44.
9. Altman RD, Collins B. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 1980;23:1121-7.
10. Fereydoon R, Mann D, Kula RW. Surgical management of hydrocephalic dementia in Paget's disease of bone: the 6-year outcome of ventriculo-peritoneal shunting. Clin Neurol Neurosurg. 2005; 107(4): 325-28.
11. Harrington KD. Surgical management of neoplastic complications of Paget's disease. J Bone Miner Res. 1999; 14 Suppl 2:45-8.
12. Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, Lyles KW. Paget's disease of bone and quality of life. J Bone Miner Res 1996; 11(12):1897-904.
13. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH, the PRISM Trial Group. Clinical Determinants of Quality of Life in Paget's Disease of Bone. Calcif Tissue Int 2007; 80:1-9.
14. Rotés-Sala D, Monfort J, Solano A, Miralles E, Vila J, Carbonell J. The clover and heart signs in vertebral scintigraphic images are highly specific of Paget's

disease of bone. Bone. 2004; 34(4): 605-8.
15. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. J Bone Miner Res. 2006;21 Suppl 2:P94-8.
16. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. J Bone Miner Res. 1998;13(6):1032-8.
17. Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(6):1906-10.
18. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. Bone. 1998;22(1):51-5.
19. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnston CC Jr, Reginster J, Ryan WG, Johnson TD, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study. Calcif Tissue Int. 1999;64(2):93-9.
20. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. Am J Med. 1999;106(5):513-20.
21. Brown JP, Chines AA, Myers WR, Eusebio RA, Ritter-Hrncirik C, Hayes CW. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. Bone. 2000;26(3):263-7.
22. Peris P, Alvarez L, Vidal S, Martínez MA, Monegal A, Guañabens N. Treatment with tiludronate has a similar effect to risedronate on Paget's disease activity assessed by bone markers and bone scintigraphy. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(2):206-10.
23. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Nunziata V. Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. Calcif Tissue Int. 2004;75(3):189-96.
24. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med. 2005; 353(9): 898-908.
25. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res. 2007; 22: 142-8.
26. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras DG, Survill TT, Kanis JA. Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1992;7(1):81-7.
27. Filipponi P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Miam M, Cristallini S. Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. Bone. 1994;15(3):261-7.
28. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA. The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1995;10(7):1094-100.
29. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):961-7.
30. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, Murphy WA Jr, Yeap S, Dufresne S, Lombardi A, Musliner TA, Thompson DE, Yates AJ. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Med. 1996;101(4):341-8.
31. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Benéton MN, Rogers S, Coulton L, Orgee J, Coombes G, Kanis JA. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. Bone. 1997;20(3):263-71.
32. Reid IR, Siris E. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. Int J Clin Pract Suppl. 1999;101:62-6
33. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2321-3.
34. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. Bone. 2004;34(4):747-54.
35. Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone. A double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 1992;35(8):967-74.
36. Reginster JY, Treves R, Renier JC, Amor B, Sany J, Ethgen D, Picot C, Franchimont P. Efficacy and tolerability of a new formulation of oral tiludronate (tablet) in the treatment of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1994;9(5):615-9.

37. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 1995;38(6):851-8.
38. McClung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. Bone. 1995;17(5 Suppl):493S-496S.
39. Fraser WD, Stamp TC, Creek RA, Sawyer JP, Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. Postgrad Med J. 1997;73(862):496-502.
40. González DC, Mautalen CA. Short-term therapy with oral olpadronate in active Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1999;14(12):2042-7.
41. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, Nuti R. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 2007; 22:1510-7.
42. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res. 2007; 22(1):142-8.
43. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med. 2005; 353(9):898-908.
44. Gallacher SJ, Boyce BF, Patel U, Jenkins A, Ralston SH, Boyle IT. Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Ann Rheum Dis. 1991;50(12):930-3.
45. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, Kent GN, Bhagat CI, Price RI, Thompson RI, Nicholson GC. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. Bone. 1996;19(4):387-94.
46. Trombetti A, Arlot M, Thevenon J, Uebelhart B, Meunier PJ. Effect of multiple intravenous pamidronate courses in Paget's disease of bone. Rev Rhum Engl Ed. 1999;66(10):467-76.
47. Tucci JR, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Endocr Pract. 2001;7(6):423-9.
48. Filipponi P, Cristallini S, Policani G, Casciari C, Gregorio F. Paget's disease of bone: benefits of neridonate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. Bone. 1998;23(6):543-8.
49. Adami S, Bevilacqua M, Broggini M, Filipponi P, Ortolani S, Palummeri E, Ulivieri F, Nannipieri F, Braga V. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. Clin Exp Rheumatol. 2002 Jan-Feb;20(1):55-8.
50. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S, Grauer A, Ziegler R, Seibel MJ. Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. Clin Chem. 2000;46(5):684-90.
51. Grauer A, Heichel S, Knaus J, Dosch E, Ziegler R. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. Bone. 1999;24(5 Suppl):87S-89S.
52. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. Am J Otolaryngol. 2007;28(3):158-63.
53. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis--severe complication in maxillofacial surgery. Cancer Treat Rev. 2007;33(1):58-63.
54. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. Am J Hematol. 2006;81(1):73-5.
55. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. Mayo Clin Proc. 2006; 81(8): 1100-3.
56. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2321-3.
57. Bouvet JP. Treatment of Paget's disease with salmon thyrocalcitonin. Cooperative double-blind study. [Article in French]. Nouv Presse Med. 1976; 6 (17):1447-50.
58. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Hills E, Evans M. Treatment of Paget's disease of bone with a combination of intranasal salmon calcitonin and oral calcium and thiazide. Calcif Tissue Int. 1991;49 (3): 164-7.
59. McDonald DJ, Sim FH. Total hip arthroplasty in Paget's disease. A follow-up note. J Bone Joint Surg Am. 1987;69(5):766-72.
60. Namba RS, Brick GW, Murray WR. Revision total hip arthroplasty with correctional femoral osteotomy in Paget's disease. J Arthroplasty. 1997;12(5):591-5.
61. Sochart DH, Porter ML. Charnley low-friction arthroplasty for Paget's disease of the hip. J Arthroplasty. 2000;15(2):210-9.
62. Schai PA, Scott RD, Younger AS. Total knee arthroplasty in Paget's disease: technical problems and results. Orthopedics. 1999; 22(1):21-5.
63. Lee GC, Sánchez-Sotelo J, Berry DJ. Total knee arthroplasty in patients with Paget's disease of bone at the knee. J Arthroplasty. 2005;20(6):689-93.
64. Pellegrini VD Jr, Gregoritch SJ. Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following

total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 1996; 78(6):870-81.
65. Becerra JA, Llusà M, Guerra E, Deniz BR, Molero V, Nardi J. Realignement of tibial deformity in Paget's disease. A case report. Acta Orthop Belg. 2000;66(3):302-5.
66. Parvizi J, Frankle MA, Tiegs RD, Sim FH. Corrective osteotomy for deformity in Paget disease. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A(4):697-702.
67. Khurjekar KS, Vidyadhara S, Dheenadhayalan J, Rajasekaran S. Spontaneous rapid osteolysis in Paget's disease after internal fixation of subtrochanteric femoral fracture. Singapore Med J. 2006;47(10):897-900.
68. Wheeler TT, Alberts MA, Dolan TA, McGorray SP. Dental, visual, auditory and olfactory complications in Paget's disease of bone. J Am Geriatr Soc. 1995;43(12):1384-91.
69. Sofaer JA. Dental extractions in Paget's disease of bone. Int J Oral Surg. 1984; 13(2):79-84.
70. Aldred MJ, Cooke BE. Paget's disease of bone with involvement of the dental pulp. J Oral Pathol Med. 1989;18(3):184-5.
71. Hadjipavlou AG, Gaitanis LN, Katonis PG, Lander P. Paget's disease of the spine and its management. Eur Spine J. 2001;10(5):370-84.
72. el Sammaa M, Linthicum FH Jr, House HP, House JW. Calcitonin as treatment for hearing loss in Paget's disease. Am J Otol. 1986;7(4):241-3.
73. Murdin L, Yeoh LH. Hearing loss treated with pamidronate. J R Soc Med. 2005; 98(6):272-4.
74. Donáth J, Krasznai M, Fornet B, Gergely P Jr, Poór G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. Rheumatology (Oxford). 2004;43(1):89-94.
75. Reid IR, Mills DA, Wattie DJ. Ototoxicity associated with intravenous bisphosphonate administration. Calcif Tissue Int. 1995;56(6):584-5.
76. Sellars SL, Fine GS. Stapedectomy in the deafness of Paget's disease. S Afr Med J. 1975;49(31):1256-8.
77. Bacciu A, Pasanisi E, Vincenti V, Ingegnoli F, Guida M, Panu F, Bacciu S. Paget's disease and cochlear implantation. J Laryngol Otol. 2004; 118(10):810-3.
78. Arnalich F, Plaza I, Sobrino JA, Oliver J, Barbado J, Peña JM, Vazquez JJ. Cardiac size and function in Paget's disease of bone. Int J Cardiol. 1984;5(4):491-505.
79. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. Am J Med. 1987;82(5):953-6.
80. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. Am J Cardiol. 1998;81(12):1461-4.
81. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. Calcif Tissue Int. 1999; 65(6):427-35.
82. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Swee RG, Krishnan Unni K. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131(6): 942-6.
83. Scottish Bone Tumor Registry, Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, Reece AT, Jane MJ, Reid R. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. Spine. 2006; 31(12): 1344-50.
84. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: a historical and outcome review. Clin Orthop Relat Res. 2005; 438: 97-102.
85. Cundy T, McAnulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. Bone. 1997; 20(1): 69-71.

SECCIÓN H
FÁRMACOS Y REUMATOLOGÍA

Antiinflamatorios no esteroideos

J. Rosas Gómez de Salazar[1], G. Santos Soler[1], R. Martín Doménech[1], R. Cortés Verdú[2], A. Álvarez Cienfuegos[3].
Sección Reumatología Hospital Marina Baixa[1], Villajoyosa, Alicante. Hospital de Xátiva[2], Valencia.
Hospital de Orihuela[3], Alicante.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas y por su poder analgésico, también se usan con frecuencia en enfermedades no reumáticas como la migraña, dolor dental y en general en cualquier proceso doloroso. Además son útiles como antitérmicos y en los últimos años se ha demostrado un efecto de prevención del cáncer de colon. Su uso en la población general, está muy extendido, incluso como automedicación, dado que con frecuencia se consigue sin receta ni control médico, con el consiguiente riesgo potencial de aparición de efectos secundarios[1,2].

En España, según datos de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo[3], que contiene el número de envases que las oficinas de farmacia facturaron con cargo al Sistema Nacional de Salud, en la última década, se ha duplicado el consumo de AINE (de 24 se ha pasado a 46 dosis/1000 habitantes/día) y triplicado su coste (de 117 millones de euros pasó a 329 millones de euros). Por las indicaciones de uso, su consumo es casi 4 veces mayor en personas mayores que en los jóvenes.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tener presente el apartado de mecanismo de acción de los AINE, ayuda a entender y prevenir los posibles riesgos y efectos secundarios. Los AINE tras su absorción y un primer paso hepático se unen fuertemente a la albúmina. Este hecho tiene interés en situaciones de hipoalbuminemia, como en la cirrosis o en artritis crónicas activas, planteando ajustar la dosis por el incremento de mayor concentración de fármaco libre.

A dosis equivalentes, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque existe una respuesta individual variable[4]. También el riesgo de posibles efectos secundarios es variable entre los distintos AINE y los propios pacientes. Esta variabilidad incluye aspectos como la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos, e incluso en los diversos mecanismos de acción propuestos. El mecanismo de acción de los AINE, no es único, como se describe a continuación:

Inhibición de la ciclo-oxigenasa (COX)

Es el mecanismo principal, evitando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Inhiben la prostaglandina-sintetasa, afectando a la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano[5]. Se conocen 2 formas de la enzima COX: COX-1 y COX-2:

a) COX-1. Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular. Por tanto su inhibición puede provocar efectos secundarios a estos niveles.
b) COX-2. Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1.

Efectos no mediados por prostaglandinas

Hay estudios que resaltan estos efectos, en relación a propiedades fisicoquímicas de los AINE necesarias para la función celular, inhibición de la función de los neutrófilos en la inflamación o la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico inducido por citoquinas[6].

Apoptosis

Las prostagladinas inhiben la apoptosis y este hecho puede explicar, al menos en parte, que la aspirina y otros AINE se relacionen con la reducción del riesgo del cáncer de colon[7,8].

CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

Según su estructura química, los AINE se clasifican en diversos grupos (tabla 1), aunque su interés se centra más en conocer los que integran cada grupo, por si se tiene que cambiar de AINE, escoger de un grupo diferente. Quizás una clasificación más práctica es dividirlos según la vida media plasmática:

Tabla 1: ***Clasificación de los AINE según su estructura química***

Grupo terapéutico	Fármaco
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina
Pirazolonas	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Oxicams y análogos	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Fenamatos	Acido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

Tabla 2: ***Clasificación de los AINE según vida media plasmática***

Analgésicos	Vida media corta (< 6 horas)	Vida media larga (> 6 horas)
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, salsalato, acetilato de lisina	Diflunisal, fosofosal
Pirazolonas	--	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín	Sulindaco
Arilacéticos	Diclofenaco,	Aceclofenaco, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno	Naproxeno
Oxicams y análogos	--	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Inhibidores selectivos de la COX-2	--	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

AINE de vida media corta si es menor de 6 horas y AINE de vida media larga si es mayor de 6 horas (tabla 2). Los AINE de vida corta, tienen la ventaja de que alcanzan niveles plasmáticos antes y en ocasiones permiten reducir la dosis total del fármaco. Los AINE de vida media larga son más cómodos por ser suficiente en muchos de ellos una dosis diaria, aunque su mayor duración puede aumentar las interacciones con otros fármacos y los efectos secundarios.

En la actualidad, con objeto de valorar la acción sobre los distintos órganos y la posible toxicidad es muy útil la clasificación atendiendo al grado de inhibición de los AINE a las enzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Contamos con tres grupos genéricos: 1. AINE inhibidores selectivos de la COX-2 o COXIB (celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib), que se caracterizan principalmente por una menor toxicidad gastroduodenal. 2. AINE inhibidores intermedios de la COX-2 (nabumetona y meloxicam), en general dependiendo de la dosis de uso. 3. AINE clásicos o no selectivos de la COX-2, con inhibición de ambas enzimas (el resto de AINE).

EFICACIA

Analgésica/antiinflamatoria

A las dosis equivalentes, como se ha comentado, la eficacia de los distintos AINE es similar, aunque se sabe que existe una respuesta individual variable. Los AINE son el primer escalón de la escala analgésica de la OMS y pueden ayudar a disminuir la dosis de opiáceos y de este modo reducir efectos secundarios de los mismos.

Antiagregación plaquetaria

La agregación plaquetaria es una acción mediada por la COX-1 de forma exclusiva. La aspirina a dosis bajas provoca la inhibición de la agregación plaquetaria de forma irreversible. Este efecto, está demostrado que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos[9,10]. De manera reversible, los AINE clásicos también pueden provocar esta inhibición, aunque en general, no se consiguen los mismos efectos a nivel cardiovascular que con la aspirina, por lo que se aconseja no reti-

rar la aspirina si han de utilizarse de forma simultánea. Los COXIB, no presentan este efecto.

Prevención cáncer de colon

Estudios en animales y en humanos, han demostrado que las células del cáncer de colon tienen un aumento de la expresión de COX-2 si se compara con la mucosa sana. Parece existir una interacción entre inhibición la COX-2 y la inducción de la apoptosis.

Diversos trabajos confirman que la aspirina reduce el riesgo de cáncer colon en un 40%-50% y de forma similar la aparición de adenoma de colon en un 30%-50%.

En prevención primaria, estudios randomizados han demostrado que la aspirina a dosis de al menos 300 mg diarios, durante 5 años previene la aparición de cáncer de colon[11]. Otros AINE no salicilatos, también han demostrado eficacia[12]. De hecho, sulindac y celecoxib han demostrado que provocan regresión de adenomas en pacientes con poliposis familiar. Sin embargo, por los posibles efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares, en la actualidad no se recomienda el uso de aspirina o AINE para la prevención de cáncer colon.

SEGURIDAD

Probablemente porque los AINE son fármacos eficaces, se ha disparado su uso en los últimos años. Como se ha comentado, en la última década se ha duplicado su consumo y como era de esperar especialmente en personas de edad avanzada. En un estudio realizado en el Reino Unido, los efectos secundarios provocados por AINE (especialmente gastrointestinales) causaron el 6% de las hospitalizaciones, con una mortalidad del 0.15%[13]. En España, alrededor de 1000 pacientes fallecen al año, por las complicaciones gastroduodenales relacionadas con el consumo de AINE.

La mayoría de las complicaciones están en relación con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Por tanto la posible toxicidad puede aparecer a distintos niveles. La mayoría de los AINE inhiben a ambas enzimas COX: COX-1 y COX-2. En los últimos años ha habido un gran avance al desarrollarse nuevos AINE, los COXIB, con eficacia similar pero con menor toxicidad gastroduodenal, sin afectar a la agregación plaquetaria y mayor seguridad en pacientes asmáticos. Sin embargo, gracias a los estudios realizados en los COXIB, se ha puesto de manifiesto un incremento de eventos cardiovasculares, que posteriormente se ha comprobado que presentan el resto de AINE clásicos o no selectivos, excepto el naproxeno.

Si bien la toxicidad es general también puede ser individual. Para intentar minimizar y disminuir la aparición de efectos secundarios, deberíamos antes de iniciar el tratamiento con AINE intentar responder algunas preguntas:

¿Necesita mi paciente AINE?

Se debe valorar si el paciente puede utilizar otros fármacos más seguros, como el paracetamol, tomados a dosis máximas. Sin olvidar el resto de estrategias terapéuticas para las diversas enfermedades reumáticas, que pueden disminuir el uso y la frecuencia de administración de los AINE: infiltraciones con corticoides en la patología inflamatoria, artrósica o de partes blandas; infiltraciones con ácido hialurónico en la artrosis; uso de dosis adecuadas de fármacos modificadores de la enfermedad o el paso a fármacos anti-TNF en enfermedades como la artritis reumatoide; o el uso de fármacos del grupo SYSADOA en la artrosis.

¿Cuál es el perfil de riesgo o toxicidad en mi paciente?

Este dato debería ser primordial antes de iniciar un AINE, teniendo en cuenta la posible duración del tratamiento, dado que disponemos de dos tipos de AINE con distinta toxicidad en algunos aspectos, que desarrollaremos posteriormente.

¿Puede interferir con otro fármaco el uso de AINE, en mi paciente?

El uso de varios fármacos puede provocar interacciones y por tanto mayor riesgo de toxicidad, a nivel farmacocinético (absorción, unión a proteínas, metabolismo hepático, eliminación renal) y farmacodinámico (mecanismo de acción). Las interacciones más importantes son:

a) Por su elevada unión a proteínas pueden desplazar a otros fármacos, aumentando su fracción libre, aunque con frecuencia se aprecia un efecto compensador elevándose la aclaración de la fracción libre del fármaco. Ejemplos: anticoagulantes orales, antidiabéticos orales y difenilhidantoína.
b) Inhibición del metabolismo hepático de algunos fármacos, provocado especialmente por fenilbutazona. Ejemplo: sulfonilureas, warfarina, difenilhidantoína.
c) Aumento de los niveles plasmáticos, debiendo disminuir la dosis administrada. Ejemplo: litio.
d) El deterioro de la función renal puede aumentar la toxicidad de algunos fármacos. Ejemplo: digoxina y aminoglucósidos.

e) Disminuyen el efecto hipotensor de los _-bloqueantes, IECA, diuréticos y vasodilatadores periféricos. Los calcioantagonistas serían los más seguros.
f) Hiperpotasemia con el uso de diuréticos ahorradores de potasio, IECA.

La toxicidad más importante en relación con los AINE se describe a continuación.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastroduodenal se basa en la inhibición de la COX-1, relacionada con la protección de la mucosa gástrica, mediada por la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, los COXIB, sin inhibición sobre la COX-1, tienen menor toxicidad a este nivel.

