

Enfermedades autoinmunes sistémicas

(Manual de información para pacientes y familiares)



Julio Sánchez Román
María Jesús Castillo Palma
Francisco J. García Hernández

(Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Medicina
Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla)

Enfermedades autoinmunes sistémicas

(Manual de información para pacientes y familiares)

Julio Sánchez Román
María Jesús Castillo Palma
Francisco J. García Hernández

(Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Medicina
Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla)

© de los textos: Julio Sánchez Román, María Jesús Castillo Palma
y Francisco J. García Hernández

© de la edición: Asociación de Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla, ALUS

Diseño y maquetación: Teresa Barroso

Fotografía de cubierta: Miguel Benítez

Impresión: Coria Gráfica

D.L.: SE-4855-2010

Índice

Prólogo	11
Introducción	13
Capítulo primero. Inmunidad y autoinmunidad	15
1. El sistema inmunitario	17
2. Inmunodeficiencias	21
3. Tolerancia	21
4. Autoinmunidad	22
5. Enfermedades autoinmunes sistémicas	27
Capítulo segundo. Lupus eritematoso sistémico	31
1. Un poco de historia	33
2. Frecuencia, edad, sexo	35
3. Etiología y patogenia	35
4. Síntomas fundamentales de la enfermedad	37
4.1. Alteración del estado general	39
4.2. Piel y mucosas	40
4.3. Sistema músculo-esquelético	44
4.4. Riñón	47
4.5. Corazón y pulmones	49
4.6. Aparato digestivo	52
4.7. Sistema nervioso	53
4.8. Sangre	54
5. Diagnóstico de la enfermedad	56
6. El tratamiento del paciente con lupus	63
6.1. Régimen de vida	63
6.1.1. Actividad física	63
6.1.2. Protección solar	63
6.1.3. Alimentación	70
6.2. Medicamentos	71
6.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	71

6.2.2. Glucocorticoides	73
6.2.3. Inmunosupresores	73
6.2.4. Otros tratamientos. Los antipalúdicos: cloroquina e hidroxicloroquina	77
6.2.5. Nuevas tendencias	78
6.2.6. Tratamientos complementarios	79
6.2.7. Medicamentos permitidos y medicamentos prohibidos	80
7. Gestación, control de natalidad y lactancia	82
7.1. ¿Puedo quedarme embarazada?	82
7.2. Lupus neonatal	83
7.3. Síndrome antifosfolípido	83
7.4. Tratamiento del lupus activo en pacientes embarazadas	85
7.5. Control de natalidad	87
7.6. Lactancia materna	91
8. ¿Cuándo consultar al médico?	91
9. ¿Curación?	93

Capítulo tercero. Miopatías inflamatorias idiopáticas **95**

1. Introducción	97
2. Historia sin prehistoria	98
3. Frecuencia, edad, sexo	98
4. Etiopatogenia	99
5. Síntomas de la enfermedad	99
5.1. Músculos	99
5.2. Piel	100
5.3. Articulaciones	100
5.4. Pulmón y corazón	100
5.5. Aparato digestivo	101
6. Diagnóstico	102
7. Tratamiento	104
7.1. Afectación muscular (y cutánea grave)	105
7.2. Control de fertilidad y gestación	106
7.3. Control de comorbilidad	107

Capítulo cuarto. Esclerosis sistémica (esclerodermia) **109**

1. Introducción	111
2. Algo de historia (para curiosos)	111
3. Frecuencia, edad, sexo	112

4. Etiopatogenia	112
5. Síntomas de la enfermedad	115
5.1. Síntomas cutáneos y músculo-esqueléticos	115
5.2. Fenómeno de Raynaud	117
5.3. Alteraciones digestivas	118
5.4. Pulmón y corazón	119
5.5. Riñón	119
5.6. Síndrome de Sjögren	120
6. Distintas formas de esclerodermia	120
6.1. Esclerosis sistémica difusa	121
6.2. Esclerosis sistémica limitada	121
6.3. Esclerosis sistémica <i>sine</i> esclerodermia	122
6.4. Preesclerodermia	123
6.5. Formas asociadas	123
7. Tratamiento de la esclerosis sistémica	123
7.1. Las alteraciones vasculares	124
7.1.1. Fenómeno de Raynaud	124
7.1.2. Crisis renales	125
7.1.3. Hipertensión arterial pulmonar	125
7.2. Fibrosis	126
7.2.1. Fibrosis pulmonar	126
7.2.2. Fibrosis cutánea	127
7.3. Otras medidas	127

Capítulo quinto. Artritis reumatoide **129**

1. Introducción	131
2. Una historia llena de misterio	131
3. Frecuencia, edad, sexo	132
4. Etiopatogenia	132
5. Síntomas de la enfermedad	134
5.1. Síntomas articulares	134
5.2. Síntomas extraarticulares	136
5.3. Comorbilidad	137
6. Diagnóstico	137
6.1. Datos de laboratorio	137
6.2. Radiografías	138
6.3. Criterios diagnósticos	139
7. Pronóstico de la enfermedad	139

8. Tratamiento	140
8.1. Medidas no farmacológicas	140
8.2. Medicamentos	140
8.3. Gestación y natalidad	141
9. <i>Addendum</i> . La enfermedad de Still del adulto	142

Capítulo sexto. Síndrome de Sjögren **143**

1. Introducción	145
2. Una historia muy antigua... renovada	145
3. Variantes del síndrome de Sjögren	146
4. Frecuencia, edad, sexo	147
5. Etiopatogenia	147
6. Síntomas	147
7. Diagnóstico	150
8. Tratamiento	153
8.1. Normas generales	153
8.2. Xerostomía	153
8.3. Xeroftalmía	155
8.4. Más sequedad	157
9. Natalidad y gestación	157

Capítulo séptimo. Vasculitis sistémicas autoinmunes **159**

1. Introducción	161
2. Estructura de los vasos sanguíneos	161
3. Una historia corta pero trepidante	164
4. Etiopatogenia	167
4.1. Factores ambientales	167
4.2. Factores genéticos	167
4.3. Factores inmunológicos	167
5. Descripción de los tipos más importantes de vasculitis	169
5.1. Vasculitis con afectación predominante de vasos grandes	170
5.2. Vasculitis con afectación predominante de vasos medianos y pequeños	173
5.3. Vasculitis con afectación predominante de vasos pequeños	176
5.4. Miscelánea	180
6. Una visión general acerca del tratamiento	182
7. A la hora de la verdad, ¿cuál es el pronóstico?	184