Algunos datos en este aspecto resaltan la importancia del consumo de AINEs y sus posibles consecuencias:

- En España, en el año 2005, se vendieron 35 millones de envases de AINE en el Sistema Nacional de Salud y 7 millones de personas toman AINE durante un período mínimo de un mes cada año.
- El 21% de la población que consume AINE durante un mínimo de un mes tiene algún efecto secundario. El 10%-30% de los pacientes que toman AINE presentan úlceras. El 30%-50% presentan dispepsia, que no se relaciona con el desarrollo de complicaciones.
- El uso de AINE clásicos aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves (HDA o perforación) entre 0.25%-1.58% al año. Siendo 4 veces mayor en población de edad avanzada. Sin embargo, el riesgo se incrementa con la presencia de otros factores de riesgo gastrointestinal conocidos como la edad mayor de 60 años (RR: 5.5), haber presentado alguna complicación gastrointestinal previa (RR: 4.7), uso concomitante de corticoides (RR: 4.4) o anticoagulantes (RR: 12.7). En estos casos, si es necesario el uso de AINE se debe valorar el uso de COXIB y la asociación de un inhibidor de la bomba de protones.

Comparación de un AINE COXIB frente a un AINE clásico

Los estudios realizados demuestran en general una mayor seguridad gastrointestinal con los COXIB frente a los AINE clásicos[14,16]. Sin embargo, excepto con el etoricoxib, esta ventaja se pierde al utilizar aspirina de forma concomitante.

a) Celecoxib

En el estudio CLASS[17], solo el grupo de celecoxib (400 mg/12 hs) no combinado a aspirina frente a ibuprofeno (2800 mg/d) o diclofenaco (150 mg/d), presentó menor incidencia de úlceras sintomáticas (p=0.04) y combinadas con complicaciones ulcerosas (p=0.02) en los primeros 6 meses de tratamiento, aunque este beneficio desapareció en los 6 meses siguientes. Este hecho provocó gran controversia. Si bien se ha argumentado que es probable que haya influido que la dosis de celecoxib utilizada era de 800 mg diarios, muy superior a la de práctica clínica habitual y que el 20% de los pacientes seguían tratamiento concomitante con aspirina a dosis antiagregante.

En un estudio reciente en pacientes de alto riesgo por antecedente reciente de HDA[18], los resultados para recidiva de HDA fueron similares, en los 6 meses siguientes de celecoxib (200 mg/12 hs) frente diclofenaco (75 mg/12 hs) + omeprazol (20 mg/día): 4.9 (IC: 3.1-6.7) vs 6.4 (IC: 4.3-8.4). Sin embargo, en otro estudio similar en esta población de riesgo[19], fue significativamente muy superior la combinación de celebrex + esomeprazol frente a celebrex + placebo (0% vs 8.9%. p=0.0004).

b) Etoricoxib

En el estudio del programa Medal[20], realizado durante una media de 18 meses, el grupo de etoricoxib presentó de forma significativa menor número de eventos gastrointestinales altos (úlcera, hemorragia, perforación) que el grupo de diclofenaco (RR: 0.69. IC: 0.57-0.83), aunque sin detectar diferencias entre los pacientes que tomaban aspirina de forma concomitante.

c) Lumiracoxib.

En el estudio TARGET[21], publicado en el año 2004 y con datos referidos a 1 año, solo el grupo de lumiracoxib sin aspirina concomitante obtuvo menor incidencia significativa de complicaciones ulcerosas, frente a ibuprofeno o naproxeno (RR: 0.21. IC: 0.12-0.37). Recientemente, tras su comercialización en algunos países, se han comunicado casos de toxicidad hepática grave en algunos pacientes, que incluye insuficiencia hepática y algún fallecimiento.

Helicobacter pilori y AINE

En la actualidad se considera a la infección por helicobacter pilori (HP) y el consumo de AINE como factores independientes y sinérgicos para la enfermedad ulcerosa y sus posibles complicaciones[22].

Ante un paciente con historia ulcerosa previa que vaya a iniciar tratamiento con AINE, selectivo o clásico, se aconseja evaluar la presencia del HP antes del tratamiento y erradicarlo si se demuestra su presencia. De hecho hay datos que señalan que el HP disminuye la ventaja gastrointestinal de los COXIB.

Recomendaciones

1) En pacientes con bajo riesgo gastrointestinal, utilizar AINE clásico.

2) En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, valorar el uso de COXIB o asociar un inhibidor de la bomba de protones al AINE clásico.

3) La asociación de aspirina o la presencia de helicobacter pilori, aumenta el riesgo gastrointestinal y en general disminuyen los efectos beneficiosos de los COXIB.

4) La combinación más segura en pacientes de alto riesgo es la asociación de COXIB y un inhibidor de la bomba de protones.

Toxicidad cardiovascular

Aumento del riesgo cardiovascular

Ha sido uno de los temas científicos más importantes de los últimos años, que ha revolucionado nuestra forma de actuar a la hora de prescribir estos fármacos y ha llevado incluso a la retirada de algunos de los COXIB (rofecoxib, valdecoxib), a partir del 2004, por demostrarse el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares[23].

Durante algún tiempo se pensó que era un problema de los COXIB, pero no es así. Diversas revisiones y metaanálisis[24,26] han concluido que el aumento del riesgo cardiovascular lo presentan los COXIB (RR: 1.57), pero también de forma similar o sin diferencias estadísticas, fármacos clásicos como el ibuprofeno (RR: 1.51) y diclofenaco (RR: 1.63). El caso del naproxeno no es definitivo, aunque parece que podría tener un pequeño, pero significativo, efecto cardioprotector: RR: 0.86. IC: 0.75-0.99[24]. Estos datos se mantienen no solo con celecoxib, sino también en los últimos ensayos clínicos realizados con otros COXIB como etoricoxib[20] (comparado con diclofenaco: programa Medal) y lumiracoxib[21] (comparado con ibuprofeno: estudio TARGET), sin diferencias entre los grupos que incluyen o no aspirina asociada como antiagregante.

Recomendaciones

Se señalan en la tabla 3, las recomendaciones sobre este aspecto de la Agencia española del medicamento.

Aumento de la tensión arterial

Este efecto lo producen todos los AINE, clásicos y COXIB: Se relaciona con la inhibición del efecto compensador de vasodilatación de las prostaglandinas a nivel renal y pueden producir un incremento medio de la tensión arterial de 3-6 mm Hg. En un estudio en mujeres normotensas, en el que se comparó celecoxib frente a ibuprofeno o diclofenaco, el riesgo de desarrollar hipertensión a lo largo de dos años de tratamiento con AINE fue de 1.8[27], desarrollando hipertensión el 2.5%.

Por otra parte, el bloqueo de las prostaglandinas puede provocar la aparición de hiperpotasemia, hiponatremia y edemas, que desaparecen al retirar el fármaco.

Recomendaciones

a) En pacientes hipertensos tratados con AINE, se debe insistir en la disminución de ingesta de la sal de la dieta.

b) Los AINE disminuyen el efecto hipotensor de la mayoría de los fármacos antihipertensivos, excepto los calcioantagonistas, que en este contexto son de elección.

Tabla 3: ***Recomendaciones de la agencia española del medicamento, sobre la seguridad de los AINE***

Contraindicaciones
- Isquemia miocárdica
- ACVA
- Insuficiencia cardíaca II-IV
- HTA no controlada

Precauciones
- HTA
- Hiperlipemia
- Diabetes mellitus
- Enfermedad arterial periférica
- Fumadores

Grados de riesgo CV
- Grado de riesgo CV de los AINE estudiados en ensayos clínicos:
  - COXIB: aumentado
  - Diclofenaco e Ibuprofeno (2400 mg/d): aumentado
  - Naproxeno: sugiere riesgo CV no aumentado

Recomendaciones
- El riesgo CV: No puede generalizarse el concepto de COXIB vs AINE, ni diferenciar su uso
- En poblaciones de bajo riesgo CV el riesgo GI sigue aconsejando el uso de COXIB
- En poblaciones de alto riesgo CV, el uso de los AINE deberá ser desaconsejado y debe ser transmitido más eficazmente (Atención primaria, MIR)
- El riesgo GI aumenta con el uso de AAS concomitante
- El riesgo CV aumenta con el tiempo y la dosis de AINE

Insuficiencia cardiaca
Los AINE por provocar vasoconstricción pueden empeorar la insuficiencia cardiaca ya presente[28], aumentando el riesgo 10 veces (RR: 10. IC: 1.7-57). Sin embargo, hay datos de menor incidencia de insuficiencia cardiaca con celecoxib[29] y etoricoxib[20] si se comparan con os AINE no selectivos.

Toxicidad hematológica
Neutropenia
La neutropenia es un efecto poco frecuente que alcanza a menos del 1% de los pacientes.

Acción sobre las plaquetas
Las plaquetas no inducen actividad COX-2. Todos los AINE que inhiben la COX-1, provocan la disminución del tromboxano-A2 plaquetario e inhiben la agregación plaquetaria. Sin embargo, solo la aspirina ha demostrado su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares.

Para evitar un aumento del sangrado, antes de una intervención quirúrgica se debe retirar la aspirina y los AINE, durante un tiempo equivalente a cuatro o cinco veces su vida media. En el caso de un AINE de vida media corta equivale a 1-3 días, en los de vida larga a 3-5 días y 7 días para la aspirina, pues en ésta la inhibición plaquetaria es irreversible y se debe esperar a la aparición de nuevas plaquetas no expuestas.

Recomendaciones
1) Se debe evitar los AINE en pacientes con enfermedades de la función plaquetaria y en recuentos por debajo de 50.000 plaquetas.
2) En los pacientes que reciben aspirina como antiagregante plaquetario, ésta no debe suspenderse si se asocian AINE ya sean clásicos o COXIB. Si se utilizan AINE clásicos, como ibuprofeno o naproxeno, para evitar interferir con la acción antiagregante, deben administrase después y no antes de la toma de aspirina.

Toxicidad hepática
La toxicidad hepática por AINE suele ser asintomática. La elevación de las transaminasas puede ocurrir con el uso de AINE, aunque la insuficiencia hepática es rara (1.1 por 100.000 prescripciones de AINE). El diclofenaco puede provocar hepatitis clínica, con ANA positivos. No hay diferencias entre AINE clásicos y selectivos de la COX-2.

Recomendaciones
1) Realizar control analítico en los primeros 2 meses de iniciar tratamiento.
2) Se debe retirar el AINE en las siguientes situaciones: aumento de las transaminasas más de 3 veces del límite normal; disminución de la albúmina sérica; si aumenta el tiempo de protombina.

Toxicidad pulmonar y asma
La toxicidad pulmonar es rara. Puede provocar reacción anafiláctica con presencia de broncoespasmo, especialmente en pacientes con sensibilidad a la aspirina. Se relaciona con la inhibición de COX-1. Por otra parte, cerca del 10% de los pacientes asmáticos presentan hiperreactividad bronquial con aspirina. De forma ocasional, pueden aparecer infiltrados pulmonares con eosinofilia.

Recomendaciones
1) Evitar aspirina y AINE en pacientes asmáticos.
2) Se puede valorar en pacientes con asma usar COXIB.

Toxicidad renal
Los AINE, por inhibición de las prostaglandinas renales, con acción vasodilatadora, pueden provocar un cuadro de insuficiencia renal aguda por dos causas: 1. Isquémica, en los primeros días del tratamiento, en relación con situaciones de depleción de volumen. 2. Nefritis intersticial, que se presenta con piuria, hematuria y proteinuria y aumento del nivel sérico de creatinina. En raras ocasiones se acompaña de síndrome nefrótico.

Toxicidad sistema nervioso central
Los AINE pueden provocar a nivel del sistema nervioso central: 1) Psicosis: especialmente la indometacina, en personas de edad avanzada. 2) Meningitis aséptica: está descrito con cualquier AINE, aunque predomina con ibuprofeno y naproxeno en pacientes con LES. 3) Acúfenos: aparece con mayor frecuencia en pacientes que utilizan dosis altas de salicilatos. Desaparece al retirar el fármaco.

Efectos en la concepción, embarazo y lactancia
Los AINE en humanos no son teratógenos. Sin embargo, desde el período de la periconcepción hasta la lactancia se deben tener presentes algunas precauciones.

Periconcepción
Estudios recientes[30] señalan un aumento de abortos y menor fertilidad entre las mujeres que toman aspirina (RR: 1.6) o AINE (RR: 1.8). Una excepción serían las pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Embarazo
Se debe evitar el uso de aspirina y AINE en los dos últimos meses del embarazo para impedir el cierre precoz del conducto arterioso y la aparición de hemorragias en el feto. Si fuera necesario, se puede usar aspirina a dosis antiagregante durante todo el embarazo en las pacientes con preeclamsia o con síndrome antifosfolípido.

Lactancia
La aspirina es segura durante la lactancia. Si se tiene que usar AINE, es preferible de vida media corta (preferentemente ibuprofeno) y utilizándolo después de la toma, para que en la siguiente haya desaparecido la mayor parte del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crofford LJ. Nonsteroidal anti.inflammatory dugs. Em: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. Kelley´s Textbook of Rheumatology, Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p. 839-858.
2. José Ivorra, José Rosas, Gregorio Santos, Mario García-Carrasco. Aintiinflamatorios no esteroideos. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Rosas J, editores. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona: Ed. Masson, 2005; p. 775-792.
3. Abajo FJ, J García del Pozo. A del Pino. Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. Aten Primaria 2005;36:424-433.
4. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs?. Comparing acetylated salicylates and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthitis Rheum 1994;37:1-9.
5. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-235.
6. Amin, AR, Vyas, P, Attur, M, et al. The mode of action of aspirin like-drugs: Effect on inducible nitric oxide synthetase. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:7926.
7. Lu, X, Xie, W, Reed D, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:7961.
8. Pasricha, PJ, Bedi, A, O'Connor, K, et al. The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1995; 109:994.
9. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration [published erratum appears in BMJ 1994; 308:1540]. BMJ 1994; 308:81.
11. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet. 2007;369:1603-13.
12. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med.2007;146:376-89.
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. BMJ. 2004;329:15-9.
14. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006;55:1731-8.
15. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al, and SUCCESS-I investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Am J Med 2006;119:255-266.
16. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2002 21;325:624.
17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000;284:1247-1255
18. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med. 2002;34:2104-2110.
19. Chan FK, Sunwong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind randomised trial. Lancet 2007;369:1621-1626.

20. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al, for the MEDDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. Lancet 2006:18;368:1771-1781.
21. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004;364:675-684.
22. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet. 2002;35:14-22
23. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000;343:1520-8.
24. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA. 2006; 296:1633-44.
25. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis?. Meta-analysis of randomized trials. BMJ 2006;332:1302-1309.
26. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, Topol EJ. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 2006:552-559.
27. Whelton A, Lefkowith JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. Kidney Int. 2006;70:1495-502.
28. Feenstra J; Heerdink ER; Grobbee DE; Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. Arch Intern Med 2002 Feb 11;162:265-70.
29. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes inelderly patients: a population-based cohort study. Lancet 2004;363:1751-1756.
30. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. 2003;327:368.

Fármacos y embarazo en las enfermedades reumáticas

N. Fernández Llanio, R. Hortal Alonso, C. Chalmeta Verdejo, JJ Alegre Sancho, J. Ivorra Cortés, J. Román Ivorra, E. Beltrán Catalán.
Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Hasta hace 15 años el consejo general a las mujeres con enfermedades reumáticas era evitar el embarazo por el aumento de morbi-mortalidad materna y fetal, sin embargo el riesgo puede ser reducido desaconsejando el embarazo cuando la enfermedad está activa, especialmente si es de reciente comienzo, y manteniendo la medicación apropiada para minimizar la posibilidad de brote durante el embarazo. Como norma general, la morbilidad y la mortalidad materna y fetal disminuyen si la madre ha estado en remisión como mínimo durante 6 meses. Es fundamental que el embarazo sea planificado y supervisado estrechamente.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La mayoría de los datos proceden de análisis restrospectivos, hay algunos estudios prospectivos y muy pocos metaanálisis o ensayos clínicos randomizados.

Fertilidad

La esclerosis sistémica (ES) no se asocia a una disminución de la fertilidad[1]. Aunque la sequedad vaginal, la dispareunia y las alteraciones menstruales son bastante comunes, no se han identificado anomalías anatómicas y únicamente en los casos más graves puede haber amenorrea. El principal factor de riesgo para infertilidad es la exposición a fármacos.

Efectos del embarazo en la enfermedad materna

El embarazo no parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de ES[2]. La ES puede aparecer por primera vez durante el embarazo o postparto, pero no suele empeorar durante el mismo si la enfermedad está estable en el momento de la concepción[3].

Los síntomas musculoesqueléticos como el túnel carpiano, calambres en las piernas, artralgias, meralgia parestésica y lumbalgia, así como la astenia y los edemas pueden exacerbarse de la misma manera que en cualquier mujer embazada sana.

Los síntomas que más empeoran durante el embarazo, son el reflujo gastroesofágico y los síntomas cardiopulmonares como la disnea de esfuerzo, particularmente durante el tercer trimestre. El síndrome de Mallory-Weiss se ha descrito en casos con afección esofágica y vómitos al principio o final del embarazo, puede asociarse con sangrado grave, por lo que los vómitos recurrentes necesitan tratamiento precoz hospitalario. Las pacientes con afección miocárdica podrían empeorar por los cambios cardiovasculares fisiológicos del embarazo.

El fenómeno de Raynaud generalmente mejora, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, por el aumento del gasto cardiaco que ocurre en este periodo. Puede empeorar después del embarazo o en el parto.

Las lesiones cutáneas de esclerodermia pueden aparecer durante el embarazo o empeorar en el postparto en las formas difusas, aunque es poco frecuente.

El principal riesgo en el embarazo para la madre y el feto es la crisis renal con hipertensión severa aguda, si bien el embarazo no parece aumentar su incidencia. Debe diferenciarse de la preeclampsia y del síndrome HELLP porque el manejo es diferente. La trombocitopenia puede ocurrir en ambas. El incremento de creatinina y la ausencia de proteinuria en los estadios precoces orientan hacia una crisis renal, mientras que la alteración de la bioquímica hepática y la proteinuria con edemas son más comunes en la preeclampsia y síndrome HELLP. La crisis renal es más frecuente en pacientes con forma difusa precoz (menos de 5 años desde el comienzo de los síntomas)[4], independientemente del embarazo. Puede presentarse antes que los cambios cutáneos, si bien es raro[5]. Aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) no se aconsejan normalmente en el embarazo por su asociación con anomalías congénitas fetales (sobre todo renales), son esenciales para controlar la hipertensión y la crisis renal en pacientes embarazadas con ES[4, 6]. En contraste con la preeclampsia, el parto no afecta a la hipertensión o a la disfunción renal. En pacientes con enfermedad estable e historia de crisis renal previa, la hipertensión puede tratarse con nifedipino, pero si la tensión arterial comienza a subir, debe

instaurarse de forma precoz el tratamiento con IECAs, tras informar adecuadamente a la madre de los riesgos/beneficios. Con un manejo cuidadoso, la historia previa de crisis renal no es una contraindicación para futuros embarazos si la enfermedad ha permanecido estable durante varios años.

Efectos de la enfermedad materna en el feto

El principal determinante del resultado fetal es el grado de actividad de la enfermedad en la concepción, y los principales problemas que podemos encontrar son el parto prematuro y la pérdida fetal.

Manejo del embarazo

Las pacientes con ES difusa de menos de 4 años de evolución, y las que tienen anticuerpos antitopoisomerasa, presentan mayor riesgo que las pacientes con más tiempo de evolución y anticuerpos anticentrómero positivos[3]. Cuando hay afección grave, como miocardiopatía (fracción de eyección < 30%), afección pulmonar severa (capacidad vital forzada < 50%), malabsorción o insuficiencia renal, la decisión de continuar el embarazo debe basarse en los riesgos para la madre y el feto. El manejo durante el embarazo incluye[3]:

- Evaluación inicial de la extensión de la afección visceral y análisis de autoanticuerpos.
- Cuidados obstétricos habituales de alto riesgo.
- Monitorización más frecuente del tamaño fetal con ultrasonidos y de la actividad uterina. Puede ser útil la monitorización ambulatoria domiciliaria en los partos pretérmino.
- Monitorización frecuente de la tensión arterial y urinoanálisis.
- Tratamiento agresivo de la hipertensión arterial, si fuera necesario con IECAs, sobre todo en pacientes con formas difusas.
- Observación estrecha y tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. La medida del flujo de la arteria fetal umbilical puede ayudar a identificar los partos pretérmino. Los agonistas betaadrenégicos son los fármacos más utilizados normalmente, sin embargo deben evitarse en ES por los potenciales efectos secundarios a nivel miocárdico y pulmonar. Si fuera necesario, pueden utilizarse los antagonistas del calcio para retrasar el parto.