Capítulo octavo. Uveítis **185**

1. Introducción	187
2. Recuerdo anatómico del ojo	188
2.1. Capa externa (también llamada "túnica fibrosa")	189
2.2. Úvea (o "túnica vascular")	189
2.3. Retina	190
3. Recuerdo histórico	191
4. Clasificación de las uveítis	192
4.1. Clasificación anatómica	192
4.2. Clasificación según las características clínicas	193
4.3. Clasificación etiológica	193
5. Frecuencia, edad, sexo	194
6. Etiopatogenia	194
7. Manifestaciones clínicas de los distintos tipos de uveítis	196
7.1. Uveítis anterior	196
7.1.1. Uveítis anterior aguda	196
7.1.2. Uveítis anterior crónica	197
7.2. Uveítis intermedia	199
7.3. Uveítis posterior	199
7.4. Episcleritis, escleritis, esclerouveítis	202
8. Tratamiento	202
9. Unidades multidisciplinarias de uveítis	204

Capítulo noveno. Nuevos tratamientos en enfermedades autoinmunes **207**

1. Introducción	209
2. Antipalúdicos	210
3. Leflunomida	210
4. Micofenolato	211
5. Tolerágenos	211
6. Agentes biológicos	212

Capítulo décimo. El paciente y su entorno **215**

Prólogo

Tengo el placer de presentar, a todos nuestros asociados, *Enfermedades autoinmunes sistémicas (Manual de información para pacientes y familiares)*, obra escrita por el equipo asesor médico de ALUS (los doctores Julio Sánchez Román, que dirige la obra, María Jesús Castillo Palma y Francisco José García Hernández). No se trata simplemente de una nueva puesta al día (sería la cuarta) de *Lupus eritematoso. Manual de información para los pacientes y sus familiares*, que tanto hemos leído y releído. A lo largo de estos años, se ha ido incorporando a nuestra Asociación un número cada vez mayor de personas que no padecían lupus, pero sí otras enfermedades emparentadas, en cierto modo, con ésta, como dermatomiositis, vasculitis, esclerodermia... y que demandaban información, a la vez que deseaban integrarse con nosotros. La expansión de nuestro campo de acción: atender, apoyar e informar a estos nuevos asociados, nos llevó a solicitar a nuestros médicos una versión actualizada (son muchos los cambios que han aparecido en el tratamiento del lupus en estos años) y, sobre todo, ampliada de la obra con la que ya contábamos, para cubrir toda la información necesaria acerca de estas otras enfermedades autoinmunes.

Una vez más, hemos de agradecer al doctor Sánchez Román, jefe de la Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar del Hospital Virgen del Rocío, y a su equipo su incondicional apoyo a ALUS. Apoyo que reafirman con la edición de este libro. No sólo "nacimos" como asociación gracias a sus insistentes consejos, sino que siempre se han volcado con nosotros muy activamente, en conferencias sobre enfermedades autoinmunes, en la preparación de nuestras "Jornadas Provinciales", en las "Jornadas de los Pueblos de Sevilla" y, cómo no recordarlo, en el V Congreso Nacional sobre Lupus, que celebramos en 2006, además de su inestimable colaboración en nuestras publicaciones, en obras extensas, como la que tiene en sus manos, y en la atención continua y personalizada, tanto en el Hospital como fuera de él.

La labor que llevan a cabo en la Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar es ingente. No sólo en lo asistencial, donde han logrado ser un referente

para toda Andalucía, sino también en la formación de médicos, cada vez más capaces de actuar en el difícil terreno de las enfermedades sistémicas. Por último, en la labor de investigación, fruto de la cual es la gran cantidad de sus publicaciones aparecidas en revistas de Medicina nacionales y extranjeras y el gran número de estudios multicéntricos en los que participan (desde hace varios años, trabajan intensamente dentro de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes, AADEA, que contribuyeron a fundar y de la que el Dr. Sánchez Román es actualmente presidente).

Pero, muy por encima de todo lo anterior, es decir, de su categoría como médicos e investigadores, está su faceta humana, su entrega incondicional y permanente a los pacientes para que se sientan útiles y comprendidos. Con ellos no sólo intercambiamos quejas y recetas, sino, lo que es más importante: calor humano.

Estoy segura de que esta nueva obra será de gran utilidad no únicamente a nuestros socios, pacientes y familiares, también a todas aquellas personas que quieran informarse sobre las enfermedades autoinmunes. Pero tengan en cuenta que sólo es una obra informativa; para lo demás, sin que les quepa ninguna duda, siempre tendrán a su disposición a los autores.

Con todo mi cariño,

PAQUI BONILLO HUERTAS
Presidenta de ALUS

Introducción

Este libro nace de la inquietud de ALUS por ofrecer a sus asociados una fuente de información veraz, comprensible y actualizada acerca de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Es la continuación de *Lupus eritematoso. Manual de información para los pacientes y sus familiares*, del que se publicaron tres ediciones y que se dedicaba exclusivamente al lupus eritematoso sistémico, pero corregida y aumentada.

Corregida porque, desde la última edición, la tercera, en 2002, ha pasado demasiado tiempo y es mucho lo que ha cambiado. Tanto en nuestro conocimiento de la enfermedad como en los medios con los que contamos hoy en día para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Y aumentada. ALUS, en sus comienzos, era la Asociación de Lúpicos de Sevilla. Acogía sólo a pacientes con lupus eritematoso. Con el correr de los años, se acercaron a ella otras personas que padecían enfermedades distintas del lupus pero que tenían muchas características comunes con él (en los mecanismos de producción, en los síntomas y en el tratamiento). Pacientes con esclerodermia, con miositis, con artritis reumatoide, con uveítis, con vasculitis... todas ellas incluidas en el grupo de las enfermedades autoinmunes. Además, los médicos que, desde siempre, hemos colaborado con ALUS somos los mismos que nos dedicamos a estas otras enfermedades. Como la unión hace la fuerza, era más lógico que nos integrásemos todos en una única asociación que dispersarnos y fraccionarnos. Eso dio lugar a que, manteniendo las mismas siglas, cambiáramos de nombre: Asociación de Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla.

Por lo tanto, ya no bastaba con un manual dedicado exclusivamente a lupus. La Directiva de ALUS tiene una relación muy cordial con los médicos de la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Por eso, cuando nos pidió una obra más amplia y más al día ("un libro para todos"), aceptamos el reto con mucho gusto.

Y aquí tienen el resultado. La dedicatoria está absolutamente abierta. Este libro va dedicado a toda persona a la que podamos ser útiles, en una relación que queremos que vaya más allá del esquema rígido paciente-enfermo. Es la recopilación de las respuestas que, a lo largo de los años, hemos dado, en reuniones informativas o en contactos personales, a todo aquel que ha querido saber más. Va dedicado a usted.

Creo necesario reproducir una advertencia incluida en las versiones anteriores de nuestros manuales para pacientes: "Esta publicación es meramente informativa y va dirigida a los pacientes con enfermedades sistémicas y a sus familiares. No es un manual de práctica médica (mucho menos para estudiarse uno mismo). El médico es el único que puede y debe interpretar los síntomas de la enfermedad y decidir las actuaciones necesarias (aunque lo hará mucho mejor con un paciente bien informado)".

Yo soy médico. ¿Saben lo que hago si me pongo enfermo? Llamo a mi médico.

JULIO SÁNCHEZ ROMÁN

Capítulo primero

Inmunidad y autoinmunidad

the 1990s, the number of people in the UK who are employed in the public sector has increased from 10.5 million to 12.5 million (12.5% of the population).

There are a number of reasons why the public sector has expanded. One reason is that the population has aged. The number of people aged 65 and over has increased from 10.5 million in 1990 to 13.5 million in 2000. This has led to an increase in the number of people who are eligible for state pension and other social security benefits.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

There are also a number of reasons why the public sector has expanded in the 1990s. One reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

There are also a number of reasons why the public sector has expanded in the 1990s. One reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

There are also a number of reasons why the public sector has expanded in the 1990s. One reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

There are also a number of reasons why the public sector has expanded in the 1990s. One reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

There are also a number of reasons why the public sector has expanded in the 1990s. One reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors.

Another reason is that the government has increased its spending on health care, education and other public services. This has led to an increase in the number of people employed in these sectors. For example, the number of people employed in health care has increased from 1.5 million in 1990 to 2.5 million in 2000.

1. EL SISTEMA INMUNITARIO

Los seres vivos, para su supervivencia, han desarrollado a lo largo de milenios sistemas que les permiten nutrirse a partir de otros seres vivos: garras, dientes, tentáculos para atrapar presas ("el pez grande se come al chico") y complicados métodos (aparato digestivo) para preparar los componentes de las presas ya capturadas y permitir que se incorporen al propio organismo. La otra cara de la moneda es el desarrollo de sistemas que les permitan defenderse del ataque de los otros. Cuando el enemigo es grande, se le ve venir. La respuesta es fácil: pueden emplear esos mismos dientes y garras, cuando hay posibilidades de vencer, o pueden esconderse, huir corriendo (o volando), cuando el atacante es más fuerte.

Pero, ¿qué hacer cuando el enemigo es invisible?, ¿cómo se defienden (nos defendemos) de parásitos intestinales o de microbios (bacterias, virus...) que los pueden invadir? La respuesta es una estructura cada vez más compleja y perfecta que los seres vivos hemos logrado mediante una lenta evolución: el sistema inmunitario.

Sería demasiado largo y complicado describir aquí toda la transformación experimentada por el sistema inmunitario, desde los seres más primitivos, como las lombrices, hasta los más complicados, como los mamíferos actuales, entre los que se encuentra el hombre. Vamos a limitarnos a exponer la manera en que el sistema inmunitario funciona en estos últimos.

Nuestro organismo cuenta con una serie de mecanismos de defensa denominados *inmunidad inespecífica*. Por ejemplo, las secreciones de las glándulas que tenemos en la piel le proporcionan un *manto ácido* y una serie de sustancias (lisozima y otras) que son muy eficaces para defendernos de los microbios. El ácido existente en el jugo gástrico también actúa como una barrera contra los gérmenes que pueden acompañar a los alimentos.

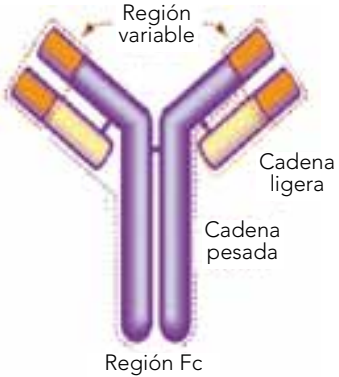
Cuando los microbios son capaces de romper estas barreras, el organismo les presenta una nueva línea defensiva. Los leucocitos, células circulantes en la sangre, pero que pueden moverse y llegar a los tejidos infectados por los microbios atravesando los vasos sanguíneos, son elementos clave.

Algunos de estos leucocitos (los *fagocitos*) destruyen a los microbios mediante *fagocitosis* (comer de las células). Otros (los *linfocitos B*) son capaces de reconocer determinados componentes de los microbios, lo que los estimula a desarrollarse (trasformándose en células plasmáticas) y a fabricar unas partículas que se liberan en la sangre y que se llaman *anticuerpos*. Los anticuerpos tienen unas características muy especiales: se unen a la superficie externa de los microbios. Esta unión los lesiona gravemente.

- a) Los microbios, envueltos por anticuerpos, son *fagocitados* (comidos) más fácilmente por los leucocitos.
- b) Cada anticuerpo puede unirse sólo a un microbio determinado (por ejemplo, los anticuerpos contra el virus de la gripe no sirven contra el virus de la hepatitis). Más exactamente, cada anticuerpo se une a un fragmento concreto de cada microbio (lo que llamaremos un *antígeno*; en general, antígeno es todo aquello que es capaz de provocar su unión con un anticuerpo). Esta propiedad se llama *especificidad*. Nuestros linfocitos B son capaces de fabricar millones de anticuerpos distintos y responder, por lo tanto, a cada infección.
- c) Los anticuerpos son realmente estructuras muy complejas denominadas inmunoglobulinas (o gammaglobulinas), constituidas por cuatro cadenas de proteínas: dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Por un extremo, la región hipervariable, que es específica para cada antígeno, se *pegan* a los agentes enemigos. Por el otro, llamado región Fc, se *pegan* a los receptores especiales de los fagocitos (y les facilitan engullir al agente extraño). Las inmunoglobulinas son de varias clases (figura 1).

Pero el efecto de los anticuerpos no es suficiente para protegernos. Además de los linfocitos B, existe otro grupo de linfocitos (llamados *linfocitos T*) que son absolutamente necesarios para la defensa del organismo. Los linfocitos T son capaces de eliminar determinados microbios, como los virus, que, por abandonar la sangre y alojarse en el interior de nuestras células, no pueden ser atacados por los anticuerpos. Los linfocitos T lo consiguen destruyendo las células en las que se alojan los virus. Concretamente, se encarga de ello un grupo de linfocitos T llamados *T-citotóxicos* (*cyto* significa "célula").