Complicaciones durante el embarazo

Aunque la preeclampsia no está específicamente aumentada en la ES, debe monitorizarse la TA de forma exhaustiva, al menos 3 ó 5 veces a la semana. La elevación de la TA respecto a cifras previas, aunque sea leve, debe considerarse potencialmente grave y habrà que descartar elevación de creatinina sérica, proteinuria y anemia hemolítica microangiopática. Si sospechamos que la hipertensión es por crisis renal, iniciaremos inmediatamente un IECA como ya se ha explicado previamente.

Consideraciones del tratamiento farmacológico durante el embarazo

- Se desaconsejan los corticoides, a menos que sean absolutamente necesarios, por su potencial papel desencadenante de crisis renal, a cualquier dosis.
- Suspender D-penicilamina, ciclosporina, citotóxicos y colchicina preferiblemente antes del embarazo.
- Tratamiento de la hipertensión: El antihipertensivo más utilizado es el nifedipino. Los IECAs se usan en pacientes con la forma difusa de ES para prevenir o tratar la crisis renal hipertensiva.
- Tratamiento del reflujo gastroesofágico y la dispepsia: Se recomienda la ranitidina. Los inhibidores de la bomba de protones se desaconsejan porque pueden ser teratogénicos. Los antiácidos son frecuentemente utilizados pero resultan ineficaces para gastroproteger a las pacientes que reciben aspirina o esteroides.
- Tratamiento del fenómeno de Raynaud: Protección del frío y en caso de necesidad se usará nifedipino

Manejo del parto

Algunas características físicas de estas pacientes pueden complicar el parto, como el engrosamiento cutáneo y las contracturas en flexo de las extremidades (dificultan la toma de la TA, los accesos venosos periféricos y la posición durante el parto), la constricción vaginal y la tirantez de la piel abdominal. El manejo del parto incluye[3]:

- Es preferible la anestesia epidural. Se recomiendan dosis de anestesia menores de lo normal porque estos pacientes presentan bloqueo motor y sensitivo prolongado después del parto. No se recomienda la anestesia general por la dificultad de intubación debido a la microstomía y al riesgo de aspiración.
- Disponer siempre de un acceso venoso. En caso de problemas cardiopulmonares, HTA o disfunción renal puede ser necesario un catéter de Swan-Ganz.
- Medidas de protección del frío para prevenir empeoramiento del fenómeno de Raynaud durante el parto: calentar la sala de partos, calentar los fluidos intravenosos que se vayan a infundir, uso de calcetines térmicos y guantes, compresas calientes.
- Sutura y curas posteriores cuidadosas en las incisiones de episiotomía y de cesárea, que generalmente curan con dificultad.

- No hay evidencia de ES neonatal hereditaria.
- Monitorización cuidadosa en el postparto de la actividad de la enfermedad, sobre todo de la posible progresión cutánea y de la HTA de nueva aparición. Tratamiento agresivo de la HTA si aparece en el postparto. Reinstauración precoz de la medicación suspendida por el embarazo, sin esperar a ver si es o no necesaria.

ARTRITIS REUMATOIDE

Fertilidad

No existe ninguna evidencia de que la artritis reumatoide (AR) afecte a la fertilidad. Aunque sí se ha encontrado un periodo de tiempo más prolongado hasta la concepción en pacientes con AR.

Efectos del embarazo en la enfermedad materna

La AR mejora durante el embarazo en un 75% de los casos. Más del 50% lo hacen durante el primer trimestre, llegando incluso a la remisión, el resto en el segundo o tercer trimestre y menos del 25 % no mejora o empeora. Casi el 90 % de las pacientes con AR empeoran en el postparto, con aparición de un brote de la enfermedad durante los 6 meses siguientes al parto.

El riesgo de desarrollar AR de inicio está disminuido durante el embarazo y aumentado en el postparto[7]. El riesgo es mayor en los 3 primeros meses tras el parto, extendiéndose hasta un año. Los anticonceptivos orales protegen contra el inicio de AR. Las pérdidas fetales pueden aumentar el riesgo de iniciar una AR[8], aunque el riesgo de pérdidas fetales no está aumentado en pacientes con AR[9].

Efectos de la enfermedad materna en el feto

El riesgo de pérdida fetal, de preeclampsia, de parto prematuro o de nacidos a término con bajo peso no está incrementado en la AR[9]. Por ello, la monitorización obstétrica especial para estos acontecimientos adversos no está indicada.

Complicaciones durante el parto

En algunos casos con afección severa de la cadera o en portadoras de prótesis articulares en dicha localización, se pueden plantear problemas para el parto vaginal.

Si se precisa de anestesia general e intubación, habrá que considerar la posible afección de la columna cervical e inestabilidad de la misma por la enfermedad.

Las pacientes tratadas con corticoides durante el embarazo precisan una dosis de estrés durante el parto para evitar insuficiencia suprarrenal.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Fertilidad

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en ausencia de anticuerpos antifosfolípido (aPL) y/o del uso de citostáticos no suele afectar directamente a la fertilidad. Los problemas asociados a los diferentes fármacos y a los aPL serán abordados específicamente en otros puntos de este capítulo. No obstante, existen casos de infertilidad asociados a anticuerpos específicos, actividad de la enfermedad, insuficiencia renal grave y/o patología tiroidea asociada. Esta circunstancia, unida a una mejoría del pronóstico del LES, hace que cada vez más pacientes deseen someterse a técnicas de reproducción asistida (TRA). Debemos conocer por tanto los riesgos de las TRA, y de los subsiguientes embarazo, parto, puerperio y lactancia en estas pacientes.

Técnicas de reproducción asistida en mujeres con LES

El riesgo de las TRA en pacientes con LES deriva fundamentalmente de la inducción ovárica (IO) y de sus posibles complicaciones, especialmente el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). La IO conduce a un estado de hiperestrogenemia que, aunque inferior al observado en el embarazo avanzado, podría llegar a exacerbar o inducir el LES. Las escasas evidencias, basadas en casos clínicos aislados y escasas series de pacientes, confirman estos hipotéticos riesgos. Guballa et al[10] revisaron la evolución de 16 ciclos de IO/fertilización in vitro (FIV) en pacientes con LES. 25% de los ciclos se asociaron a brote lúpico y un 13% a SHO. Dos pacientes presentaron complicaciones en el embarazo (preeclampsia y brote grave inflamatorio). La tasa de embarazo > de 20 semanas fue del 31 %, con 9 RN vivos (3 de ellos con LES neonatal). La gestación múltiple incrementó la morbi-mortalidad materno-fetal en estas pacientes. Posteriormente, Huong et al[11] comunicaron los resultados de 114 ciclos de IO en 21 pacientes con LES y/o síndrome antifosfolípido (SAF) (12 pacientes con LES). El 21 % de los ciclos se asociaron a brote lúpico (éste fue el debut de la enfermedad en 3 pacientes), que fue más frecuente con GnRHa y/o gonadotropinas que con clomifeno (27 vs 6 %; NS) y en ciclos no planificados (30 vs 10%; NS). En cambio, la tasa de embarazos fue superior con GnRHa (25 vs 4 %, $p<0.0001$). La tasa de abortos fue muy alta en los embarazos en los que no se adoptaron medidas profilácticas con tratamiento antiagregante (75% vs 14%; $p<0.0001$).

A pesar de los riesgos descritos, únicamente se recomienda la determinación de aPL en el estudio basal de los casos de infertilidad previa a las TRA[12] y en pacientes con fracaso repetido de la FIV-transferencia embrionaria (TE).

LES y Embarazo

El embarazo en estas pacientes puede asociarse a múltiples complicaciones en la madre y el feto, por lo que deben de considerarse de "alto riesgo"[13]. Se han descrito como factores de mal pronóstico: LES activo en la concepción, insuficiencia renal (Creat basal > 1,6 mg/dl), proteinuria basal > 0,5 g/24 h, HTA crónica >140/90 y aPL.

Riesgos Maternos

La pacientes con LES presentan un riesgo aumentado de brote en el embarazo, aunque existe controversia sobre el alcance de este riesgo. Se han diseñado y validado recientemente escalas de actividad específicas del embarazo[14].

Los brotes son infrecuentes en pacientes con LES inactivo (6 meses previos) sin afectación renal. Pueden aparecer durante todo el embarazo y en el puerperio, y suelen ser leve-moderados (cutáneos y articulares). Un brote grave puede comprometer la vida de la madre y el feto. Debemos prestar especial atención a la posibilidad de brote renal, difícil de diferenciar de la preeclampsia (Tabla 1), y a la aparición de trombopenia, que puede ser normal en el embarazo avanzado o asociarse a complicaciones (brote, PTI, aPL, HELLP).

Por otro lado, el embarazo también puede incrementar el daño previo de la enfermedad sobre órganos vitales. Las pacientes con nefropatía pueden presentar aumento de edemas, proteinuria, HTA y un deterioro de la función renal que puede ser irreversible en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave. El riesgo de complicaciones hipertensivas y de preeclampsia es elevado, especialmente en la 2ª mitad del embarazo[15].

Riesgos Fetales. Lupus neonatal (LN)

Las pérdidas fetales, el retraso en el crecimiento intrauterino y la prematuridad son las complicaciones más frecuentes, debidas principalmente a una insuficiencia placentaria (determinada por aPL, HTA, corticoterapia, insuficiencia renal o actividad del LES)[16]. Sin embargo, la complicación más temida es el bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el LN.

El LN refleja el paso transplacentario de anticuerpos antiRo y antiLa, y por tanto, no es exclusivo del LES (puede producirse también en el Síndrome de Sjögren, etc.). Se caracteriza por un rash cutáneo fotosensible, trombopenia, alteración de la función hepática y con menos frecuencia, BCC. Estas manifestaciones pueden aparecer aisladas o conjuntamente, y desaparecen a los 6-8 meses desde el nacimiento, a excepción del BCC. El riesgo de LN en mujeres con anticuerpos antiRo es del 25%, con un riesgo de BCC menor del 3%. El riesgo de recurrencia del BCC es del 10-16 % en posteriores embarazos. El BCC se produce por lesión y fibrosis del tejido de conducción cardíaco del feto durante el 2º trimestre de embarazo. El BCC completo es irreversible, y hasta en el 66% de los niños es necesario un marcapasos definitivo. Se ha descrito también la progresión postnatal del BCC y la asociación a fibroelastosis endocárdica y a miocardiopatía tardía. Su mortalidad es del 16-19 %, principalmente intraútero o en los primeros meses de vida[17].

Excepcionalmente puede darse anemia hemolítica y trombopenia autoinmune en el feto y/o en el neonato, por el paso transplacenterio de inmunoglobulinas maternas.

Pueden detectarse falsos aumentos de alfafetoproteina. Se han asociado a dosis altas de corticoides, aPL y riesgo de muerte fetal. También puede elevarse la hCG. Por lo tanto, el "triple screening" para síndrome de Down es de dudoso valor en estas pacientes[18].

Tabla 1. ***Diagnóstico diferencial (DD) nefritis lúpica-preeclampsia***

HALLAZGOS	Preeclampsia	Nefritis lúpica
Complemento	Generalmente normal/alto	Generalmente bajo
Sedimento urinario activo	Raro	Frecuente
Enzimas hepáticos	Podrían elevarse	Generalmente normales
Inicio/progresión de la proteinuria	Agudo	Gradual/agudo
Anticuerpos antiDNA	Generalmente estables	Generalmente aumentan
Otros signos de actividad del LES	Generalmente ausentes	Generalmente presentes

Otros (rango de proteinuria, trombocitopenia,hiperuricemia) ayudan poco al DD

Se han descrito trastornos del aprendizaje en hijos varones de mujeres con LES, pero en general, y a excepción de las secuelas en grandes prematuros y en caso de BCC, el desarrollo posterior de estos niños es normal.

Parto, puerperio y lactancia

La decisión sobre cuándo finalizar el embarazo y la vía del parto va a depender de la situación clínica y del riesgo para la madre y/o el feto.

El principal riesgo en el puerperio es el brote lúpico (además de la trombosis en pacientes con aPL). No se ha demostrado que la lactancia pueda influir sobre el LES, pero puede incrementar la astenia de las pacientes, e incrementa la pérdida de masa ósea en caso de tratamiento crónico con corticoides o heparina. Los riesgos de la lactancia sobre el neonato derivan principalmente del tratamiento de la madre, aunque existe debate sobre el posible desarrollo de LN por transferencia de anticuerpos antiRo/antiLa a través de la leche.

Manejo práctico del embarazo en pacientes con LES

Las pacientes deben ser informadas adecuadamente sobre los riesgos específicos de la TRA y el embarazo en su caso concreto. Debemos sentar una contraindicación en caso de enfermedad activa, especialmente si existe afección renal y/o de órgano mayor (lo ideal sería que el LES hubiera estado en remisión los 6-12 meses previos). Resulta fundamental una planificación adecuada y un seguimiento estrecho, interdisciplinario, por un equipo experto en el manejo de estas pacientes, en el que se incluya un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo. En la IO se recomienda utilizar preferentemente clomifeno. En caso de fracaso, implican un menor riesgo los GNRHa que las gonadotropinas en estas pacientes.

Es necesario una evaluación completa previa y una estricta monitorización periódica de la salud materna y fetal durante el embarazo (Tabla 2), así como una planificación adecuada del parto, preferiblemente en un centro con experiencia y que disponga de UCI neonatal.

Se recomienda cesárea en complicaciones graves, grandes prematuros y en trombopenias maternas graves (la anestesia epidural es segura con plaquetas entre 50-100.000/mm^3).

Obtendremos una analítica del neonato en el parto y a las 24 h. En caso de trombopenia neonatal, debe descartarse hemorragia intracraneal (ecografía) y realizar controles analíticos diarios durante, al menos, 4 días (nadir)[19].

Deberemos mantener la monitorización estrecha de las pacientes durante el puerperio, mensualmente hasta las 12 semanas; y contraindicaremos o limitaremos la lactancia únicamente cuando el tratamiento o el estado general de la paciente obliguen a ello.

Los recién nacidos no precisan un seguimiento especial, excepto en caso de LN. En este caso, se hará consejo materno (evitar fotoexposición, riesgos en nuevos embarazos…).

En general, se recomienda mantener el tratamiento con hidroxicloroquina, ya que su retirada puede precipitar un brote. Entre los inmunosupresores, sólo la azatioprina se considera segura

Tabla 2. ***Recomendaciones para la monitorización del embarazo en LES***

Primera visita	Hemograma, bioquímica con función hepática y renal, aclaramiento de creatinina (ClCr), básico de orina y proteinuria de 24 h., VSG* y C3/C4 Anticuerpos antiDNA, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Cifras tensionales (TA) y peso
Mensualmente**	Hemograma (recuento plaquetar), básico de orina, peso y TA Monitorización y Ecografía fetal, desde la semana 18-20
Trimestralmente**	ClCr. Proteinuria de 24 h (si orina anormal). C3/C4. Ac antiDNA
LES con Ac anti-Ro/La	**Eco-Doppler cardíaco fetal** Semanalmente, entre las semanas 16 y 26 **A partir de la semana 26** • Semanal, si riesgo alto de Bloqueo cardíaco congénito † • Cada 2, 3 semanas, si riesgo bajo **Analítica y ECG del neonato** Posteriormente, controles periódicos

* Se eleva en el embarazo. No útil en la monitorización.; ** incrementar frecuencia si anormal; † Lupus neonatal en embarazos previos.

en el embarazo y podría mantenerse o introducirse en caso de absoluta necesidad. Pueden usarse dosis bajas de AAS para prevenir preeclampsia, aunque no existen estudios específicos en LES.

En brotes leves-moderados de la enfermedad (piel, articular, trombopenia >50.000 plaquetas,...) se utiliza la prednisona y la metilprednisolona a dosis inferiores a 20 mg/día. Se utilizarán dosis elevadas (prednisona 1 mg/Kg/d vo o bolus ev de metilprednisolona) en caso de brote grave (renal, neurológico...). La dexametasona y la betametasona pasan la barrera placentaria y se reservan para el tratamiento de complicaciones fetales, aunque daremos preferencia a la betametasona por el riesgo de neurotoxicidad asociada a dexametasona.

Pueden utilizarse AINEs en caso de brote articular.

Trombopenias graves (<30.000 plaquetas), maternas o fetales, requieren inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg ev, a repartir entre 2 o 5 días). Las transfusiones de plaquetas se utilizan en caso de hemorragia, en trombopenias < 20.000 plaquetas, o si el parto es inminente y las plaquetas son inferiores a 50.000/mm^3.

La HTA en el embarazo suele tratarse con nifedipino, al que se puede añadir labetalol si el control es insuficiente.

Además, debemos tratar la anemia, la fiebre y la hipoalbuminemia, ya que pueden comprometer la salud fetal.

En cuanto al manejo, diagnóstico y tratamiento del BCC en el LN, se han establecido una serie de recomendaciones (Tablas 2 y 3). De momento, no se ha comprobado el beneficio del tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Anticuerpos Antifosfolípido e Infertilidad

Se está investigando si existe relación entre aPL e infertilidad primaria, así como interferencia en los procedimientos de Fecundación "in vitro"-Transferencia Embrionaria (FIV-TE), en mujeres con síndrome antifosfolípido (SAF). De hecho, algunos autores recomiendan, en mujeres infértiles, y sobre todo si van a someterse a un procedimiento de TE-FIV, determinar los aPL[20]. Sin embargo, la evidencia que relaciona los aPL con la infertilidad es, en el mejor de los casos, discutible y varios estudios recientes no han encontrado una asociación clínicamente significativa[21, 22, 23].

Anticuerpos Antifosfolípido y Fertilización "in Vitro"-Transferencia Embrionaria

Existen estudios a favor del tratamiento farmacológico (con AAS y/o heparina) en pacientes con fracasos previos de la TE-FIV y aPL positivos. Si bien, la indicación del tratamiento no debe generalizarse ya que los escasos resultados publicados de ensayos randomizados, no son concluyentes[24, 25].

Terapias de Inducción Ovárica

En relación con la hiperestrogenemia inducida por la IO, y dado que los estrógenos se encuentran implicados en la patogénesis del LES e incrementan el riesgo de trombosis, es esperable que estas terapias puedan exacerbar o inducir la aparición de LES, y/o favorecer la aparición de episodios trombóticos en mujeres con aPL.

Tabla 3. ***Tratamiento del bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el embarazo***

SITUACION CLÍNICA	TRATAMIENTO*
BCC 3º grado	Dexametasona 4 mg/d vo x 6 sem • Si persiste, retirar • Si revierte, continuar hasta parto †
Alternancia BCC 2º-3º grado	Dexametasona 4 mg/d vo x 6 sem • Si progresa a 3º grado, retirar • Si revierte, continuar hasta el parto
BCC de 1º o 2º grado	Dexametasona 4 mg/d vo hasta parto
BCC con disfunción miocárdica o hydrops	Dexametasona 4 mg/d vo hasta mejoría
Hydrops fetalis grave	Dexametasona 4 mg/d vo + plasmaféresis o Ig ev Parto si madurez pulmonar †

Pueden asociarse agonistas betaadrenérgicos e inotropos; † Implantar Marcapasos.

Pacientes sanas con aPL sin SAF definido
Se ha descrito un riesgo aumentado de trombosis en pacientes con aPL positivos, sometidas a IO, especialmente en el caso de concurrir un síndrome de hiperestimulación ovárica[26]. A pesar de ello, sigue sin recomendarse el screening sistemático de trombofilia previamente a la IO, éste no resulta coste-efectivo[27].

Pacientes con SAF definido, 1º o 2º
Es de destacar los resultados obtenidos por el trabajo de Huong ya citado anteriormente en el apartado de Lupus[11].

Manejo de las Pacientes con SAF ante la IO[28]
- Mujeres con SAF sin antecedente de trombosis: iniciar profilaxis con HBPM una vez extraído el óvulo.
- Mujeres con SAF y antecedente de trombosis: pasar el Sintrom a HBPM que debería retirarse 12-24 horas antes de la extracción del óvulo, y reintroducirse 6-8 horas después.

No existe evidencia de que la IO induzca la formación de aPL.

SAF y Embarazo
Riesgos Fetales
La tasa de pérdidas fetales prospectiva en el SAF primario es del 50-70 %, y en el secundario a LES alcanza el 90%. El riesgo de pérdidas fetales se relaciona directamente con el título de anticuerpos, particularmente de los aCL IgG.

Fracaso temprano del embarazo
Puede ser el resultado de una alteración en el desarrollo del trofoblasto, fundamentalmente por fallo en la implantación.

Complicaciones en el embarazo avanzado
El estudio histológico de las placentas de pacientes con SAF a menudo muestra infartos y trombosis en la vascularización útero-placentaria[29].

Otras complicaciones obstétricas
Además de los abortos, existe una alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), abruptio placentae y parto prematuro[30]. La insuficiencia placentaria ocurre entre un 12-30% de las gestantes con SAF.

Neonatos con SAF
Los hijos de mujeres con aPL positivos son generalmente sanos, excepto por las complicaciones propias de la prematuridad. Sin embargo, en algunos neonatos se ha encontrado trombosis de la vena renal, de la vena cava inferior, de la arteria cerebral media y de la aorta.

Riesgos Maternos
Las mujeres con SAF tienen un elevado riesgo de trombosis durante la gestación. La trombosis venosa puede aparecer en lugares poco habituales, como la vena cava inferior y las venas axilares, oculares, renales y hepáticas, así como en las venas de los miembros inferiores. La trombosis arterial puede afectar a las arterias retinianas, intracraneales, coronarias, mesentéricas y hepáticas. La proporción de trombosis venosa frente a la arterial en el SAF es de 2 a 1, y ambas tienden a ser recurrentes.

Manejo del Embarazo y Puerperio en Mujeres con SAF
En mujeres asintomáticas que tienen AL persistentemente positivo, y/o niveles elevados de aCL muchos investigadores coinciden en que no está indicado el tratamiento farmacológico, incluso con títulos elevados de anticuerpos, ya que las complicaciones obstétricas en estos casos tienen una frecuencia muy baja. Por este motivo, no estaría indicada la determinación de anticuerpos antifosfolípido, como método de screening[31].

Estaría indicado el tratamiento farmacológico en mujeres con riesgo intermedio (cumplen el criterio obstétrico de clasificación del SAF, sin LES asociado, ni episodios trombóticos previos), y riesgo alto (mujeres con una alta incidencia de pérdidas fetales, LES asociado, o algún episodio previo de trombosis).

Corticoides
Su uso se limita al tratamiento de la trombocitopenia materna, o del LES asociado (mantener dosis < 10 mg/día de prednisona).

Ácido acetilsalicílico
Si se decide la utilización de AAS, es preferible iniciar el tratamiento en el periodo de la preconcepción. Debe mantenerse el AAS al menos hasta la semana 34 de gestación, e incluso puede reintroducirse en el puerperio, ya que el estado protrombótico del embarazo abarca también las primeras 6 semanas postparto.

Heparina y ácido acetilsalicílico
Pacientes de alto riesgo, con SAF y antecedente de tromboembolismo precisan tratamiento con heparina. En los casos de pérdidas fetales recurrentes, pero sin antecedentes tromboembólicos, no existe todavía un consenso firme. La heparina debe iniciarse con el test de embarazo positivo, o cuando se comprueba el latido fetal[32]. La dosis óptima de heparina todavía es debatible, se recomienda ajus-

tarla en función del peso de la gestante, o basándose en el TTPa, o en los niveles de anti-factor Xa (el volumen de distribución de la heparina aumenta a medida que avanza el embarazo). Branch et al[33] hacen las siguientes recomendaciones respecto a las pautas de heparina:

- Tratamiento profiláctico (mujeres sin historia previa de episodios tromboembólicos, diagnosticadas en base a pérdidas embrionales recurrentes, una pérdida fetal, o antecedente de parto pretérmino por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria):

  a) Heparina no fraccionada: 7500-10000 U cada 12 horas en el primer trimestre, y 10000 U cada 12 horas en los trimestres segundo y tercero.

  b) Heparina de bajo peso molecular: enoxaparina 40 mg una vez al día, o 30 mg cada 12 horas, o dalteparina 5000 U una vez al día.
- Tratamiento anticoagulante (mujeres con episodios tromboembólicos previos)

  a) Heparina no fraccionada: cada 8-12 horas, ajustando la dosis en función del TTPa o del anti-factor Xa, para mantener rango terapéutico.

  b) Heparina de bajo peso molecular: Ajustando la dosis con el peso de la paciente (por ej., 1 mg/kg de enoxaparina, cada 12 horas, o 100 U/kg de dalteparina cada 12 horas). O bien dosis intermedia (ej. 40 mg de enoxaparina, o 5000 U de dalteparina una vez al día, hasta la semana 16, y las mismas dosis cada 12 horas, de la semana 16 en adelante)

La heparina de bajo peso molecular se recomienda frente a la heparina fraccionada. Además produce menor grado de trombocitopenia y de osteoporosis inducidas por heparina. La heparina de bajo peso es eficaz y segura , y comparándola con la heparina sódica se objetiva que ambos tratamientos son igualmente seguros[35].

Con la utilización prolongada de heparina se recomienda un suplemento de calcio (1000-2000 mg/día) y vitamina D (400-800 IU/día).

En las pacientes en las que se indicó tratamiento durante el embarazo, la tromboprofilaxis debe mantenerse durante las primeras 6 semanas postparto, principalmente en los partos con cesárea, en los que aumenta de forma significativa el riesgo de trombosis venosa. La profilaxis puede realizarse tanto con heparina, como con warfarina, ambas seguras para madres lactantes.

Warfarina

Pacientes con un episodio tromboembólico en un embarazo previo a pesar de una profilaxis adecuada con heparina, o pacientes con antecedente de tromboembolismo grave o trombosis cerebrovascular estando en tratamiento con heparina, tienen un alto riesgo de recurrencia, por lo que probablemente se beneficien del tratamiento con warfarina, entre las semanas 14 y 34 de gestación[36].

En las pacientes que sigan tratamiento anticoagulante a largo plazo, se debe sustituir el tratamiento oral por heparina antes de la concepción, o como tarde dos semanas después de producirse un retraso (la warfarina es teratógena principalmente entre las semanas 6 y 12 de gestación). En cualquier caso, a no ser estrictamente necesario, no se recomienda tampoco la utilización de warfarina en el segundo y tercer trimestres del embarazo, ya que no está exenta de riesgos. Dos semanas antes de la fecha prevista del parto se debe interrumpir la warfarina, e iniciar tratamiento con heparina.

Inmunoglobulinas

Parece prudente limitar este fármaco a las mujeres que estando recibiendo AAS más heparina, desarrollan complicaciones de la gestación[37, 38]. Cuando se utilizan inmunoglobulinas intravenosas, la dosis sugerida es de 0.4 mg/kg/día durante 2 a 5 días, repitiendo la pauta mensualmente. Las inmunoglobulinas intravenosas se reservan como segunda línea de tratamiento, cuando otras terapias han fracasado, o cuando existe una trombocitopenia grave asociada.

ESPONDILOARTROPATÍAS

El curso gestacional de artropatías inflamatorias como la Espondilitis Anquilosante (EA), la Artropatía Psoriásica (APs) y la Artritis Idiopática Juvenil ha sido menos estudiado que el de la Artritis Reumatoide (AR). Los resultados de estudios recientes[39, 40, 41] muestran claras diferencias de las pacientes gestantes con espondiloartropatías respecto a las pacientes con AR. Las pacientes con APs[42] mejoran o incluso remiten en el 80% de los casos, mientras que en el 80% de los casos de EA[43, 44] no se producen cambios, o incluso empeoran.

Cuándo contraindicar el embarazo

Debe contraindicarse el embarazo en los casos de enfermedad activa y si la paciente está tomando fármacos teratógenos.

Consejos preconcepcionales y tiempode espera antes de gestar

Se recomienda que la paciente se encuentre

inactiva de su enfermedad, debiendo suspenderse el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad según las recomendaciones de cada uno de ellos.

Efectos de la estimulación hormono-ovárica sobre la enfermedad
No existen estudios

Controles especiales en el embarazo
Lo más frecuente es que la mujer con espondiloartropatía tenga un embarazo normal[45], a menos que la enfermedad esté muy evolucionada, pues en este caso pueden aparecer problemas a medida que el feto crece, relacionados con la presión que éste ejerce sobre la columna vertebral.

Medicación a administrar y a evitar
Un aspecto importante que no debe olvidarse es el tema del tratamiento farmacológico, ya que algunos de los fármacos utilizados como inductores de remisión pueden afectar al desarrollo del embrión y del feto por lo que deben suspenderse antes de la concepción (ver capítulo). Durante el tiempo que la paciente deba abandonar el tratamiento farmacológico con AINEs e inductores de remisión, serán útiles los analgésicos como el paracetamol, las tablas de ejercicios y en ocasiones la hidroterapia en piscina caliente.

Complicaciones médicas posibles durante el embarazo y tratamiento
La incidencia de complicaciones como la artritis de articulaciones periféricas y de uveítis, fue mucho menor durante el embarazo, y peor en los 6 meses posteriores al parto[46]

Cuándo remitir al especialista
En el control de una gestante con espondilitis anquilosante deben participar conjuntamente el obstetra y el reumatólogo, preferiblemente dentro de una Unidad de Gestaciones de Alto Riesgo.

Momento de finalización del embarazo y vía del parto
Las mujeres con EA tienen bebés sanos y llevan el embarazo a término en la gran mayoría de los casos, siendo la tasa de abortos igual a la de la población general. Sí aparece una tasa de cesáreas mayor que en el resto de la población.

Precauciones en el puerperio y tipo de lactancia
Sería recomendable un seguimiento estrecho de la madre en el postparto, por la posibilidad de brotes de actividad de la enfermedad. No existe contraindicación de lactancia materna salvo en el caso de que la madre precise la reintroducción de un fármaco inductor de remisión.

FÁRMACOS EN REUMATOLOGÍA

La FDA (Food and Drug Administration) ha establecido una serie de categorías (Tabla 4) para clasificar a los diferentes fármacos según la existencia de estudios que prueben su inocuidad durante la gestación. Esta clasificación a veces resulta demasiado simple y puede llevar a confusión. Por ello vamos a realizar una descripción más detallada de las evidencias de seguridad en el embarazo de los fármacos más utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas (ver tabla 5).

Cuando un fármaco está contraindicado durante el embarazo se debe asegurar un método anticonceptivo eficaz. Por último es importante conocer qué fármacos pueden disminuir la fertilidad tanto en hombres como en mujeres.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

(Categoría B. Categoría D durante el tercer trimestre).

En términos generales se consideran bastante seguros durante los dos primeros trimestres, aunque pueden aumentar el riesgo de abortos cuando se administran durante el primero[47]. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas disminuyen la contractilidad uterina y pueden prolongar la gestación , deteriorar la función renal del feto y provocar oligohidramnios[48]. Otro problema descrito es el cierre prematuro del ductus arteriosus con la consiguiente hipertensión pulmonar, que suele ser reversible a los dos días de retirar el AINE[49]. También podrían provocar complicaciones hemorrágicas durante el parto tanto en la madre como en el recién nacido. Por todo ello debe evitarse su utilización durante el tercer trimestre.

Estas recomendaciones se basan en la experiencia acumulada con determinados AINEs como el neobrufeno, naproxeno, indometacina o diclofenaco. En el caso de la indometacina se recomienda restringir su utilización a dos días como máximo, a partir de ahí sería considerada dentro de la categoría D. Con los AINEs más nuevos como nabumetona, el meloxicam o los inhibidores selectivos de la COX-2 se tiene menos experiencia y se incluyen en la categoría C.

El ácido acetil-salicílico se clasifica en la categoría D cuando se utiliza a dosis plenas durante

Tabla 4. ***Categorías de riesgo para el feto según la FDA (Food and Drug Administration)***

Categoría		Descripción
A	Los estudios controlados muestran que no hay riesgo	En estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no se ha encontrado un aumento de riesgo para el feto durante el primer trimestre (no existe evidencia de riesgo en los otros dos trimestres), y la posibilidad de daño para el feto es escasa
B	No hay evidencia de riesgo en humanos	En estudios de reproducción en animales no se ha demostrado riesgo pero no hay estudios controlados en mujeres embarazadas. O bien, los estudios de reproducción en animales han demostrado algún efecto adverso (distinto a la disminución de fertilidad) que no se han confirmado en estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores)
C	El riesgo no se puede excluir	Los estudios en animales han demostrado efectos adversos sobre el feto (teratogénicos o afecta el embrión) y no hay estudios controlados en mujeres. O bien no hay estudios controlados ni en mujeres en animales. Este grupo sólo se debe administrar si el potencial beneficio supera al riesgo potencial sobre el feto
D	Evidencia de riesgo en humanos	Hay evidencia de riesgo sobre el feto humano, pero los beneficios de uso en la mujer embarazada pueden se aceptables a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario para tratar un situación que comprometa la vida de la madre o por una situación grave en la que fármacos más seguros no pueden utilizarse o son ineficaces)
X	Contraindicados en embarazo	Los estudios en animales o en seres humanos han demostrado anomalías fetales, o hay evidencia de riesgos para el feto basados en la experiencia de su uso en humanos o ambas cosas. El riesgo de su utilización en l mujer embarazada claramente es mayor que los posibles beneficios. El fármaco está contraindicado en la mujer embarazada o que pueda quedar embarazada

el tercer trimestre. Además puede provocar un síndrome de intoxicación por salicilatos en el feto que cursa con agitación, hipertonía e hiperreflexia. Cuando se utiliza a dosis menores de 150 mg es un fármaco seguro que no produce efectos deletéreos sobre el feto y se clasifica en el grupo C durante el tercer trimestre.

CORTICOIDES

La hidrocortisona, cortisona, prednisolona y metilprednisolona se inactivan en la placenta. Por este motivo su utilización en el embarazo se considera segura para el feto y se clasifican en el grupo B. De cualquier forma se recomienda que durante el primer trimestre se eviten las dosis altas (1-2 mg/kg) porque en un meta análisis se relacionó su uso con un riesgo elevado de hendidura palatina[50]. A dosis mayores de 20 mg/día pueden provocar hipoplasia de suprarrenales en el feto con insuficencia suprarrenal transitoria tras el parto. En la madre pueden provocar diabetes gestacional, hipertensión, retención de sodio, edema, rotura prematura de membranas u osteoporosis. La utilización crónica de corticoides provoca una supresión de la producción de ACTH, de tal forma que en situaciones de estrés se produce una insuficiencia suprarrenal y en el caso del parto (desde que se inician las contracciones) se debe asegurar una dosis de 75 mg de hidrocortisona[51] intravenosa repartida en tres dosis ó 15 mg de metilprednisolona. Si la situación es más grave como en el caso de una cesárea o enfermedad grave, las dosis necesarias de hidrocortisona pueden ser mayores (100 mg IV cada 8 horas). Durante los dos días siguientes al parto se reducirá la dosis hasta llegar a la pauta habitual.

Otros corticoides como la dexametasona y la betametasona no se inactivan en la placenta y sí actúan en el feto por lo que son clasificados en el grupo C[51]. De cualquier forma son de elección cuando se intenta tratar al feto intraútero como en el caso de bloqueos cardiacos asociados a anticuerpos anti-Ro.

Tabla 5. ***Clasificación del riesgo para el feto de los diferentes fármacos utilizados en reumatología (Modificada de Temprano et al)*** [51]

Fármaco	Categoría de la FDA	Utilización en lactancia	Comentarios
AINEs clásicos *	B (dos primeros trimestres) D (tercer trimestre)	Si. Riesgo potencial de ictericia y kernícterus	Se refiere a ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, piroxicam… Para la indometacina su utilización durante más de dos días pasa a la categoría C. AINEs más recientes como por ejemplo meloxicam o nabumetona se clasificarían como C
Aspirina	D (en dosis plenas) C (dosis inferiores a 150 mg)	Con precaución por el potencial efecto en la agregación plaquetaria del lactante	
Inhibidores selectivos de la COX-2	C (primer trimestre)	No hay datos	Evitar en tercer trimestre
Glucocorticoides	B	Si. Intentar dar la toma 4 horas después de la última dosis si esta es > 20 mg	Recordar dar las dosis de estrés durante el parto Dexametasona y betametasona si pasan la barrera placentaria y sólo están indicados cuando se quiera tratar al feto
Sales de Oro	C	La academia de pediatras de EEUU lo considera compatible	Se han descrito casos de rash, hepatitis y alteraciones hematológicas
Hidroxicloroquina	C	Sí	La Academia de Pediatras de EEUU lo considera compatible con la lactancia pero no así la ACR
Sulfasalacina	B D (al final del embarazo)	Sí	
Antagonistas del TNF	B (etanercept) C (infliximab)	Escasa información	Debido a los escasos datos sólo deben utilizarse en casos muy seleccionados
Anakinra	B	Escasa información	Escasa información
Rituximab	C	Escasa información	Siempre que sea posible se debe evitar en el embarazo
Ciclosporina A	C	No	Se puede utilizar con precaución por la experiencia en mujeres trasplantadas
Micofenolato mofetil	C	No	Evitar en el embarazo
D-penicilamina	D	Escasa información	
Azatioprina	D	No	Utilizar sólo en casos muy necesarios. Intentar reducir la dosis a partir de la semana 32
Ciclofosfamida	D	No	Evitar en el embarazo, y en especial en el primer trimestre
Metotrexate	X	No	Retirar 4 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo
Leflunomida	X	No	Administrar colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Después comprobar en dos determinaciones separadas durante dos semanas que los niveles son inferiores a 0,02 mg/l. Después esperar tres ciclos menstruales antes de de intentar la concepción

TNF: factor de necrosis tumoral

Hay pocos datos sobre el efecto de los preparados depot como la triamcinolona que se considera del grupo C[51] por lo que debe evitarse.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Se clasifican dentro de la categoría C de la FDA. Aunque no hay estudios concluyentes se ha sugerido la asociación de la ingesta de cloroquina en el embarazo con diversas anomalías como tumor de Wilms, hipertrofia del hemicuerpo izquierdo y alteraciones cocleovestibulares. La hidroxicloroquina, en cambio, a dosis inferiores a 6,5 mg/kg se ha mostrado segura en el embarazo en varias series de pacientes[52, 53, 54].

CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATE, LEFLUNOMIDA Y MICOFENOLATO

La FDA ha clasificado a estos fármacos en distintos grupos. A la ciclofosfamida en el grupo D, al metotrexate y leflunomida en el X y micofenolato en el C. La utilización de cualquiera de estos fármacos durante el embarazo presenta un alto riesgo de malformaciones para el feto por lo que están contraindicados[51]. Debe asegurarse una anticoncepción adecuada durante el tratamiento con estos fármacos. Se aconseja retirar el metotrexate 4-6 meses antes de la concepción, en el caso del micofenolato este periodo puede reducirse a 6 semanas. La leflunomida constituye una situación especial porque su metabolito activo tiene una vida media muy larga debido a que experimenta circulación enterohepática y por ello es necesario eliminarlo mediante la administración de colestiramina 8 g, tres veces al día durante 11 días. Tras discontinuar la colestiramina se realizan dos mediciones de leflunomida separadas por dos semanas. Si los niveles no son inferiores a 0,02 mg/l, se administra una nueva tanda de colestiramina. Tras la obtención de esos niveles se aconseja esperar tres ciclos menstruales antes de intentar la concepción.

SULFASALACINA

La FDA lo clasifica en el grupo B durante los dos primeros trimestres y en el D durante el tercer trimestre. La sulfasalacina no aumenta la mortalidad o morbilidad del feto durante el embarazo[55].

AZATIOPRINA

La FDA la clasifica en el grupo D. Se han descrito diversas anomalías como retraso en el crecimiento intrauterino, leucopenia, trombocitopenia, hipogammaglobulinemia e inmunosupresión en recién nacidos de madres que fueron tratadas con azatioprina durante la gestación, si bien estas alteraciones desaparecieron con el paso del tiempo[56]. En caso de enfermedad grave que requiera tratamiento inmunosupresor, la azatioprina puede ser una opción bastante segura, a dosis inferiores a 100 mg/día[51,57].

CICLOSPORINA A

Se clasifica en la categoría C de la FDA. En la experiencia acumulada en pacientes gestantes con ciclosporina por trasplante renal no se ha evidenciado un aumento de teratogenicidad[51].