Figura 1. Estructura y tipos de inmunoglobulinas

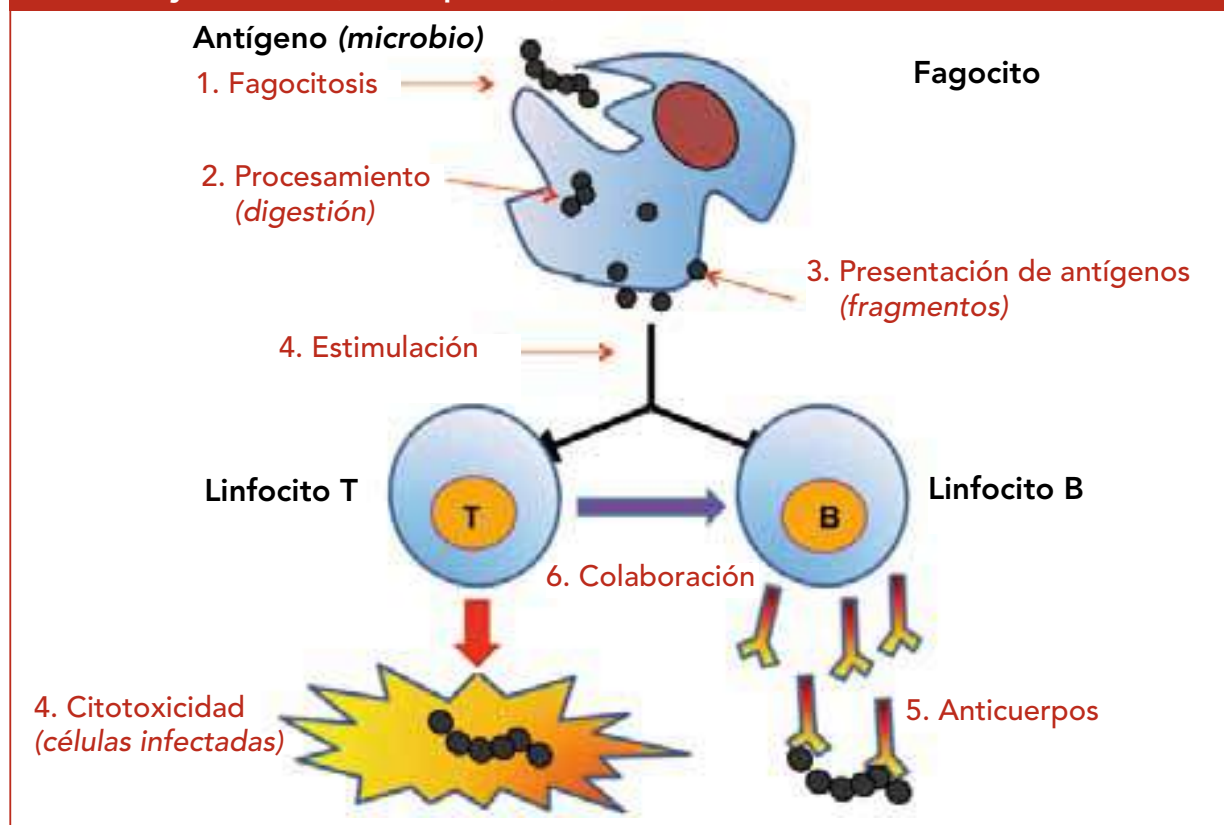
Esquema general	Inmunoglobulinas (anticuerpos)		
	Clase	Función	
	IgG	La principal inmunoglobulina circulante. Respuesta defensiva prolongada	
	IgA	Defensa de mucosas (aparato respiratorio y digestivo)	
	IgM	Respuesta precoz (memoria)	
		IgE	Relacionada con la defensa contra parásitos intestinales

Hay además otro grupo de linfocitos T, los linfocitos *T-colaboradores* (o *helper*, en la terminología inglesa), cuyo papel es importantísimo para la reacción defensiva del organismo. La función de estos linfocitos consiste en estimular a los linfocitos B, para que produzcan anticuerpos, y a los linfocitos T-citotóxicos, para que actúen destruyendo células contaminadas por virus mediante unas sustancias muy complejas que actúan como *señal* y que denominamos *citoquinas*. Los linfocitos T-colaboradores (igual que los linfocitos B) son capaces de distinguir entre los antígenos extraños y los antígenos propios (los componentes de nuestro organismo), de tal manera que sólo responden (estimulando la respuesta inmunitaria) frente a los primeros y no frente a los segundos. Esta propiedad de *reconocer* y *respetar* a los antígenos propios se conoce como *tolerancia*.

Vamos a volver un poco atrás. Recordemos que los fagocitos devoran a los microbios. No sólo eso; además, los fragmentan en su interior y luego les *presentan* esos fragmentos (mediante unas moléculas especiales denominadas *HLA*) a aquellos linfocitos que están especialmente preparados para desencadenar una respuesta contra ese fragmento en concreto (poseedores de un receptor especial, sólo para él, denominado *RCT* o *receptor de células T*). Todo este proceso lo podemos ver esquematizado en la figura 2.

Una vez que el sistema inmunitario ha conseguido vencer una determinada infección, queda marcado, *recuerda* la infección pasada (hay unos linfocitos, denominados *linfocitos de memoria*, que se encargan de ello), de tal manera que, si se produce una nueva invasión por el mismo germen, el sistema inmunitario

Figura 2. Esquema de la respuesta inmunitaria celular (a la derecha) y humoral (a la izquierda)



reacciona rápida e intensamente impidiéndole que se desarrolle. El organismo estaría, pues, *inmunizado* contra esa enfermedad.

El médico británico Edward Jenner (1749-1823) se dio cuenta de que las personas que habían tenido infecciones de la piel por viruela vacuna (una enfermedad benigna transmitida por las vacas) no enfermaban de viruela. En 1776, inyectó en la piel el contenido de pústulas de viruela vacuna a un niño. Seis semanas después, le inyectó virus de viruela (la forma grave). El niño no enfermó. Una vez más, el hombre había descubierto lo que la naturaleza había inventado mucho antes. Había empezado la historia de la *inmunización* mediante las *vacunas*.