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Dentro de este grupo incluimos a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab), antagonistas del receptor de la interleukina 1 (anakinra) y del receptor CD20 de los linfocitos (Rituximab).

Con estos nuevos fármacos se tiene poca experiencia y especialmente durante el embarazo. La FDA clasifica en el grupo B al etanercept, adalimumab y anakinra. En cambio en el grupo C se incluyen infliximab y rituximab. En general se recomienda evitar estos fármacos, aunque no hay evidencias de aumento de riesgo teratógeno[51].

Fármacos y fertilidad

La ciclofosfamida se asocia a amenorrea e infertilidad sobre todo en mujeres de más de 30 años[58, 59], guardando relación con la dosis acumulada más que con el tiempo de exposición. Puede afectar la fertilidad en el varón, siendo irreversible en algunos casos.

Micofenolato, azatioprina y ciclosporina no parecen alterar la fertilidad masculina ni producir alteraciones posteriores en el feto.

Aunque no se conoce la influencia del metotrexato y leflunomida sobre la fertilidad masculina, se recomienda retirar el metotrexato tres meses antes de intentar la concepción y con la leflunomida se actuará de forma semejante al caso de las mujeres.

La salazopirina provoca oligoespermia reversible hasta en el 70% de los casos, por lo que se recomienda retirarla entre 2 y 3 meses antes de intentar el embarazo.

Fármacos y lactancia

Están contraindicados el metotrexate, leflunomida, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A y micofenolato. Existe poca información y por lo tanto debe evitarse la utilización de inhibidores de la COX-2, anakinra, rituximab y de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Los antiinflamatorios pueden utilizarse, en especial aquellos con los que se cuenta con más experiencia como neobrufeno, diclofenaco o naproxeno, sin embargo existe cierto riesgo de ictericia y kernícterus. Los corticoides también se pueden administrar teniendo en cuenta que la toma de leche se debe posponer hasta cuatro horas después de la última dosis, sobre todo si es superior a 20 mg. Se pueden utilizar la hidroxicloroquina y la sulfasalacina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steen VD, Merdsger J. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. Artritis and Rheumatism 1999;42:763-768)
2. Pisa FE, Bovenzi M, Romeo L, et al. Reproductive factors and the risk of scleroderma: an italian case-control study. Arthritis and Rheumatism 2002;46:451-456.
3. Steen VD. Scleroderma and pregnancy. Rheumatic Disease Clinics of North America 1997;23:133-147
4. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. Obstetric and Gynecology 1999; 94:15-20
5. Mok CC, Kwan TH, Chow L. Scleroderma renal crisis sine scleroderma during pregnancy. Scandinavian Journal of Rheumatology 2003;32:55-57
6. Brown AN, Bolster MB. Scleroderma renal crisis in pregnancy associated with massive proteinuria. Clinical and Experimental Rheumatology 2003;21:114-116
7. Barret JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. Arthritis and Rheumatism 2000;43:1010-1015.
8. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid artritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2002;16:707-722.
9. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America 1997;23:195-212.
10. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 2000; 43: 550-556
11. Huong LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. Semin Arthritis Rheum 2002; 32: 174-188.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Immunological testing and interventions for reproductive failure. Scientific Advisory Committee Opinion paper 5, 2003.
13. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. Postgrad Med J 2001; 77: 157-165).
14. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. Lupus 2004; 13: 679-682.
15. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. Lupus 2005; 14: 89-94.
16. Branch DW. Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring. Lupus 2004; 13: 696-698.
17. Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. Lupus 2005; 14: 660-664.
18. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. Autoimmunity 2003; 36: 33-40.
19. Motta M, Tincani A, Lojacono A, et al. Neonatal outcome in patients with rheumatic disease. Lupus 2004; 13: 718-723.
20. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Reverter JC, Carmona F, Tassies D, Font J, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. Hum Reprod 1996; 11: 2310-5.
21. Porter TF. Antiphospholipid Antibodies and Infertility. Clinical Obstetrics and gynecology. 2001; 44(1): 29-35.
22. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. Am J Reprod Immunol 1996; 35:415-20.
23. Hatasaka H, Porter TF, Silver RM. Antiphospholipid antibody levels are not elevated among women with tubal factor and unexplained infertility. Annual Proceedings of the American Society of Reproductive Medicine, 1997.
24. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Lessing JB. Autoimmune disorders: another possible cause for in vitro fertilization and embryo transfer failure. Hum Reprod 1995;10:2560-3.
25. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: A metaanalysis. Fertil Steril 2000;73:330-3
26. Koo EJ, Rha JH, Lee BI, et al. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome. J Korean Med Sci 2002;17:574-576.
27. Fabregues F, Tàssies D, Reverter JC, et al. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. Fertl

Steril 2004;81:989-995.
28. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. J Autoim 2000;15:209-211
29. DeWolf F, Carreras LO, Moerman P, et al: Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 142:829-834,1982
30. Geis, William MD; Ware Branch, D. MD. Obstetric Implications of Antiphospolipid antibodies: Pregnancy loss and other complications. Obstet Gynecol. 2001;44(1):2-10
31. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. Am J Obstet Gynecol 1989;161:369-73
32. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome. Arthritis Rheum 2004;50:1028-39
33. Branch DW, Munther A, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Ostetric diagnosis, management, and controversies. Ostetrics and Gynecology 2003;101(6):1333-44
34. Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. Clin Appl Thromb Hemost. 2005;11(2):171-81
35. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. Fertil Steril. 2005;83(3):684-90
26. Tincani A, Branco W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. Lupus 2003;12:524-9
37. Branch D, Peaceman A, Druzin M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;188:122-7
38. Gordon C, Kilby MD. Use of intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. Lupus 1998;7:429-33
39. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. Am J Reprod Inmunol. 1992 Oct-Dec;28 (3-4):235-7
40. Ostensen M, Husby G. Pregnancy and rheumatic disease. A review of recent studies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Klin Wochenschr. 1984 Oct 1;62(19):891-5.
41. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 1983 Sep;26(9):1155-9.
42. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol. 1988;17(1);67-70.
43. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. Rheum Dis Clin North Am. 1989 May;15(2):241-54.
44. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. Arthritis Rheum. 1982 Feb;25(2):140-3.
45. Husby G, Ostensen M, Grant JT. Ankylosing spondylitis and pregnancy. Clin Exp Rheumatol. 1988 Apr-Jun;6(2):165-7.
46. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondilytis. The female aspect. J Rheumatol 1998; 25(1):120-124.
47. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposoure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368-72.
48. Yussolf Dawood M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1255-65.
49. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of preterm labor: effects on the fetal ductus arteriosus. N Engl J Med 1988; 319: 327-31.
50. Park -Willei L. Birth defects after maternal exposure to corticosterois. Teratology 2000,62:385-92.
51. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic Drugs in Pregnancy and Lactation. Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 112-21.
52. Buchanan N. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of series of 36 cases. Ann Rheum Dis 1996; 55: 486-8.
53. Costedoat-ChalumeauN, Amoura Z, Duhaut P, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue disease. Arthritis Rheum 2003;48: 3207-14.
54. Motta M, Tincani A. Antimalarial agents in pregnancy. Lancet 2002; 359:524-5.
55. Mogadam M, Dobbins 3rd WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981; 80:72-6
56. DeWitte BD, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and SCID associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. J Pediatr 1984; 104:625-9
57. Gordon C. Pregnancy and autoinmune diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 359-79.
58. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH,Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993; 119: 366-369.
59. Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al . Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclofosfamide. A study in 84 patients. J Rheumatol 2002; 29: 2571-2576.

Protocolos de tratamiento intravenoso en reumatología

S. Muñoz Gil, JM Senabre Gallego, J. Ivorra Cortés, J.A. Román Ivorra, J. J. Alegre Sancho, E. Beltrán Catalán, I. Chalmeta Verdejo, N. Fernández Llanio. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Las características de los pacientes y las enfermedades reumatológicas hacen que a menudo sea necesario recurrir a la vía intravenosa, por utilizar fármacos más rápidos o eficaces, minimizar los riesgos gastrointestinales o aumentar el intervalo entre dosis. Evidentemente la vía parenteral implica algunos inconvenientes y es necesario disponer de instalaciones y personal adecuado para monitorizar y minimizar los potenciales efectos adversos. En algunos casos la duración de las infusiones permitirá administrarlas en hospital de día y en otros será necesaria hospitalización ordinaria.

En el siguiente capítulo queremos ofrecer la información necesaria para administrar estos tratamientos, aportando datos actualizados sobre las indicaciones, posología, normas de infusión y efectos adversos de las infusiones intravenosas de metilprednisolona, ciclofosfamida, infliximab, rituximab, abatacept, bifosfonatos (ibandronato, zoledronato, pamidronato), prostaglandinas (iloprost, alprostadil) e inmunoglobulinas.

BOLUS DE METILPREDNISOLONA ENDOVENOSA

(Solu Moderin® 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g; Urbason soluble® 8 mg, 20 mg, 40 mg, 250 mg)

Introducción

Los glucocorticoides siguen ocupando un lugar importante en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Suprimen la respuesta inflamatoria interfiriendo en la síntesis de prostaglandinas e inhiben más selectivamente la vía de la COX-2. Producen inmunosupresión a nivel celular más que humoral, con disminución de la acción de monocitos y macrófagos y de la producción de citoquinas (IL1, IL2, TNFα)[1].

Indicaciones

La administración del tratamiento glucocorticoide endovenoso se reserva para la enfermedad activa con compromiso vital, el fallo de otras terapéuticas y la reactivación de la enfermedad tratada con corticoides orales[2].

La administración de corticoides en pulsos (> 250mg de prednisona o equivalente durante uno o varios días): en enfermedades reumáticas graves y/o que comprometan órganos vitales y la vida[3].

Precauciones antes de la administración

Se deberá realizar una evaluación previa al tratamiento (tabla 1) y valorar la relación riesgo/beneficio para el paciente, evitando su utilización si la enfermedad puede ser controlada por otros fármacos de menor toxicidad[1].

Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se estimará su duración y dosis con vista a elegir el preparado más idóneo, evaluar dosis equivalentes y características farmacodinámicas.

Las contraindicaciones relativas para el tratamiento con glucocorticoides son la osteoporosis grave y complicada, la diabetes mal controlada, la psicosis grave, la infección activa y los pacientes con inmunodeficiencia[1]. Se descartará la infección o contacto con tuberculosis, mediante la realización de una radiografía de tórax y el Mantoux con Booster. En caso de radiografía de tórax sin alteraciones pero con Mantoux o Booster positivo, se iniciará tratamiento profiláctico para tuberculosis con Isoniazida 300 mg oral asociado a piridoxina 10 mg/día durante 6 meses[4].

La administración repetida durante el embarazo eleva el riesgo de una insuficiencia suprarrenal en niños recién nacidos.

El uso concomitante de corticosteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, como las tiazidas o la furosemida, provoca una pérdida excesiva de potasio, así como con la anfotericina B o el tratamiento broncodilatador con xantinas o agonistas beta2. Los corticosteroides alteran la respuesta a los anticoagulantes y aumentan los requerimientos de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos[5].

Por lo tanto, se aconseja descartar infección activa previo al inicio del tratamiento con pulsoterapia, así como la realización de electrocardiograma y un control analítico con hemograma, ionograma y glucemia previo a la administración de cada una de las dosis. Al tercer día, se puede valorar la no realización de analítica si en los 2 días previos el ionograma era normal (niveles séricos de potasio).

Tabla 1: ***Evaluación previa antes del inicio del tratamiento con glucocorticoides***[1]

- Diagnóstico de certeza de la enfermedad
- Cuantificación de la gravedad de la enfermedad
- Plantear la duración, dosis y tipo de glucocorticoide a utilizar
- Descartar una infección activa previa, en especial la tuberculosis (radiografía de tórax y Mantoux) e infecciones por gérmenes oportunistas en pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante
- Valorar si existe una intolerancia a la glucosa o antecedentes de diabetes mellitus gestacional.
- Intentar identificar signos de osteoporosis en pacientes de alto riesgo (radiografía de columna o densitometría ósea en posmenopáusicas, pacientes de edad avanzada y pacientes con actividad física muy limitada)
- Signos de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de alteraciones psicológicas graves

Forma de administración

La dosis dependerá de la afección para la cual estén indicados, de acuerdo a la gravedad, pronóstico y duración de la enfermedad, así como la respuesta o tolerancia del paciente[6]. Éstos se administran habitualmente por vía endovenosa en caso de administración de dosis masivas en forma de pulsoterapia con 6-metilprednisolona (prednisolona 5 mg equivale a metilprednisolona 4 mg).

Metilprednisolona

Es un corticoide de acción intermedia similar a la prednisolona, con menor efecto mineralcorticoide que ésta, no requiere metabolización hepática. Se administra en forma de succinato sódico de metilprednisolona en dosis de 250- 1000 mg cada 24 horas i.v. en 250 cc de suero salino 0.9% y/o glucosado 5% durante 3-5 días. Cuando la dosis es menor de 250 mg se administra al menos en 5 minutos, y cuando la dosis es mayor de 250 mg se administra en más de 30 minutos[6]. El efecto de la pulsoterapia es máximo y muy rápido pero de corta duración. Tiene la ventaja de no suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, por lo que se puede suspender bruscamente. Es preciso monitorizar la tensión arterial, frecuencia cardiaca, electrocardiograma y glucemia al inicio, a la hora y a las 2 horas de la administración de la pulsoterapia.

Tabla 2: ***Efectos adversos del tratamiento con glucocorticoides***[1]

Oculares: catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento presión intraocular), desprendimiento de retina y exoftalmos

Cardiovasculares: dislipemia, arteriosclerosis precoz, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos (retención hidrosalina) y alcalosis hipocaliémica.

Gastrointestinales: dispepsia, esofagitis, úlcera péptica y hemorragia digestiva (con administración simultánea de AINEs), pancreatitis, perforación intestinal e hígado graso

Endocrino-metabólicos: síndrome de Cushing, supresión del eje hipotálamo- hipofisario-suprarrenal, impotencia, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, intolerancia a la glucosa, coma hiperosmolar, hiperlipemia, balance nitrogenado negativo, hipocaliemia, hipocalcemia, retención de sodio, alcalosis metabólica e insuficiencia suprarrenal secundaria

Musculoesqueléticos: miopatía, cierre de epífisis óseas en niños, osteoporosis (fracturas) y osteonecrosis aséptica

Neuropsiquiátricas: hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), convulsiones, alteraciones del humor y de la personalidad (hipomanía, depresión), deterioro de la memoria (con el empleo pulsátil de metilprednisolona i.v.), acatisia, insomnio y psicosis

Dermatológicos: acné, hirsutismo, fragilidad capilar, adelgazamiento cutáneo, estrías violáceas atróficas, retraso de curación de las herida y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (inmediatamente después del inicio del tratamiento)

Alteraciones del sistema defensivo del huésped: retraso de la hipersensibildad retardada y alteraciones de los mecanismos de defensa con susceptibilidad de desarrollar infecciones (reactivación de tuberculosis, infecciones oportunistas, Herpes-Zóster)

Precauciones tras la administración

Es conveniente realizar una analítica post-infusional con hemograma y bioquímica con iones.

En los pacientes tratados con dosis elevadas prolongadas y con pulsoterapia el efecto terapéutico es mayor, pero los efectos secundarios son más frecuentes y de mayor gravedad (tabla 2)[1].

En ocasiones se ha observado la presencia de arritmias cardíacas y/o colapso circulatorio en

caso de administración rápida. Con menor frecuencia se ha detectado bradicardia durante o después de la administración de la pulsoterapia sin relación con el tiempo de su administración. La metilprednisolona tiene una probabilidad ligeramente menor que la prednisolona de inducir retención de agua y sodio[2].

Se debe controlar e intentar evitar los efectos adversos más frecuentes, siendo conveniente instaurar tratamiento específico para cada caso. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado son la osteoporosis, la susceptibilidad a infecciones y los endocrino-metabólicos (tabla 2)[2].

CICLOFOSFAMIDA IV

(Genoxal ® 200mg, 1 g)

Introducción

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Es el agente alquilante más utilizado en las enfermedades reumáticas. Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticos para ser citotóxico. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo siendo citotóxico sobre las células en división, interfiriendo en la proliferación celular, y también en reposo, provocando la muerte de la célula[7]. Su acción terapéutica se ejerce a través de la citotoxicidad sobre elementos inmunes y por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, con variación según la dosis, ruta y momento de administración. Su excreción se lleva a cabo principalmente por vía renal.

Indicaciones

- La ciclofosfamida constituye la medicación más ampliamente usada en el tratamiento de la nefritis lúpica, junto con los corticosteroides[7].
- Puede administrarse en la artritis reumatoide grave con complicaciones extraarticulares como neuropatías, úlceras cutáneas resistentes, enfermedad intersticial pulmonar o vasculitis necrotizante[8].
- Otras indicaciones incluyen las vasculitis sistémicas primarias asociadas a ANCA[7].

Precauciones antes de la administración

Antes de iniciar el tratamiento con ciclofosfamida, se debe descartar cualquier infección activa, así como contacto con enfermedad tuberculosa (Mantoux con Booster). Los pacientes con historia de infecciones recientes por varicela zoster, herpes simple u otras infecciones víricas tienen un mayor riesgo de reactivación de las mismas al recibir el tratamiento7. Algunos autores recomiendan realizar profilaxis cuando los linfocitos CD4 se encuentran por debajo de 300/mm^3[7].

Está contraindicada en situaciones de hipersensibilidad a la misma. No se aconseja la administración de vacunas de virus vivos durante el tratamiento ni las dos semanas previas al inicio del mismo, así como tampoco el contacto con personas que hayan recibido recientemente la vacuna oral del poliovirus (transmisión aérea).

Debe descartarse el embarazo en el momento del inicio del tratamiento por ser un fármaco teratógeno, así como durante el mismo aconsejándose la utilización de contraceptivos. Se debe informar al paciente de la toxicidad gonadal cuando se utilizan dosis prolongadas. La ciclofosfamida se excreta en leche materna, por lo que está contraindicada en periodo de lactancia[8].

El paciente deberá ingerir grandes cantidades de líquido al día (7-12 vasos/ 3 litros durante las siguientes 48 horas tras el tratamiento) durante la administración del tratamiento y tras éste, y vaciar frecuentemente la vejiga para evitar la toxicidad vesical del fármaco. Se aconseja la hidratación endovenosa previo a la administración de ciclofosfamida i.v[8].

Previamente a la administración de la ciclofosfamida se realizará un hemograma para descartar leucopenia-neutropenia y trombopenia, así como una bioquímica con función renal y hepática para descartar afectación renal y/o hepática que podrían contraindicar la administración de la misma o la modificación de la dosis.

Algunos de los fármacos que pueden causar interacciones con la ciclofosfamida endovenosa son los barbitúricos y la doxorrubicina. Los barbitúricos pueden aumentar la toxicidad de ciclofosfamida al estimular su metabolismo hepático. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida. Además, se ha informado que la ciclofosfamida puede potenciar la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina[9].

Forma de administración

La utilización de pulsos de ciclofosfamida reduce la dosis acumulada de esta medicación y expone a los pacientes a una toxicidad potencial por períodos de tiempo más cortos que cuando se usa en su forma oral[8].

Tabla 3: ***Protocolo de administración de ciclofosfamida endovenosa (8-9 horas)***

1) Hidratación previo al tratamiento durante 4 horas: Suero glucosalino 500 cc/6horas durante las 3 primeras horas (3000 cc) y 1000 cc durante la última hora
2) Pauta antiemética de primera elección durante 15 minutos: Ondansetron 8 mg + Dexametasona 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
3) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetron 3 mg + Dexametason 8 mg + Cloruro sodio 50 cc
4) Antídoto durante 15 minutos: Mesna 100 mg/m2 + Cloruro sodio 50 ml
5) Antineoplásico durante 30 minutos: Ciclofosfamida 1000 mg + Cloruro sodio 250 cc.
6) Antídoto durante 2 horas: Mesna 200 mg/m2 + Cloruro sodio 100 cc
7) Pauta antiemética alternativa durante 15 minutos: Granisetrón 3 mg + Cloruro sodio 50 cc
8) Hidratación tras tratamiento: Suero glucosalino 1000 cc en 1 hora

Aunque no existe una pauta establecida para el tratamiento con ciclofosfamida endovenosa en bolos, la dosis inicial oscila entre 500-750 mg/m^2 de superficie corporal, siendo la dosis total por bolo de 0.5 a 2.5 gramos y su administración en intervalos de una semana a un mes durante los 3-6 primeros meses, y posteriormente de cada 3 meses durante 1-2 años (dosis máximas 1.5 g/mes). El ajuste de dosis se hará en función de la actividad de la enfermedad y de la toxicidad hematológica. Se realizará un ajuste de la siguiente dosis de ciclofosfamida en función de los resultados obtenidos en el hemograma a los 15 días. Si los leucocitos se encuentran entre 3000-5000, en el siguiente pulso se administrará la misma dosis. Si los leucocitos son menos de 3000, se disminuye el pulso a 500 mg/m^2. Si los leucocitos se encuentran por encima de 5000, puede aumentarse la dosis a 1000 mg/m^2[9]. Es necesario también ajustar la dosis en relación con la función renal[7].

Junto con la administración de ciclofosfamida es necesario asegurar una adecuada hidratación para prevenir la cistitis hemorrágica y para diluir los metabolitos de ciclofosfamida y todos los desechos celulares producidos por los efectos citotóxicos del fármaco (tabla 3)[9].

Precauciones tras la administración

Es recomendable realizar a los 7-14 días del bolus un hemograma y un análisis de orina con examen microscópico[8].

Tabla 4: ***Reacciones adversas tras la administración de ciclofosfamida***[1]

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Hematológicas: es la principal reacción adversa de la ciclofosfamida. Por su toxicidad medular se manifiesta como pancitopenia con leucopenia, neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. La leucopenia alcanza su máximo a los 7-10 días desde el tratamiento, recuperándose después entre 18-25 días
- Infecciones oportunistas: en ocasiones pueden ser graves
- Gastrointestinales: incluyen anorexia y nauseas o vómitos. La emesis es más probable después de dosis endovenosas elevadas y suele aparecer a las 8 horas de la administración, manteniéndose varios días después. Menos frecuentes son dolor abdominal, diarrea, ulceraciones de la mucosa oral o colitis hemorrágica
- Urinarias: cistitis hemorrágica. Puede producirse después de una única dosis elevada o como resultado de un tratamiento prolongado. La toxicidad de la ciclofosfamida sobre la vejiga se atribuye a los efectos irritantes de uno de los metabolitos, la acroleína, sobre la mucosa
- Trastornos gonadales: Puede ocasionar infertilidad. Las mujeres tratadas con ciclofosfamida pueden cesar de menstruar. Una vez suspendida la medicación, estas funciones se suelen recuperar
- Dermatológicas: la ciclofosfamida puede ocasionar alopecia reversible y fragilidad capilar
- Pulmonares: se han comunicado caos de neumonitis intersticial que pueden ser fatales
- Cardiotoxicidad: los principales efectos ocurrieron con dosis altas de ciclofosfamida y fueron miocarditis, necrosis miocárdica difusa y pericarditis.
- Neoplasias: en los 5 primeros años de tratamiento no se ha visto mayor incidencia de enfermedades malignas. Sin embargo, se objetiva un aumento de éstas en el período entre los 5-15 años desde el comienzo del tratamiento, afectando a tracto urinario, piel y médula ósea (aumento del riesgo de linfomas y leucemias). El riesgo de neoplasias parece ser proporcional a la dosis acumulada, aumentando considerablemente con dosis mayores de 30 gramos

La ciclofosfamida tiene un intervalo terapéutico muy bajo, por lo que es frecuente que la dosis terapéutica ocasione síntomas de toxicidad. Puede aparecer toxicidad aguda como nauseas y vómitos (4-12 horas de su administración), reten-

ción hídrica e hiponatremia[8]. Algunos de los efectos secundarios que pueden aparecer con la administración de ciclofosfamida se muestran en la tabla 4[7].

INFLIXIMAB
(Remicade ® 100mg)[10]

Introducción
Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino[11]. Administrado endovenoso tiene una distribución predominantemente dentro del compartimento vascular. Las vías de eliminación no se han caracterizado. No se observan diferencias relacionadas con la edad o el peso en el aclaramiento o volumen de distribución del fármaco.

Su mecanismo de acción consiste en la unión y neutralización del factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNFα), tanto a la forma homotrimérica transmembrana como a la monomérica, logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediante la formación de complejos inmunes infliximab-TNFα que son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como la IL-6 y la proteína C reactiva.

Indicaciones
Artritis Reumatoide
En combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:
- Pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMES.

Espondilitis anquilosante
Indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional (FAMEs).

Artritis psoriásica
Indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Deberá administrarse en combinación con metotrexato o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado el éste.

Precauciones antes de la administración
La administración de infliximab se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Las perfusiones deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes se les debe entregar una hoja informativa de posibles efectos adversos y la tarjeta de alerta especial, así como una hoja informativa para el médico de atención primaria y otras especialidades (urgencias). El paciente debe firmar el consentimiento informado previo a la administración del fármaco.

Las contraindicaciones absolutas para su administración son la hipersensibilidad al fármaco o proteínas murinas, el embarazo y la lactancia, la sepsis o infección activa crónica o localizada (sepsis, abscesos e infecciones oportunistas), con especial atención a la posible infección o contacto con tuberculosis, y los antecedentes personales de insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA).

Se tendrá precaución en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, recomendando que se evite la exposición a factores de riesgo potenciales para las mismas. Se han observado infecciones por tuberculosis, bacterianas, fúngicas invasivas y otras oportunistas, en algunos casos con desenlace fatal. No se recomienda la combinación con anakinra ni con otros fármacos biológicos por el aumento en el número de infecciones graves.

En pacientes portadores crónicos de la hepatitis B, se deberá evaluar y controlar adecuadamente antes del inicio y durante el tratamiento con infliximab por una posible reactivación del virus.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se debe evaluar la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (latente) con una detallada historia clínica con antecedentes personales de TBC o posible contacto, y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se realizará la prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux con Booster) y radiografía de tórax, anotándolo en la tarjeta de alerta para el paciente. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva se debe iniciar un

Tabla 5: ***Prueba de la tuberculina***[3]

1) Antes de iniciar el tratamiento con un tratamiento biológico o inmunosupresor, es necesario realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente. Se considerará que la prueba cutánea de tuberculina ha dado un resultado positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm

2) En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, ésta se repetirá transcurrida una semana ("booster"). La lectura de esta segunda prueba se considerará resultado válido

3) Se administrará quimioprofilaxis en cualquiera de las situaciones siguientes:
- Mantoux positivo (>5mm) en la primera o segunda prueba
- Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas y placa de tórax con lesiones sugestivas de infección tuberculosa
- Mantoux negativo (<5mm) en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnosticado de tuberculosis activa

4) La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se realizará tratamiento con el fármaco inmunosupresor o biológico hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis

tratamiento profiláctico para la misma con Isoniazida 300 mg/día (asociado a vitamina B6) durante 9 meses y al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento con infliximab, considerándose cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con infliximab (tabla 5)[12].

Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasias, así como en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Se revisará el riesgo y los beneficios para los pacientes con displasia de nuevo diagnóstico y se considerará de forma individualizada la interrupción de la terapia.

En pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición, se considerará cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes del inicio de la terapia.

Tabla 6: ***Protocolo de administración de infliximab en infusión corta***[4]

1) Exclusión de pacientes con antecedentes de alergias o reacciones infusionales. Obtener vía venosa

2) Monitorización de constantes vitales

3) Cálculo de la dosis de infliximab según el peso del paciente. Preparación de la infusión

4) Monitorización de constantes vitales cada 30 minutos durante la infusión:
- Primera hora infusión: infusión de 10 ml en 15 minutos. Aumentar la infusión 125-300 ml/h hasta completar la primera hora
- Alternativa: 100 ml/h en 15 minutos, 300 ml/h en 45 minutos

No se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo ni durante la lactancia (no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab). Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.

Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes con antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismo vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, por lo que no se recomienda la administración concomitante de éstas. Se recomienda la vacunación para la gripe y neumococo previo a la administración del tratamiento.

Por lo tanto, se aconseja la realización de una radiografía de tórax, un Mantoux con Booster, un electrocardiograma y unas serologías víricas (VHB, VHC, VIH) a todo que vaya a iniciar el tratamiento con infliximab, así como un test de embarazo a las pacientes en edad fértil.

Forma de administración

La ampolla de 100 mg de infliximab se administra diluida en 250 cc de solución para perfusión 0.9% de cloruro sódico por vía intravenosa en adultos > 18 años en todas las indicaciones aprobadas.

Tabla 7: ***Manejo de reacciones infusionales durante el tratamiento con infliximab***[4]

Definición

- Reacciones infusionales no leves: caída de la presión arterial diastólica < 20 mmHg con /sin nauseas y con/sin otros síntomas como cefalea.
- Reacciones infusionales severas: caída de la presión arterial diastólica > 20 mmHg, con/sin broncoespasmo y con/sin rash.
- Reacción anafiláctica: prurito, urticaria, angioedema, distrés respiratoria, hipotensión y/o dolor abdominal inmediatamente o en las primeras 24 horas tras la infusión.

Manejo

- Sin reacciones infusionales: observación durante 1 hora tras la finalización de la administración.
- Reacciones infusionales leves: disminuir o interrumpir la infusión al menos 30 minutos, manteniendo la vía venosa y la hidratación del paciente, y valorar la necesidad de administrar hidrocortisona 100 mg intravenosa, antihistamínicos y/o paracetamol. Una vez resuelta la reacción, reanudar la infusión a menor velocidad. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.
- Reacciones infusionales severas, reacción anafiláctica y en reacciones infusionales leves que no se resuelven con las medidas anteriores o empeoran: interrumpir la infusión y mantener la vía venosa y la hidratación del paciente. Administrar hidrocortisona 100 mg intravenoso, antihistamínicos y, si es necesario, broncodilatadores, adrenalina y/o oxígeno. Si empeoramiento, interrupción del tratamiento con infliximab. Para las siguientes infusiones, considerar la velocidad de la infusión y el pre-tratamiento con hidrocortisona 100 mg intravenosos y/o antihistamínicos.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

Tabla 8: ***Reacciones adversas de infliximab en notificaciones de post-comercialización***[1]

(Frecuentes: >1/100,<1/10; poco frecuente: >1/1000,<1/100; raras: >1/10000; muy raras: <1/10000, incluidos casos aislados)

Infecciones e infestaciones

- Raros: infecciones oportunistas (tuberculosis, micobacteriosis atípicas, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis)
- Muy raros: Salmonelosis, reactivación de la hepatitis B

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

- Raros: linfoma de células T hepatoesplénico (pacientes adolescentes y adultos jóvenes con E. Crohn), linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin y E. Hodgkin)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Raros: Pancitopenia
- Muy raros: Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico

- Poco frecuentes: reacciones anafilácticas
- Raros:shock anafiláctico, enfermedad del suero, vasculitis

Trastornos del sistema nervioso

- Raros: Enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple y neuritis óptica); sdr. Guillain-Barré, neuropatías, insensibilidad, hormigueo, crisis convulsivas
- Muy raros: mielitis transversa

Trastornos cardíacos

- Raros: empeoramiento de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca de nueva aparición
- Muy raros: derrame pericárdico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Raros: neumonitis intersticial/fibrosis

Trastornos gastrointestinales

- Raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

- Raros: hepatitis
- Muy raros: daño hepatocelular, ictericia, fallo hepático, hepatitis autoinmune

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Raros: vasculitis (principalmente cutánea).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión

Artritis Reumatoide
Iinfliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Pacientes no tratados previamente con infliximab: 3 mg/Kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/Kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

En pacientes con artritis reumatoide seleccionados cuidadosamente que han tolerado 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab y que están en tratamiento concomitante con metotrexato, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora (tabla 6)[13]. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

La respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta parcial se puede aumentar la dosis del FAME asociado y/o adelantar la dosis a 6 semanas. Si la respuesta es inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1.5mg/kg, hasta una dosis máxima de 7.5mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Tras la retirada del tratamiento, si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. Reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma del fármaco menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de fármaco de más de 16 semanas.

Espondilitis anquilosante
Se administra a dosis de 5mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Artritis psoriásica
La dosis utilizada es de 5mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido.

Si se producen reacciones agudas durante la perfusión, ésta se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia (adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial). Los anticuerpos frente a infliximab que se pueden desarrollar se han asociado a un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión y a una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de infliximab

Precauciones tras la administración
A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la misma. El manejo de las mismas se muestra en la tabla 7[13].

En los estudios clínicos realizados, se observan reacciones adversas en el 57 % de los pacientes con infliximab respecto al 36 % en placebo. Aproximadamente un 3% tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos (principalmente disnea, urticaria, cefaleas).

1) Reacciones más frecuentes (1-10%). Cefalea, vértigo, mareo, hipertensión, enrojecimiento facial, fatiga, dolor torácico, infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario, nauseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rash, prurito, urticaria, aumento de sudoración, sequedad cutánea, reacciones relacionadas con la infusión.

2) Reacciones relacionadas con la infusión de infliximab en 19 %, respecto 8 % en el grupo placebo.

3) Infecciones: 26 % infliximab, 16 % placebo. Infecciones graves alrededor del 4 % tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo.

4) Anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA). Los pacientes que presentan estos anticuerpos son más susceptibles de experimentar reacciones infusionales, aunque esto disminuye cuando se administra conjuntamente con metrotexate.

5) Anticuerpos antinucleares (ANA). Los pacientes con ANA positivos aumentaron de 43 % a 57%. Aproximadamente un 17 % de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-dsDNA. En 2 pacientes se objetivó un síndrome lupus-like y 6 pacientes desarrollaron neoplasia, pero no se ha determinado que exista una asociación con el tratamiento.

6) Hipersensibilidad retardada: Se observó en un estudio de 40 pacientes, de los cuales un 25% de pacientes que habían tomado infliximab por enfermedad de Chron presentó reacciones de hipersensibilidad retardada cuando nuevamente fueron tratados con infliximab después de 2 o 4 años. No se ha observado cuando el intervalo entre suspensión y readministración es menor de 14 semanas, por ello infliximab se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión, después de este tiempo se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía.

7) Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En estudios clínicos se detectaron 5 linfomas y 24 neoplasias que no fueron linfomas en 5706 pacientes tratados con infliximab. En el seguimiento de seguridad a 5 años se notificaron 5 casos de linfoma y 38 de neoplasias en 6234 pacientes. Desde 1998 hasta agosto del 2005 se han notificado 1909 casos de neoplasias, entre los que había 347 casos de linfomas, con una exposición estimada de 1909041 pacientes año desde la primera exposición.

8) Insuficiencia cardiaca: Se observó una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10mg/kg. También ha habido notificiaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida, alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

9) Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST (ALT más frecuente que AST) en pacientes que recibían infliximab, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes inmunosupresores, la mayoría de ellas transitorias y sin progresión a daño hepático severo (elevaciones ALT>5 veces el límite superior de la normalidad en el 1%).

Los acontecimientos adversos notificados tras la comercialización del infliximab se muestran en la tabla 8[10].

RITUXIMAB

(Mabthera ® 500 mg)[14]

Introducción

Rituximab, también conocido como anti-CD20 o IDEC.C2B, es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética. El anticuerpo es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene secuencias variables de cadenas ligera y pesadas murínicas y secuencias de regiones constantes humanas. Se dirige selectivamente a un subgrupo de linfocitos B que expresan CD20, por lo que no afecta a las células pluripotenciales, pro-B y plasmáticas. Produce una depleción de los linfocitos B periféricos de la circulación por tres mecanismos diferentes: lisis del linfocito B mediada por el complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediante la inducción de apopotosis o muerte celular programada in vivo.

Indicaciones

Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide grave que han obtenido una respuesta insuficiente o no han tolerado otros FARME, incluido uno o más tratamientos con inhibidores TNF.

Precauciones antes de la administración

Se administrará bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia y en un entorno donde se disponga de inmediato de medios de reanimación. Deben estar disponibles fármacos y medidas de tratamiento de soporte (noradrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides, líquidos i.v., vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, paracetamol y otros) que se administrarán según esté indicado médicamente en caso de una reacción durante la infusión.

Las contraindicaciones absolutas son:

1) Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del preparado o a las proteínas murinas.

2) Infecciones activas, graves y/o inmunodeficiencia grave.

3) Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) o cardiopatía no controlada grave.

Tabla 9: ***Protocolo infusión del Rituximab***[3]

Primera Infusión (tiempo mínimo 4 h y 15 min):

Tiempo (minutos)	*Velocidad de infusión (ml/h)*
0-30	12
31-60	24
61-90	38
91-120	50
121-150	62
151-180	75
181-210	88
211-240	100
241-255	100

Segunda Infusión (tiempo mínimo 3 h y 30 min):

Tiempo (minutos)	*Velocidad de infusión (ml/h)*
0-30	24
31-60	50
61-90	75
91-120	88
121-150	100
151-180	100
181-95	100

Se valorará cuidadosamente la administración de rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves. Se debe descartar la infección tuberculosa activa o el contacto con tuberculosis, adoptando las medidas terapéuticas o profilácticas en cada caso si fuera necesario de forma similar a otros tratamientos biológicos (tabla 5)[12].

En pacientes con antecedentes conocidos de episodios cardíacos, antes del tratamiento con rituximab debe considerarse el riesgo de una complicación cardiovascular como consecuencia de una reacción a la infusión. Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes con cardiopatías o neumopatías preexistentes o antecedentes de acontecimientos adversos cardiopulmonares clínicamente significativos.

No debe administrarse en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos > 65 años.

Treinta minutos antes de cada infusión es preciso administrar premediación intravenosa (metilprednisolona 100 mg + paracetamol 1 g + dexclorfeniramina 5 mg + cloruro sódico 50 cc), para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. Dado que durante la infusión puede darse hipotensión, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento antihipertensivo durante 12 horas antes del tratamiento.

Durante el tratamiento con Rituximab se puede continuar con el tratamiento base de glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. No está recomendado el uso concomitante con otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Los pacientes que estén siendo considerados para el tratamiento con Rituximab deberán cumplimentar la vacunación de los adultos contra las enfermedades infecciosas según las directrices locales/nacionales. Éstas deberán finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de Rituximab. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes con depleción de linfocitos B.

Rituximab no debería administrarse en una mujer embarazada, ya que la IgG atraviesa la barrera placentaria pudiendo provocar en el feto depleción de células B, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento, las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos contraceptivos eficaces. Tampoco las mujeres tratadas con Rituximab deberían amamantar a sus hijos durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes, ya que la IgG materna se elimina en la leche aunque se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna.

Por lo tanto, previo a la administración del tratamiento se realizará una radiografía de tórax, Mantoux con Booster, electrocardiograma, prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, hemograma, bioquímica con función hepática y renal, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina y de forma opcional las inmunoglobulinas y las poblaciones linfocitarias CD19.

Forma de administración

En Artritis reumatoide, el Rituximab se administra en ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento consta de dos infusiones i.v. de 1000mg, diluidas en cloruro sódico 0.9% ó dextrosa al 5% en agua (concentración calculada de rituximab 1-4 mg/ml), separadas por dos semanas (tabla 9)[15].

Primera infusión de cada ciclo
El ritmo inicial recomendado es de 50mg/hora. Después de los 30 primeros minutos, puede aumentarse en incrementos de 50mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Segunda infusión de cada ciclo
Si el paciente tolera bien la primera infusión, las dosis ulteriores de Rituximab pueden infundirse a un ritmo inicial de 100mg/h y aumentarse en incrementos de 100mg/h a intervalos de 30 minutos hasta un máximo de 400mg/h.

Se debe realizar una monitorización de constantes durante la infusión de Rituximab (tensión arterial, temperatura axilar, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente cada hora.

En pacientes que desarrollan reacciones a la infusión (sobre todo disnea grave, broncoespasmo o hipoxia) se interrumpirá de inmediato la infusión y no se reiniciará hasta la resolución completa de todos los síntomas. Acto seguido puede reanudarse, inicialmente a una tasa no mayor del 50% del ritmo previo. Si reaparecen las mismas reacciones adversas graves, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse caso por caso. Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión suelen responder a una disminución del ritmo. Éste puede aumentarse cuando se resuelvan los síntomas.

Precauciones tras la administración
Se ha demostrado que los ciclos ulteriores son eficaces, siendo preciso basar la necesidad de éstos en la actividad de la enfermedad. Todavía está en investigación el intervalo óptimo entre ciclos, probablemente situado entre 24-48 semanas.