De forma parecida a la que hemos descrito para las infecciones, el sistema inmunitario se encarga de eliminar los tejidos lesionados y alterados por un golpe o una quemadura. Además, aunque lo mencionemos de pasada, ejerce una importante acción de vigilancia frente a la transformación cancerosa de los órganos, reconociendo cambios en la estructura de las células tumorales y destruyéndolas precozmente.

2. INMUNODEFICIENCIAS

Algunas personas nacen con un sistema inmunitario defectuoso, carecen de células productoras de anticuerpos (linfocitos B) o de células citotóxicas (linfocitos T), o bien, aunque estas células estén presentes, funcionan mal. Estas enfermedades se llaman *inmunodeficiencias primarias* (congénitas). Quienes las sufren están expuestos a graves enfermedades por infecciones de las que no se pueden defender por sí mismos.

Las alteraciones de los linfocitos B son las más comunes y dan lugar a infecciones repetidas (principalmente, por bacterias). Pueden tratarse inyectando cada mes, o más espaciadamente, gammaglobulinas en inyecciones intravenosas. Las alteraciones en el número o en la actividad de los linfocitos T son mucho menos frecuentes y favorecen el desarrollo de infecciones producidas por virus (recordemos que los linfocitos T están especializados en destruir células en la que los virus se esconden. En la actualidad, tenemos dos armas muy eficaces para controlar estas inmunodeficiencias: las inyecciones intravenosas (mensuales o cada dos meses) de gammaglobulina (sólo para las del primer grupo), o el trasplante de médula ósea.

El sistema inmunitario puede dañarse por determinados medicamentos muy agresivos (como los que se utilizan en el cáncer), por las radiaciones o por determinadas infecciones. Esta situación se denomina *inmunodeficiencia secundaria*.

Cuando los linfocitos T-colaboradores disminuyen por alguna causa, la respuesta inmunitaria es muy débil. El virus del SIDA tiene la capacidad de destruir precisamente los linfocitos T-colaboradores. Por esta razón, los pacientes con SIDA se defienden muy mal de las infecciones. Como no tienen suficientes linfocitos T-colaboradores, no se estimulan adecuadamente los linfocitos T-citotóxicos ni los linfocitos B productores de anticuerpos. SIDA es la sigla de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

3. TOLERANCIA

El sistema inmunitario tiene dos caras (“blando con las espigas, duro con las espuelas”). Es implacable con todo lo que nos invade, pero es *tolerante* con

todo lo que es parte de nosotros mismos. Esta doble capacidad (vigilancia y tolerancia) se adquiere en fases muy precoces del desarrollo, antes del nacimiento. El complejo mecanismo para que esto suceda fue desvelado por Sir Frank MacFarlane Burnett, premio Nobel de Medicina de 1960. En resumen, el sistema inmunitario destruye todos los linfocitos (*clones prohibidos*) que serían capaces de reaccionar contra nosotros mismos. Burnett llamó a este procedimiento *delección clonal* (un *clon* sería un grupo de linfocitos semejantes en su función inmunitaria). Sin embargo, hoy sabemos que escapan de este mecanismo muchos clones capaces de actuar contra nosotros mismos (autorreactivos) pero que permanecen inactivos debido a mecanismos que los controlan. En los pacientes que han sido sometidos a un trasplante (de riñón, de corazón o de cualquier otro órgano) se produce, con mayor o menor intensidad, una reacción de *rechazo*. Este rechazo no es más que la respuesta *normal* del sistema inmunitario, que reconoce como extraños los componentes del órgano trasplantado. El rechazo será menos intenso cuanto más parecidos (más *compatibles*) sean el organismo dador y receptor del trasplante. Por ejemplo, sabemos que tienen que poseer el mismo grupo sanguíneo, además de otras condiciones. Concretamente, coincidencia entre el donante y el receptor para determinadas moléculas (las ya mencionadas del sistema HLA) que están en la superficie de las células, constituyendo una especie de *carnet de identidad celular*, y que reciben el nombre de *marcadores de histocompatibilidad*. Todo ello para *engañar* al sistema inmunitario y evitar que reaccione. Es decir, para provocar *tolerancia*.

4. AUTOINMUNIDAD

Hasta ahora, hemos analizado la respuesta inmunitaria normal (infecciones, golpes, quemaduras y, en cierto modo, trasplantes) y hemos mencionado, de pasada, la posibilidad de una respuesta anormalmente débil (*inmunodeficiencia*) refiriéndonos al SIDA. Pero también es posible que se produzca una reacción alterada de la respuesta inmune anormalmente intensa. En vez de ser más débil de lo normal, como ocurre en el SIDA (*inmunodeficiencia*), sería una respuesta exagerada (reacción de *hipersensibilidad*). Esta situación es, en realidad, muy frecuente. La observamos en los individuos *asmáticos* y *alérgicos*. Su sistema inmunitario responde violentamente frente a cosas inocentes, como el polvo de casa o los granos de polen, cuando se ponen en contacto con la nariz, los ojos

o los bronquios. Las personas alérgicas a los metales sufren inflamación de la piel al contacto con hebillas o broches que contengan cromo o níquel.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes (de forma especial, lupus eritematoso sistémico, a quienes nos referiremos fundamentalmente para simplificar), hay una alteración de la respuesta inmunitaria que se parece, en muchos aspectos, a las que acabamos de comentar:

- a) Por una parte, igual que los individuos asmáticos, reaccionan violentamente contra sustancias *inocentes*. En este caso, contra los componentes de nuestras propias células. Especialmente, contra unas sustancias del interior del núcleo, los *ácidos nucleicos* (los pacientes con lupus tienen, prácticamente en el 100% de los casos, *anticuerpos antinucleares positivos*); aunque también aparecen otros autoanticuerpos (*auto* significa "uno mismo", por lo que autoanticuerpos son anticuerpos contra uno mismo) que reconocen otros elementos de nuestro organismo distintos de los ácidos nucleicos.
- b) En segundo lugar, se comportan, frente a su propia piel, articulaciones, riñones, células de la sangre, etc., como si se tratara de órganos ajenos trasplantados. Tanto por efecto directo de los anticuerpos contra estos mismos órganos, como por la producción de *inmunocomplejos circulantes*. Los inmunocomplejos se forman por la unión de anticuerpos con antígenos que circulan disueltos en la sangre (por ejemplo, anticuerpos antinucleares con fragmentos circulantes de ácidos nucleicos). Son atrapados por las paredes de los vasos de los distintos órganos y reaccionan con un sistema de moléculas (*sistema del complemento*) mediante las que atraen a los leucocitos, que intentan destruirlos (*fagocitarlos*). Esto da lugar a una *inflamación* (exactamente igual que si el estímulo para los leucocitos fuesen microbios) que daña los tejidos.

Podríamos resumir diciendo que el paciente con lupus eritematoso (o con otra enfermedad autoinmune) es *alérgico* a partes de su propio organismo, o bien, como expresábamos antes, que su sistema inmunitario ha perdido *tolerancia* frente a elementos (*antígenos*) propios. Esta situación, en la que un individuo reacciona contra su propio organismo, es lo que se llama *autoinmunidad*, que no es más que una *inflamación* (sus síntomas son muy parecidos a los que ob-

servamos en cualquier infección, pero no están provocados por una respuesta a agentes externos, sino a componentes propios).

La definición de inflamación es muy antigua. El médico romano Aurelio Cornelio Celso, que vivió en el siglo I de nuestra era, dio una definición de la inflamación tan perfecta que aún la utilizamos. Celso decía que la inflamación se reconoce por cuatro características: *dolor*, *tumor* (hinchazón), *rubor* (enrojecimiento) y *calor*. Es decir, podemos afirmar que una parte cualquiera del cuerpo está inflamada cuando observamos que está dolorida, hinchada, rojiza y caliente.

El lupus y las distintas enfermedades a las que nos referiremos son, por tanto, *enfermedades inflamatorias autoinmunes*. Un eminente inmunólogo, Ivan Roitt, decía muy gráficamente que “el sistema inmunitario es como un fiel perro guardián: nos defiende de todo lo que pretende invadirnos. Pero a veces se revuelve y muerde la mano que le da de comer”.

Los mecanismos por los que se produce la agresión (inflamación) autoinmune son variados y complejos. Los sintetizaremos dividiéndolos en varios tipos (que no son necesariamente excluyentes entre sí, ni son los únicos conocidos), tal como se expresa en la tabla 1.

Tabla 1. Principales mecanismos de agresión autoinmune

Supresión de la tolerancia

- Antígeno modificado
- Mimetismo molecular

Activación policlonal de linfocitos

Desequilibrio entre linfocitos T helper y supresores

Exposición de auto-antígenos secuestrados

Alteración de la apoptosis

a) *Supresión de la tolerancia*. El sistema inmunitario ha aprendido a tolerar las proteínas y otros elementos complejos constitutivos de nuestro organismo. Pero esta tolerancia puede modificarse por varios motivos.

- *Modificación de antígeno*: nuestros componentes pueden combinarse con determinados fármacos o con fragmentos de distintos microbios, o bien,

degradarse a causa de infecciones o inflamaciones que dañan nuestras propias células. Estos *antígenos modificados* ya no son reconocidos como propios por el sistema inmunitario.

- *Mimetismo molecular*: los microbios *procuran* que los componentes de sus envolturas externas sean parecidos a los de nuestro organismo para burlar la vigilancia del sistema inmunitario. Ocurre que, a pesar de todo, estos componentes son reconocidos como extraños y se genera una respuesta de rechazo que, desafortunadamente, también daña los componentes propios imitados.

b) *Activación policlonal de linfocitos*. Algunas infecciones son capaces de alterar profundamente el sistema inmunitario mediante unas sustancias denominadas *superantígenos*, que provocan la estimulación de muchas clonas auto-reactivas reprimidas.

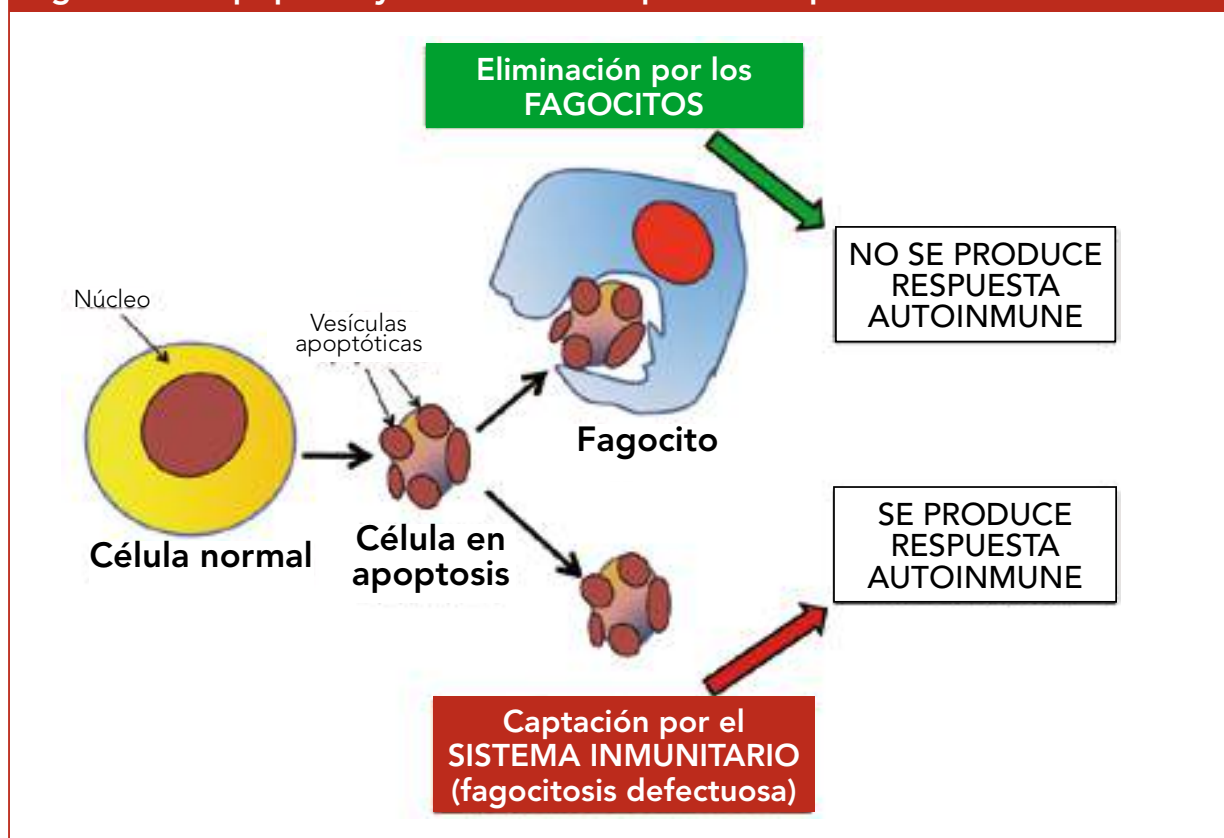
c) *Desequilibrio entre células T supresoras y helper*. Concretamente, en los pacientes con lupus, se sabe que hay una función defectuosa de las células supresoras de los linfocitos B que da lugar a la producción incontrolada de autoanticuerpos.