Se monitorizarán los pacientes clínica y analíticamente mediante hemograma, bioquímica con función renal y hepática, aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), y de forma opcional las inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias CD19.

Los datos obtenidos a partir de 1039 pacientes con Artritis reumatoide expuestos a Rituximab indican que en general es bien tolerado. La mayor parte de efectos adversos son de intensidad leve o moderada.

La incidencia de reacciones a la infusión, que se relacionan con la liberación de citoquinas y/o mediadores químicos, disminuye con las infusiones posteriores, siendo la mayoría de ellas de intensidad leve o moderada. La premedicación con glucocorticoides i.v. reduce tanto la incidencia como la gravedad de las reacciones a la infusión.

Tabla 10: ***Reacciones adversas graves del Rituximab en notificaciones post-comercialización***

(No frecuentes >1/1000, <1/100; Escasas > 1/10000, <1/1000; Muy escasas <1/10000)

Trastornos hematológicos y linfáticos
- Escasas: neutropenia tardía
- Muy escasas: pancitopenia, anemia aplásica, aumento transitorio de los niveles de IgM

Sistema cardiovascular
- Escasas: reacciones cardíacas graves
- Muy escasas: fallo cardiaco, infarto de miocardio

Trastornos del oído y del laberinto
- Muy escasas: pérdida auditiva

Trastornos oculares
- Muy escasas: perdida de visión grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
- Muy escasas: fallo multiorgánico

Trastornos del sistema inmune
- Nada frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión
- Escasas: anafilaxis
- Muy escasas: síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero, reactivación de hepatitis B

Trastornos del sistema nervioso
- Muy escasas: neuropatía craneal, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, pérdida de otros sentidos

Trastornos renales y urinarios
- Muy escasas: fallo renal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
- Escasas: broncoespasmo
- Muy escasas: fallo respiratorio, infiltrados pulmonares, neumonitis intersticial

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Muy escasas: reacciones cutáneas bullosas graves, necrolisis epidérmica tóxica

Trastornos vasculares
- Muy escasas: vasculitis (principalmente cutánea), vasculitis leucocitoclástica

En los ensayos clínicos, la incidencia observada de infecciones y procesos malignos después de la exposición a Rituximab se encontró en los límites predecibles para una población con un perfil similar de edad y sexo. La tasa de infecciones graves no parece aumentar con los ciclos ulteriores. No se han descrito casos de tuberculosis o enfermedades linfoproliferativas. No obstante, los fármacos

inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas y debido a la experiencia limitada con ciclos repetidos de tratamiento, están en curso evaluaciones de la tolerancia a largo plazo. Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento.

A partir de los datos preliminares, la tasa de infecciones graves observada en pacientes tratados con inhibidores TNF después de Rituximab parece coincidir con la incidencia descrita para el uso de novo de estos fármacos en pacientes con Artritis reumatoide. No hay datos suficientes en los estudios clínicos para valorar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con Rituximab.

La concentración de inmunoglobulinas (principalmente IgM) tiene tendencia a disminuir después del tratamiento con Rituximab, aunque en general permanece en los límites normales durante las 24 semanas. Puede observarse una variación individual pero no se ha detectado una relación entre unas concentraciones séricas bajas y un mayor riesgo de infección. La inmunidad adquirida queda conservada.

Algunos pacientes después del primer ciclo de tratamiento han desarrollado anticuerpos antiquiméricos humanos (HACA), que puede asociarse con un empeoramiento en la perfusión o con reacciones alérgicas después de la segunda perfusión de los ciclos siguientes.

Las reacciones adversas graves observadas durante los programas post-comercialización se muestran en la tabla 10.

ABATACEPT

(Orencia ® 250mg)[16]

Introducción

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante.

Abatacept modula selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28, mediante su unión específica a CD80 y CD86.

Indicaciones

Abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada agrave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado ua reducción en la progresión del daño articular y una mejora de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Tabla 11: ***Dosis de abatacept según peso del paciente***

Peso del paciente	Dosis	Número viales
< 60 kg	500mg	2
> 60 kg hasta < 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

Precauciones antes de la administración

Las contraindicaciones absolutas para la administración de abatacept son la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes y las infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas. No se observó aumento de tuberculosis en los ensayos controlados, sin embargo los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento para iniciar la quimioprofilaxis con isoniazida, similar a las recomendaciones para otro tratamiento biológicos (tabla 5)[12]. Puede, además, existir una reactivación de hepatitis B durante el mismo.

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con el tratamiento con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción.

En pacientes ancianos (mayores de 65 años) no se requiere ajuste de dosis, sin embargo, debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en este grupo de población en general, se debe tener precaución durante el tratamiento.

No existe experiencia en niños ni adolescentes, así como en pacientes embarazadas y durante la lactancia. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento, así como evitar la lactancia durante ese periodo de tiempo. No existen estudios sobre el posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

No se recomienda su uso en combinación con agentes bloqueantes del TNF debido al aumento de infecciones en general y de infecciones graves en

comparación con los pacientes tratados con bloqueantes del TNF y placebo. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia del abatacept en asociación con anakinra o rituximab.

Se tendrá precaución en la administración del tratamiento en pacientes con procesos autoinmunes, como enfermedades desmielinizantes, por el riesgo teórico de empeoramiento de los mismos.

Se llevará precaución con los pacientes que requieren una ingesta controlada de sodio, debido a que el preparado de abatacept contiene 1.5 mmol (34.5 mg) de sodio por dosis máxima de 4 viales (0.375 mmol ó 8.625 mg de sodio por vial).

Por lo tanto, se aconseja la realización de un control analítico con hemograma, función renal, ionograma, función hepática, sedimento de orina, aclaramiento de creatinina, un test de embarazo a las pacientes en edad fértil así como una radiografía de tórax, un Mantoux con Booster y serología viral (VHB, VHC, VIH) a todo paciente que vaya a iniciar el tratamiento con abatacept.

Forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide.

Cada vial de 250 mg de abatacept se reconstituye con 10 cc de agua para preparaciones inyectables, y seguidamente se diluye hasta 100 ml con cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%).

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicitatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos.

En adultos se administra como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la tabla 11. No se necesita ajuste de dosis en pacientes ancianos. Tras la administración inicial, se administrará 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas. Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas.

Previo a la administración de cada una de las dosis valoraremos clínicamente al paciente para descartar síntomas y/o signos de infección, así como un recuento articular (articulaciones dolorosas y tumefactas), escala visual analógica del dolor, evaluación global del paciente y del médico. Además realizaremos un control analítico con hemograma, bioquímica con glucemia, función hepática, renal e iones séricos, sedimento de orina y aclaramiento de creatinina, reactantes de fase aguda (PCR y VSG), Factor reumatoide, ANAs y anti-DNAs.

Precauciones tras la administración

En los ensayos clínicos con abatacept controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento en un 52.2% de los pacientes tratados con abatacept (tabla 12). La proporción de éstos que suspendieron el tratamiento por esta causa fue del 3.4%. Se produjo una interrupción del tratamiento debido a una reacción aguda relacionada con la perfusión en un 0.4% de los pacientes que recibían abatacept.

Los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51.4% frente al 47.1%, respectivamente), como reagudización EPOC y bronquitis, por lo que la monitorización de estos pacientes durante y tras el tratamiento con abatacept convendría que fuera más rigurosa.

El preparado de abatacept contiene maltosa, por lo que puede dar lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión con los sistemas de control basados en la Glucosa Deshidrogenada Pirroloquiolinequinona (GDH PQQ). Se debe aconsejar a los pacientes que requieran control glucémico que utilicen métodos como la prueba de la Glucosa Deshidrogenada Nicotina Adenina Dinucleotido (GDH NAD), la Glucosa Oxidasa, o la Glucosa Hexokinasa.

Se desconoce el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluído el linfoma, en seres humanos. El número de neoplasias observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo fue coherente con lo esperado en la población con artritis reumatoide ajustada por edad y sexo.

BIFOSFONATOS

(Bonviva ®, Aclasta ®, Aredia ®)

Propiedades físico-químicas

Los bifosfonatos (BP) son análogos del pirofosfato en los que el átomo central de oxígeno se sustituye por un átomo de carbono con dos nuevos radicales. Al igual que el pirofosfato tienen una fuerte afinidad por el hueso. La potencia de acción proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común, y la presencia de compuestos nitrogenados en ellas parece conferir mayor actividad, dividiendo los BP en compuestos aminados y no aminados. Hasta la

Tabla 12: ***Reacciones adversas del abatacept en ensayos controlados con placebo***

(muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>10000,<1000); muy raras (<1/10000))

Exploraciones complementarias:
– Frecuentes: aumento de presión arterial, aumento de transaminasas.
– Poco frecuentes: descenso presión arterial, aumento de peso.

Trastornos cardíacos:
– Poco frecuentes: taquicardia, bradicardia, palpitaciones.

Trastornos de sangre y sistema linfático:
– Poco frecuentes: trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos de sistema nervioso.
– Muy frecuentes: cefaleas.
– Frecuentes: mareos.
– Poco frecuentes: parestesias.

Trastornos oculares:
– Poco frecuentes: conjuntivitis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos del oído y laberinto:
– Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
– Frecuentes: tos.

Trastornos gastrointestinales:
– Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, nauseas, dispepsia.
– Poco frecuentes: gastritis, úlceras bucales, estomatitis aftosa.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:
– Frecuentes: erupción cutánea (incluyendo dermatitis).
– Poco frecuentes: aumento de tendencia a la aparición de cardenales, alopecia, piel seca.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
– Poco frecuentes: artralgia, dolor en las extremidades.

Infecciones e infestaciones:
– Frecuentes: infección de vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de vías urinarias, herpes simple, infección de vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitas), rinitis.
– Poco frecuentes: infección dental, úlceras cutáneas infectadas, onicomicosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos):
– Poco frecuentes: carcinoma de células basales.

Trastornos vasculares:
– Frecuentes: hipertensión, rubor.
– Poco frecuentes: hipotensión, sofocos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:
– Frecuentes: fatiga, astenia.
– Poco frecuentes: síndrome pseudogripal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
– Poco frecuentes: amenorrea.

Trastornos psiquiátricos:
– Poco frecuentes: depresión, ansiedad.

actualidad los BP con un grupo amino al final de la cadena y los cíclicos que contienen un átomo de N en el anillo son los más activos.

Mecanismo de acción

Los BP son inhibidores de la acción ósteoclástica en el ciclo de remodelado óseo, tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros. Los principales mecanismos de acción son dos: los BP más antiguos y menos potentes como el etidronato y el clodronato son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de la ATP. Sin embargo los BP más potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintetasa (FPP), una enzima de la síntesis del colesterol a partir del mevalonato. Éstos BP que contienen nitrógeno suprimen indirectamente el proceso de geranil geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica. Además se han ido describiendo otras acciones en relación al reclutamiento de osteoblastos, a la inhibición de la apoptosis de osteocitos, y a la producción de osteoprotegerina.

Los BP comparten una absorción muy baja por vía oral (1-2%), y aún menor si no se toman en ayunas, una vida media plasmática cercana a 1 hora, pero con una incorporación ósea estable de aproximadamente el 20% de la dosis absorbida. Sin embargo la vida media ósea es superior a los 10 años. Los BP se eliminan por vía urinaria, y la insuficiencia renal establecida puede alterar el propio metabolismo del fármaco y empeorar la función renal previa.

Ibandronato

Es un BP nitrogenado, con una cadena OH en la posición R1 y un átomo de nitrógeno terciario. Se ha demostrado que es 2, 10 y 50 veces más potente que risedronato, alendronato y pamidronato, respectivamente, y 500 veces más potente que el BP no nitrogenado clordronato.

Acido zoledrónico
Es un derivado imidazólico con dos átomos de nitrógeno en su anillo. Es un BP de tercera generación con una potencia antirresortiva 120 veces superior a la del pamidronato.

Pamidronato
Es un BP aminado de segunda generación. Su potencia antiresortiva es 4-20 veces superior al etidronato.

Indicaciones[17],[18],[19]
La administración intravenosa de BP puede presentar ventajas respecto a la vía oral en algún tipo determinado de pacientes:

1) Pacientes que no toleran o no pueden deglutir los BP orales: dolencia gastrointestinal alta previa grave o relacionada con el tratamiento.

2) Pacientes con trastornos esofágicos que demoran el vaciado esofágico y a los que los BP orales están contraindicados.

3) Pacientes encamados o que por algún otro motivo no puedan cumplir las exigencias posturales estrictas de las pautas orales.

4) Pacientes con función cognitiva pobre que tengan dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.

5) Pacientes con múltiples medicaciones orales concomitantes, con dificultad para cumplir las recomendaciones o programación de dosificación.

Ibandonato intravenoso (Bonviva ®)
- Osteoporosis (OP) en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (baja densidad de masa ósea -DMO-, edad, existencia de fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, alto recambio óseo y bajo índice de masa corporal). Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales. La eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

Ácido zoledrónico (Aclasta ®)
- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Osteoporosis (OP) en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (pendiente de aprobación).
- Hipercalcemia inducida por tumor.

Pamidronato (Aredia ®)
- Enfermedad ósea de Paget (EP).
- Hipercalcemia inducida por tumor.
- Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple.

Tabla 13: ***Reacciones adversas con ibandronato (ensayos BM16550 y MF 4411)***

Frecuentes (>1/100, < 1/10)
– Gastrointestinales: gastritis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, nauseas, estreñimiento
– Musculoesqueléticos: dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, dolor de espalda
– TGenerales: gripe (síntomas pseudos-gripales relacionados con la primera dosis), fatiga
– Sistema nervioso: dolor de cabeza
– Piel: rash
Poco frecuentes (>1/100, >1/1000)
– Musculoesqueléticos: dolor óseo.
– Generales y alteraciones lugar administración: astenia, reacciones en el lugar de la inyección
– Alts. Vasculares: flebitis/tromboflebitis.
Raras (>1/1000, <1/10000)
– Sistema inmunológico: reacciones hipersensibilidad
– Piel y tejido subcutáneo: angioedema, hinchazón facial/edema, urticaria

Contraindicaciones

1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Aclasta ®: manitol, citrato de sodio; Aredia ®: manitol, ácido fosfórico).

2) Hipocalcemia preexistente (calcio total menor de 8,5 mg/100ml).

3) Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes, especialmente a los que reciben tratamiento con diuréticos. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina 30 ml/min.

4) Niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

5) Embarazo y lactancia. Los estudios en animales con BP intravenosos han mostrado efectos de toxicidad en la reproducción incluyendo malformaciones. Se desconoce el riesgo en seres humanos. El pamidronato pasa a la leche materna, y se desconoce si el ibandronato y el ácido zoledrónico se excretan en la leche materna. Se desaconseja el uso de BP intravenosos en el embarazo y la lactancia.

6) No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, ni en pacientes con edad avanzada (65 años).

Precauciones antes de la administración
Solicitar antes de la infusión y 15 días después: bioquímica hemática con calcio, proteinas, creatinina y aclaramiento de creatinina. Calcular acla-

ramiento de creatinina según la fórmula de Crockcroft y Gault*. En pacientes con OP, si es posible, solicitar marcadores de remodelado óseo basales y a los 6 meses para monitorización del tratamiento.

Forma de administración

- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- Ningún BP intravenoso debe ser administrado por vía intra-arterial o para-venosa ya que podría causar daño en los tejidos. Para minimizar las reacciones locales en el punto de perfusión, la cánula debe introducirse con precaución en una vena suficientemente grande.
- Cuando el producto se administre a través de una vía intravenosa ya existente, o en la dilución del pamidronato, sólo se deben utilizar soluciones salinas isotónicas o soluciones de glucosa al 5%. Esto es aplicable también a las soluciones utilizadas para enjuagar la aguja y otros dispositivos. No se deben mezclar con soluciones que contengan calcio o con otros medicamentos de administración intravenosa.

Ibandronato (Bonviva®)

- Presentación: jeringa precargada de 3 ml de ibandronato, 1mg/ml.
- Administración intravenosa de 3 mg de ácido ibandrónico durante 15-30 segundos, cada 3 meses.

Acido zolendrónico (Aclasta®)

- Presentación: frasco de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa para un único uso. Se presenta en forma de solución lista para administrar, que no necesita reconstitución. El frasco sin abrir no requiere condiciones especiales de conservación y debe estar a temperatura ambiente antes de su administración.
- La dosis recomendada es una perfusión intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico en 100 ml de solución acuosa, administrada con un sistema de perfusión con toma de aire a una velocidad constante, en un tiempo de perfusión no inferior a 15 min.

– Enfermdad de Paget: una perfusión intravenosa única de 5 mg (Aclasta®), no se dispone de datos específicos respecto a la repetición del tratamiento. Tras un único tratamiento de la EP con ácido zoledrónico, se observa un periodo de remisión prolongado en pacientes respondedores.

– OP postmenopáusica: una perfusión intravenosa de 5 mg (Aclasta®) administrada una vez al año.

– Hipercalcemia asociada al cáncer: una dosis única de 4 mg (Zometa®) administrada mediante perfusión intravenosa durante 15 min, y para disminuir las lesiones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso, a una dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas.

Pamidronato (Aredia®)

- Presentación: viales de 15, 30 y 90 mg de pamidronato de disodio en polvo y disolvente para solución para perfusión. La solución reconstituida es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente. No obstante, desde el punto de vista microbiológico, es preferible utilizar el producto inmediatamente después de la dilución.
- Administrar en perfusión lenta, nunca como inyección en bolo. Se recomienda una velocidad de perfusión de 15 mg/h, sin exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min), y una concentración máxima de pamidronato en la solución de 90 mg/250 mL. En pacientes con deterioro renal leve o moderado (aclaramiento de creatinina 30-90 ml/min) la velocidad de perfusión no debe superar los 90 mg/4h.

– Enfermedad de Paget: la pauta posológica es de 30 mg, una vez por semana durante seis semanas (dosis total de 180 mg) o 30 mg en la primera semana y luego 60 mg cada dos semanas (dosis total de 210 mg). Estos ciclos de tratamiento pueden repetirse cada seis meses. La dosis total puede incrementarse en caso necesario hasta un máximo de 360 mg. En EP moderada la aplicación de una única dosis de 60 mg suele ser efectiva.

– Hipercalcemia inducida por tumor se utiliza en función de la concentración sérica de calcio, de 15 a 60 mg en una sola infusión o en varias durante 2-4 días. 90 mg como máximo en cada ciclo de tratamiento.

– Lesiones osteolíticas y dolor óseo de las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama o el mieloma múltiple la dosis es de 90 mg administrados como perfusión única cada cuatro semanas (o cada 3 semanas para que coincida con la quimioterapia del cáncer de mama).

Efectos secundarios

Hipocalcemia

Es necesario asegurar que el paciente recibe un aporte adecuado de calcio y vitamina D (al menos 500 mg de calcio elemental dos veces al día en pacientes con EP), durante al menos 10 días después de la administración y es recomendable man-

tenerlo durante seis meses después de la misma. Es conveniente informar a los pacientes sobre los síntomas de hipocalcemia, especialmente durante el periodo de riesgo (10 días siguientes a la administración): parestesias en dedos y región perioral, reflejos hiperactivos, espasmo carpopedal, signo de Chvostek (espasmo facial al percutir el nervio facial) y signo de Trousseau (espasmo doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial). En los casos graves se observan opistótonos, tetania y convulsiones generales.

Síntomas pseudogripales
Los síntomas que se han asociado más frecuentemente a la administración endovenosa de BP, y que normalmente aparecen durante los tres días siguientes a su administración y la mayoría se resuelven durante los días posteriores al inicio del evento: síntomas pseudogripales, fiebre, cefalea, nauseas, dolor óseo, mialgia y artralgia. Su aparición se puede reducir mediante la administración de paracetamol o ibuprofeno seguidamente después de la administración de ácido zoledrónico.

Reacciones locales
En el lugar de inyección pueden aparecer reacciones en la piel como enrojecimiento, hinchazón y/o dolor.