d) *Exposición de autoantígenos secuestrados*. Algunas zonas del organismo (por ejemplo, el cristalino, la lente situada en el interior del ojo) se considera que funcionan como islas totalmente aisladas del sistema inmunitario. En caso de lesiones oculares, ya sea por traumatismos, por infecciones o por cirugía de cataratas, las proteínas del cristalino *ocultas* hasta entonces entran en contacto con el sistema inmunitario, que provoca una respuesta autoinmune incluso en el otro ojo (oftalmía simpática).

e) *Alteración de la apoptosis*. Las células del organismo mueren según dos mecanismos diferentes. El más común es la *necrosis* (que significa "muerte"). La célula sometida a alteraciones fisicoquímicas (traumatismos, tóxicos, frío o calentamiento excesivo), agresión por microbios o falta de oxigenación sufre una desnaturalización de todos sus elementos: la membrana celular y las estructuras que contiene (organelas) se deterioran, estallan y dejan escapar sustancias corrosivas (fermentos, elementos ácidos) que la degradan hasta su destrucción; a la vez, todo este material intracelular *derramado* lesiona (infla-

ma) los tejidos del entorno. La otra forma de muerte celular es la *apoptosis* (del griego *ἀπόπτωσης*, que significa "caída" y se empleó para describir la caída de las flores o de las hojas de una planta). Se trata de una muerte *tranquila*, menos traumática que la necrosis. Todas las células están *programadas para morir*, cuentan con un complejo sistema para eliminarlas una vez que ya no son necesarias (por ejemplo, células envejecidas o dañadas). Al contrario de lo que ocurre en la necrosis, en la célula sometida a apoptosis no hay una rotura de las membranas y un derramamiento de su contenido *hacia fuera* (no hay inflamación del territorio que las rodea); al revés, se retrae, se condensa y su contenido se fragmenta y se *empaqueta* en unos grumos que se denominan *vesículas apoptóticas*. Los fagocitos (leucocitos comedores) *quitan de en medio* rápidamente todo este material fragmentado y degradado evitando que sea captado por el sistema inmunitario. Cuando el mecanismo de apoptosis es demasiado lento y no funciona bien, al sistema inmunitario le da tiempo para *descubrir* el material nuclear degradado existente en las vesículas apoptóticas y crear una respuesta autoinmune *cruzada* que actúa también contra el material nuclear normal (figura 3). Otros estudios parecen indicar que puede

Figura 3. La apoptosis y su relación con posible respuesta autoinmune



existir un *fallo* en la apoptosis de determinadas *familias* de linfocitos (lo que hemos denominado *clones*) que son autorreactivas (es decir, que son capaces de actuar frente a componentes propios del organismo) y que, al contrario de lo que ocurre en individuos normales, no podrían ser eliminadas.

5. ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

El número de enfermedades provocadas por una respuesta autoinmune es muy numeroso. Algunas de estas enfermedades son muy comunes, como la diabetes juvenil o determinadas enfermedades inflamatorias del tiroides (tiroiditis autoinmunes) o del ojo (uveítis autoinmunes). En todas ellas se producen autoanticuerpos y reacciones por linfocitos T que reconocen estructuras limitadas a *un sólo órgano*: el páncreas en el primer caso y el tiroides en el segundo. Hay otras enfermedades donde la agresión al organismo es mucho más extensa, pueden afectarse a la vez, en combinaciones muy variadas y en el mismo paciente, órganos y sistemas que, aparentemente, no tienen nada que ver entre sí: la piel, las articulaciones, el sistema nervioso, el aparato digestivo, el pulmón, el aparato circulatorio (corazón, venas, arterias...). A este grupo de enfermedades, entre las que se incluyen el lupus eritematoso, la esclerodermia, la dermatomiositis o las vasculitis, las llamamos *enfermedades sistémicas autoinmunes*. Otros términos empleados (pero que vienen a significar lo mismo) son *enfermedades sistémicas del colágeno* o, simplemente, *colagenosis*.

¿Por qué *sistémicas*? Está claro: porque, como ya hemos dicho, no se limitan a un solo órgano, sino que sus manifestaciones son generales y variadas. Entonces, si son tan variadas, ¿qué es lo que tienen en común?

Klemperer, estudiando al microscopio muestras de tejidos de dos enfermedades tan diferentes entre sí como el lupus eritematoso y la esclerodermia, se dio cuenta de que, en una y en otra, existía una inflamación generalizada del tejido conjuntivo. El tejido conjuntivo es el cemento o el armazón, muy rico en fibras, que une nuestras células. Un tipo muy especial de estas fibras, extremadamente duro y resistente, son las de *colágeno*. Klemperer creó en 1944 la expresión *enfermedades difusas del colágeno* para englobar todas aquellas enfermedades que se caracterizaban por una inflamación, para él de causa desconocida, que afectaba al tejido conjuntivo colágeno de forma dispersa.

¿Y por qué *autoinmunes*? Klemperer no sabía cuál era la causa de este grupo de enfermedades. A partir de las investigaciones de diferentes autores, como Richet y Portier (que describieron por primera vez las reacciones *anafilácticas*), o Rich (que comprobó el parecido de estas reacciones con las que se observaban en el lupus), se fue estableciendo que el origen de estas enfermedades era la agresión dependiente del propio sistema inmunitario, de acuerdo con los mecanismos que hemos analizado con anterioridad.

En la figura 4 se esquematizan las diferentes modalidades de enfermedades autoinmunes, desde las que son muy específicas para un solo órgano (columna izquierda) hasta las sistémicas (columna derecha). A estas últimas nos dedicaremos fundamentalmente en este libro. En la tabla 2 se resumen las características comunes más importantes de este grupo de enfermedades.