Osteonecrosis de mandíbula
De forma poco frecuente se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula, principalmente asociada a procedimentos dentales y predominantemente en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos, incluyendo ácido zoledrónico[20]. La osteonecrosis de la mandíbula tiene múltiples factores de riesgo bien documentados, incluyendo cáncer diagnosticado, tratamientos concomitantes (p.ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides) y situaciones de comorbilidad (p.ej. anemia, coagulopatías, infección, afección oral preexistente). En aquellos pacientes con algún factor de riesgo concomitante (p.ej. cáncer, quimioterapia, corticosteroides, higiene dental pobre), es recomendable un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con zoledronato. Aunque no se ha determinado la causalidad, es prudente evitar durante el tratamiento los procesos dentales invasivos.

Fibrilación auricular
En pacientes tratados con ácido zoledrónico para OP postmenopáusica se han observado casos de ritmo cardíaco irregular (fibrilación auricular). Actualmente se desconoce si existe relación causal.

PROSTAGLANDINAS
(Ilomedin ®, Sugiran ®)

Definición
Las prostaglandinas son mediadores biológicos derivados de los fosfolípidos de membrana que se denominan eicosanoides e incluyen: prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos, y leucotrienos. Son ácidos grasos no saturados de 20 carbonos con un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales cuyo esqueleto básico es el ácido prostanóico. Las prostaglandinas se diferencian entre sí por las sustituciones en el anillo ciclopentano.

Mecanismo de acción
Las prostaglandinas se sintetizan en el organismo principalmente a partir del ácido araquidónico por acción de las ciclooxigenasas. Actúan sobre receptores de membrana acoplados a proteínas G y a través de diferentes segundos mensajeros como el AMPc y Ca^{2+}.
- Iloprost: es un análogo sintético de la prostaciclina I2, más estable y con una vida media más larga (20 a 30 minutos) que el resto de prostaglandinas. Tiene acción vasodilatadora y antiagregante, y se emplea por vía endovenosa en situaciones caracterizadas por vasoespasmo periférico grave.
- Alprostadil: es una prostaglandina E1, sustancia que se encuentra de forma fisiológica en nuestro organismo. Al igual que otras prostaglandinas posee acción vasodilatadora y relajante de la musculatura lisa. Se utiliza en pediatría para mantener permeable el ductus arteriosus en neonatos con cardiopatía congénita hasta la realización de cirugía correctora y en urología para el diagnóstico y tratamiento de la impotencia por disfunción eréctil.

Acciones farmacológicas
- Potentes vasodilatadores de la mayoría de los lechos sanguíneos.
- Inhibición de la agregación plaquetaria.
- Inhiben la liberación de neurotransmisores por el sistema nervioso autónomo.
- Inhibición funcional de los linfocitos T.
- En la circulación perinatal ayudan a mantener abierto el conducto arterioso.
- Disminuyen el volumen de la secreción gástrica, la acidez y el contenido de pepsina.
- Son mediadores en la respuesta inflamatoria.

Indicaciones[21]
Iloprost (Ilomedin ®)

1) Hipertensión pulmonar primaria (HP) (única indicación aprobada en España).

2) Hipertensión arterial pulmonar secundaria a conectivopatía. Se utiliza ya para pacientes en clase funcional II y III de la New York Heart Association (NYHA)[22], para mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico y los síntomas.

3) Fenómeno de Raynaud grave e invalidante que no responde a otras medidas terapéuticas.

4) Úlceras digitales relacionadas con la esclerosis sistémica[23].

5) Tromboangitis obliterante (Enfermedad de Buerger), en pacientes con isquemia grave de las extremidades en los casos en que no esté indicada la revascularización.

Alprostadilo (Sugiran®)

1) Arteriopatía oclusiva arterioesclerótica de miembros inferiores en estadios III y IV de Leriche-Fontaine, excluyendo los pacientes candidatos a amputación (única indicación aprobada en España).

2) Fenómeno de Raynaud grave y úlceras vasculares. En los últimos años se han realizado múltiples estudios que proponen la utilización de alprostadilo endovenoso como tratamiento del Fenómeno de Raynaud grave y las úlceras vasculares, con buena respuesta clínica[24].

Contraindicaciones

1) Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

2) Patologías en las que los efectos de Iloprost sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragias (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal), así como pacientes en tratamiento con fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, ya que puede incrementar el riesgo hemorrágico. En la mayoría de ensayos clínicos realizados se ha suspendido la administración de antiagregantes durante el tratamiento con prostaglandinas intravenosas, con objeto de facilitar una valoración más precisa de su eficacia. En consecuencia, no se dispone de datos suficientes sobre el uso concomitante de ambas medicaciones y su administración conjunta debe, por lo tanto, excluírse.

3) Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los seis meses anteriores; insuficiencia cardiaca descompensada sin supervisión médica estricta; arritmias graves; episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores; valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

4) Hipotensión arterial o glaucoma.

5) Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venoclusiva.

6) Insuficiencia respiratoria crónica deberán ser excluídos del tratamiento con alprostadilo.

7) Embarazo y lactancia.

8) Tampoco deben ser administrados a pacientes con insuficiencia hepática (aumento de enzimas hepáticas a valores superiores al doble de su rango de normalidad) o con historia de enfermedad hepática. En pacientes con alteración leve de enzimas hepáticas administrar la dosis en rango inferior.

9) Los pacientes en tratamiento con fármacos hipotensores (antihipertensivos), vasodilatadores o fármacos utilizados para tratar la cardiopatía isquémica, requieren una monitorización cardiovascular estricta, ya que el tratamiento con prostaglandinas puede potenciar sus efectos.

Precauciones antes de la administración

Solicitar un hemograma, coagulación básica y una bioquímica hemática con perfil renal y hepático, así como una radiografía de tórax y un electrocardiograma basal.

Es recomendable retirar antes de la perfusión la medicación hipotensora, así como la antiagregante o anticoagulante, por los riegos descritos anteriormente.

Forma de administración

Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca (edad avanzada, insuficiencia renal, edemas periféricos) deben permanecer ingresados hasta un día después del tratamiento con prostaglandinas intravenosas. En estos pacientes se recomienda que el volumen de líquido infundido no exceda de 50-100 ml al día (bomba de infusión) y que se realicen controles cardiovasculares periódicos frecuentes (tensión arterial, frecuencia cardíaca) incluyendo, en caso necesario, balance de líquidos, presión venosa central y electrocardiograma.

Iloprost (Ilomedin®)

- Presentación: ampollas de 50µg/0,5 ml de iloprost.
- Paciente ingresado en planta convencional con un médico con acceso rápido al enfermo. Dos vías periféricas cogidas y bolsas de salino y expansor de plasma disponibles.
- Perfusión endovenosa continua durante 6 horas al día. En el FR y en las úlceras digitales la duración es variable según respuesta clínica, entre 5 y 7 días consecutivos, con posibilidad de repetición de dosis. En la HP durante 4 semanas como máximo.

- El primer día se realiza titulación de la dosis, empezando por 0,5-1 ng/kg/min, incrementos de 0,25 ng/kg/min cada 40 min, hasta 2-4 ng/kg/min. Una ampolla de 50.000 ng en 0,5 ml se lleva a 250 ml con solución salina 0,9% (200 ng/ml) (Tabla 14). A partir del 2º día se comienza con la dosis máxima tolerada.
- Control de TA cada 30 minutos. Si TAS inferior a 100 mmHg se suspende perfusión hasta normotensión, reduciendo la dosis en 0,25 ng/kg/min al reiniciar. Si síntomas vasomotores menores se reducirá la dosis temporalmente en 0,25 ng/kg/min hasta resolución.

Alprostadil (Sugiran®)

- Presentación: ampollas de alprostadil-α-ciclodextrina 666,7 µg, equivalentes a 20 µg de alprostadil.
- Paciente en planta u hospital de día. Monitorización cardiovascular (tensión arterial y frecuencia cardiaca antes, durante y después de la infusión).
- El contenido de 2-3 ampollas se diluye en 50-250 ml de solución salina fisiológica. La dosis recomendada es de 40 µg/12 horas (duración recomendada: dos horas) ó 60 µg / 24 horas (duración recomendada: 2-3 horas), por infusión intravenosa.
- Tras 3 semanas de tratamiento se debe decidir si la continuación del mismo es beneficiosa para la salud del paciente. Si no ha habido respuesta terapéutica debe interrumpirse el tratamiento. El periodo de tratamiento no debe exceder las 4 semanas en total.

Efectos secundarios

Síntomas sistémicos

Ocasionalmente se observa cefalea, hipotensión, bradicardia o taquicardia, nauseas y vómitos, rubefacción y diaforesis, astenia, artromialgias, síndrome pseudogripal, trismus, parestesias o reacción febril.

Síntomas gastrointestinales

En algunos casos pueden encontrarse diarrea, nauseas y vómitos, dolor abdominal, dispepsia o elevación de la gamma-glutamil-transferasa (GGT).

Síntomas cardiovasculares

Más graves pero poco frecuentes: precipitación de insuficiencia cardíaca congestiva, síntomas anginosos, síncope, hipotensión, arritmias, coagulación intravascular diseminada.

Reacciones cutáneas

Con poca frecuencia se han observado reacciones cutáneas locales (dolor, eritema, edema y enrojecimiento a nivel de vena infundida) durante la administración. Desaparecen al disminuir la dosis o al suspender la infusión.

Tabla 14: ***Ritmo de infusión de Iloprost durante el primer día***

Tiempo absoluto en minutos - Ritmo de perfusión (ml/kg/hora)(200ng/ml)			
0-30 (min.)	0,15(ml/kg/h)	120-150 (min.)	0,45(ml/kg/h)
30-60	0,225	150-180	0,525
60-90	0,3	180-210	0,6
90-120	0,375	210-240	0,675

INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS

(Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octagamocta®)

Propiedades y mecanismo de acción

Las inmunoglobulinas son proteínas sintetizadas por las células plasmáticas ante estímulos antigénicos, su inyección confiere una protección inmediata que dura varias semanas. Las inmunoglobulinas humanas han reemplazado a las de origen animal, que se asociaban, a menudo, con hipersensibilidad. Entre sus funciones, destacan dos: la función de anticuerpo y la función reguladora de la respuesta inmune.

Existen dos tipos de inmunoglobulinas las específicas y las inespecíficas. Las específicas protegen frente a un antígeno concreto, como la hepatitis B, la rabia, el tétanos, la varicela zóster o el citomégalovirus. Otra inmunoglobulina inespecífica, la inmunoglobulina anti-D (Rh0), previene la formación de anticuerpos por una madre Rh negativa contra las células Rh positivas del feto.

La inmunoglobulina inespecífica es la que se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Es un preparado de inmunoglobulinas humanas altamente purificadas, que se obtienen de plasma de donantes sanos (entre 3.000 y 10.000). Estos preparados están constituidos principalmente por monómeros de IgG que tienen gran estabilidad y su vida media es similar a la de las inmunoglobulinas fisiológicas (aproximadamente de 4 semanas). Además, contienen escasa cantidad de IgA, IgM, CD4, CD8, moléculas HLA y algunas citocinas.

Las vías de administración son: intramuscular, subcutánea y endovenosa. La vía endovenosa es la más empleada, pues consigue niveles sanguíneos de IgG más adecuados, de una forma más rápida y mantenida, debiendo administrarse cada 3 o 4 semanas.

Indicaciones

Terapia de reposición

1) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

2) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

3) Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

1) Trasplante alogénico de médula ósea.

2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas.

3) Síndrome de Guillain Barré.

4) Enfermedad de Kawasaki.

De forma empírica, en Reumatología[25], se han utilizado en diferentes enfermedades autoinmunes, como tratamiento de segunda línea:

- Lupus eritematoso sistémico[26]. Para el tratamiento de las afecciones hematológicas (principalmente la trombopenia), serositis, manifestaciones cutáneas, afectación del sistema nervioso central, miocarditis y afectación pleuropulmonar. En la nefritis lúpica, en especial en la clase IV, con mejoría de la proteinuria y la bioquímica renal.
- Síndrome de Sjögren[27]. En el tratamiento de las complicaciones graves como la alveolitits, glomérulonefritis y afectación del sistema nervioso central y periférico
- Dermatomiositis juvenil, polimiositis y dermatomiositis del adulto[28], miositis por cuerpos de inclusión[29], artritis crónica juvenil, síndrome antifosfolipídico, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y vasculitis de Churg-Strauss[30], cuando fracasa el tratamiento con glucocorticoides o inmunodepresores.

Contraindicaciones

1) Hipersensibilidad a cualquier preparación de inmunoglobulina humana, especialmente en los casos de déficit de IgA, en los que el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA (uno de cada 700 individuos sanos, y más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes).

2) Embarazo y lactancia. No se ha demostrado la inocuidad de las inmunoglobulinas intravenosas para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados y por tanto debe ser administrado con precaución en mujeres embarazadas y madres lactantes. No obstante, la experiencia clínica indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido. Las inmunoglobulinas son excretadas a la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Precauciones antes de la administración[31]

Solicitar analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con glucemia y perfil renal.

En la actualidad existen 4 preparados de inmunoglobulinas endovenosas humanas aptas para su uso en enfermedades autoinmunes. Se diferencian en el contenido de Ig A, aditivos, carga osmótica, carga ácida y concentración (Tabla 15). En pacientes diabéticos es conveniente evitar aquellas con contenido alto en glucosa. En pacientes con insuficiencia renal hay que considerar la interrupción del tratamiento, o, en caso contrario se evitarán las formulaciones con pH ácido o carga osmótica elevada, en especial las que contienen sacarosa como excipiente. Se debe evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En pacientes con enfermedades cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares u otros factores de riesgo vascular, deberemos de administrar las inmunoglobulinas con precaución, especialmente si se utilizan a dosis elevadas, debido al

Tabla 15: ***Inmunoglobulinas intravenosas***

	Endobulin®	**Flebogamma®**	**Gammagard®**	**Octagamocta®**
IgA	0.038 mg/ml	≤ 0.05 mg/ml	≤ 0.0022 mg/ml	≤ 0.1 mg/ml
Aditivos	Glucosa	D-sorbitol	glucosa	maltosa
pH	6,9	5,4	6,5	n/d
Osmolar.	389 mOsm/kg	311 mOsm/kg	606 mOsm/kg	n/d
Concentr.	5%	5%	5%/10%	5%

incremento potencial de la viscosidad del plasma. Es conveniente medir la viscosidad sanguínea en pacientes de riesgo.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas. Esto también es aplicable a los patógenos de naturaleza desconocida hasta la fecha.

Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia en pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez, o en casos poco frecuentes, cuando se cambia de marca comercial o cuando se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Forma de administración[7]

- Solución a temperatura ambiente o corporal al aplicarse. No se debe mezclar con otros productos.
- Hidratación adecuada de todos los pacientes antes de iniciar la perfusión. Administrar antihistamínicos por vía parenteral como profilaxis de reacciones alérgicas.
- Al inicio de la perfusión (30 minutos), se recomienda monitorizar la tensión arterial, frecuencia respiratoria, diuresis y los niveles de creatinina.
- Se recomienda indicar el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.
- Algunos efectos adversos pueden aparecer con mayor frecuencia con una velocidad de perfusión elevada. Por ello, inicialmente es recomendable una velocidad de perfusión de 0,6-1,2 ml/kg/hora durante los primeros 30 minutos. Si el paciente la tolera bien, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 2,4 ml/kg/hora.

– Enfermedad de Kawasaki: la dosis recomendada es de 1,6-2,0 g/kg dividida en 2 - 5 días o 2,0 g/kg en una dosis única. Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

– Resto de enfermedades autoinmunes reumatológicas: se administran en pulsos mensuales, cada 21-28 días, en dosis que oscilan entre los 0,4 g/Kg/día durante 5 días y 1 g/Kg/día en 2 días[32].

Precauciones tras la administración

Es conveniente la monitorización delos potenciales efectos adversos hasta 1 hora después de la infusión en los pacientes que reciben la primera dosis. El resto de pacientes deben ser observados al menos 20 minutos tras la administración. La diuresis y los niveles séricos de creatinina deben valorarse los días siguientes a la perfusión.

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas endovenosas puede disminuir la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados, tales como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Por tanto, este tipo de vacunación se debe evitar durante el período comprendido entre 2 semanas antes y 3 meses después de su administración.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulinas pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas o test de Coombs, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Efectos secundarios[7]

Reacciones sistémicas

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, cefalea, disnea, mialgias, taquicardia, hipertensión, hipotensión, nauseas, vómitos, dolor lumbar). Se tratan con antihistamínicos endovenosos y/o corticoides endovenosos y/o antipiréticos.

Síntomas cardiovasculares

Con muy poca frecuencia se han observado reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, ataque cardíaco, ictus, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

También han sido observados casos de meningitis aséptica reversible, anemia hemolítica/hemólisis reversible, incremento de transaminasas hepáticas y casos poco frecuentes de reacciones cutáneas pasajeras, a menudo de tipo eczematoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáliz Cáliz, R. "Glucocorticoides". Manual SER de la Enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. 4ª edición. 2004; 131-134.
2. González Domínguez, J; Ginés Martínez-Sánchez, F. "Glucocorticoides". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 174-182.
3. González Domínguez, J; Martínez Sánchez, F.G. "Glucocorticoides". ReumaMecum. 2006; 36-46.
4. "Prevención de la tuberculosis". Guía de Prescripción Terapéutica 1. Información de medicamentos autorizados en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006; 308-309.

5. Sweetman, S.C. "Interacciones de los corticoides". Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª edición. 2006; 187-211.
6. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Glucocorticoides". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 347-354.
7. García-Porrúa, C; Miranda-Filloy, JA; González-Gay, MA. "Fármacos antirreumáticos moduladores de enfermedad (FAME) I: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, leflunomida". ReumaMecum. 2006; 47-54.
8. Irigoyen Oyarzábal, MV. "Inmunosupresores". Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. 1996; 191-199.
9. Font, J., Cervera, R., Ramos-Casals, M., et al. "Inmunosupresores". Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Guías clínicas 2006. 3ª edición. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínica, Barcelona. 2006; 355-360.
10. Remicade/ Ficha técnica/ Enero 07/ 24.
11. Maymó Guarch, J; Pérez García, C; Carbonell Abelló, J. "Terapias biológicas en las enfermedades reumáticas". ReumaMecum. 2006; 71-78.
12. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Ref. 2002/01. 4 de febrero 2002. Remicade. Infliximab y riesgo de infección tuberculosa.
13. Remicade (Infliximab). Summary of Product Characteristics (SPC), dated May 30th, 2007.
14. MabThera Smmary of Product Characteristics (SmPC). F Hoffman-La Roche Ltd. 2006.
15. Protocolo de infusión de Rituximab utilizado en el Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. 2007.
16. Orencia (Abatacept). Ficha técnica. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2006.
17. Aclasta®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Europea del Medicamento: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-PI-es.pdf
18. Aredia®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: http://www.agemed.es.
19. Bonviva®. (Ibandronato intravenoso). Ficha técnica del producto. Roche Registration Limited. Fecha de revisión del texto: 13 de Octubre de 2006.
20. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006 May 16;144(10):753-61.
21. Sugiran®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: http://www.agemed.es.
22. Hoeper MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002 May 1;165(9):1209-16.
23. Pope J .Iloprost and cisaprost for Raynaud´s phenomenon in progressive sistemic sclerosis. Cochrane library. 1997.
24. Pros Simón A, Beltrán Catalán E. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. En: Blanch Rubió J, Monfort Faure J. Reumamecum. Barcelona. Ed: Publicaciones Permanyer. 2006;121-31.
25. García Carrasco M, Vázquez Rodríguez P, Duarte de Izarte M y Shoenfeld Y. Inmunoglobulinas. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Rosas Gómez de Salazar J, Calvo Alén J y Front Franco J. Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Barcelona. Ed. Masson. 2005;834-43.
26. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nefritis. Semin Arthritis Rheum 2002; 29: 321-7.
27. Arturo AS, Marcos JC, Ramos Casals M. Tratamiento de la afectación extraglandular en el síndrome de Sjögren. En: Ramos Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, et al. Síndrome de Sjögren. Barcelona. Ed. Masson, 2003.
28. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. Arthritis Rheum. 2002 Feb;46(2):467-74.
29. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. Neurology. 2002 Jan 22;58(2):326.
30. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. QJM. 2000 Jul;93(7):433-9.
31. Endobulin®; Flebogamma®; Gammagard®; Octagamocta®. Ficha Técnica. Página de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios: http://www.agemed.es.
32. Sacher RA; IVIG Advisory Panel. Intravenous immunoglobulin consensus statement. J Allergy Clin Immunol. 2001 Oct;108(4 Suppl):S139-46.

Con la colaboración de

Schering - Plough, S.A.