Figura 4. Distintas clases de enfermedades autoinmunes, desde las que afectan a un solo órgano hasta las sistémicas (AI = autoinmune)



Tabla 2. Características fundamentales de las enfermedades autoinmunes sistémicas**Grupo de enfermedades con elementos comunes:**

- Mecanismos autoinmunes mal conocidos
- Afectación sistémica
- Inflamación centrada en el tejido conjuntivo

Diagnóstico difícil

- Ausencia de datos característicos

Respuesta de la inflamación al tratamiento

- Nula para antibióticos
- Favorable para glucocorticoides e inmunosupresores

Necesidad de enfoque multidisciplinario

- Decisiones difíciles y trascendentes
- Afectación multiorgánica

Hay un aforismo latino, *natura non facit saltus* ("la naturaleza no actúa a saltos"), que es perfectamente aplicable en el terreno de las enfermedades sistémicas autoinmunes. Los límites existentes entre unas y otras son bastante imprecisos; algunos pacientes con determinada enfermedad sistémica tienen, además, otros rasgos que parecen más bien propios de una enfermedad diferente. Podemos hablar de *síndromes de superposición*: por ejemplo, lupus-esclerodermia, esclerodermia-polimiositis o lupus-artritis reumatoide (a esta combinación, los anglosajones la suelen llamar *rhusus*). Algo especial es la *enfermedad mixta del tejido conectivo*. En ella se asocian datos clínicos de lupus, de polimiositis y de esclerodermia junto con unas alteraciones analíticas muy características a las que nos referiremos en el capítulo siguiente. Por último, en algunos pacientes, en general poco sintomáticos y que incluso no necesitan tratamiento, encontramos síntomas (por ejemplo, inflamación aislada de las articulaciones o de la piel) junto con alteraciones analíticas (positividad de anticuerpos antinucleares, alteración en el número de leucocitos o de plaquetas...) que son muy propios de enfermedades sistémicas, pero que, en conjunto, no acaban de *encajar* en la definición de ninguna de ellas en concreto. En ese caso, hablamos de *conectivopatía no definida*, diagnóstico que suele angustiar o desconcertar al paciente. "¿Pero cómo es que no tienen ustedes claro lo que yo tengo?" No es que no

lo tengamos claro; es que tenemos claro que tiene usted una conectivopatía indefinida. "Y ¿tengo el riesgo de que se haga definida?" Pues... lo más probable es que no. Las enfermedades sistémicas suelen ser bastante claras desde el principio (alguien dijo: "No son mudas: gritan; pero hay que tener los oídos bien dispuestos").

Un último comentario: tener, en un análisis realizado al azar, por rutina y sin síntomas de enfermedad sistémica, unos anticuerpos antinucleares positivos *no es tener una conectivopatía; ni definida, ni indefinida, ni nada de nada*. Los anticuerpos sirven para interpretar síntomas, *sólo si hay síntomas*. En caso contrario (sin síntomas), y en la inmensa mayoría de los casos, *no significan absolutamente nada*.

Capítulo segundo

Lupus eritematoso sistémico

1. UN POCO DE HISTORIA

La mayoría de las personas que padecen lupus eritematoso generalizado (o sistémico) tienen, por lo menos en algún momento de su enfermedad, un enrojecimiento algo especial de la piel de la cara. Es tan frecuente y tan llamativo que llegó a dar nombre a este proceso. *Eritematoso* significa "enrojecido" y *lupus* significa "lobo": el nombre de la enfermedad, *lupus eritematoso*, recuerda, *probablemente*, que la piel se inflama, se pone rojiza, en la cara (en la zona en que habitualmente muerde un lobo). Decimos *probablemente* porque la palabra *lupus* se empleó desde antiguo en el lenguaje popular, antes incluso de que la utilizaran los médicos: hay una crónica religiosa escrita en el año 916 de nuestra era en la que ya aparece la expresión *lupus* para referirse a una enfermedad que enrojecía la cara. Eraclius, obispo de Lieja, se curó milagrosamente de su enfermedad ante el sepulcro de San Martín de Tours. Un autor desconocido nos lo contó así en el año 963:

"Él [Eraclius] estaba gravemente enfermo, casi a punto de morir por la enfermedad que llaman lupus... La zona enferma ya no se distinguía: sólo quedaba una delgada línea roja como una marca de la cicatriz."

Muchos años más tarde, los primeros médicos que hicieron descripciones científicas de pacientes con lupus consideraron que se trataba tan sólo de una enfermedad de la piel. Posiblemente, se confundían varias enfermedades distintas (lupus verdadero, eczemas alérgicos, infecciones y tumores). Es decir, se llamaba *lupus* a toda lesión, de cualquier naturaleza, que dañara la piel de la cara. Cazenave utilizó por primera vez, hacia 1850, la expresión *lupus eritematoso* y, en 1838, publicó la primera ilustración conocida de un lupus discoide (figura 1.A). Pero algunos suponen que el dibujo de Cazenave correspondía en realidad a una lesión tuberculosa (lo que se llama lupus vulgar), en cuyo caso las primeras ilustraciones de lupus eritematoso que se conocen serían las de Hebra (dermatólogo del Hospital General de Viena), de 1856, dibujadas por el médico suizo Elfinger (figura 1.B). Curiosamente, Hebra (que describió antes que nadie el aspecto en forma de *alas de mariposa*) llamaba al lupus de la cara *seborrea congestiva*.

Pero el lupus eritematoso no es sólo un padecimiento de la piel. Veremos, más adelante, que la inflamación puede afectar, de forma más o menos intensa, a

Figura 1. Primeras ilustraciones de pacientes con lupus

Cazenave, 1838 (A)



Hebra, 1856 (B)

muchas otras partes del cuerpo. Así lo vio un yerno de Hebra, Moritz Kohn (que utilizaba el sobrenombre de Kaposi en honor de Kaposvar, su aldea natal en Hungría). Kaposi distinguió, en 1872, dos formas de la enfermedad: una, como la de las descripciones clásicas, puramente cutánea; la otra, que él llamó *forma agregada*, se caracterizaba porque los pacientes tenían síntomas de alteración del estado general y de inflamación de las articulaciones y de otros órganos internos. Es lo que, años más tarde, Sir William Osler denominó *lupus eritematoso sistémico*. Luego vendrían otros genios, como Klemperer (ya hemos hablado de él en el capítulo primero), que estableció el concepto de *colagenosis*, o como Hargraves, Holman, Kunkel (de quienes hablaremos en éste) y tantos más, que desentrañaron los mecanismos de *autoinmunidad* subyacentes en el lupus y en otras muchas enfermedades.

2. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

El lupus eritematoso no es una enfermedad habitual. Sin embargo, en los últimos años, cada vez se diagnostica con más frecuencia. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes con lupus sufren formas benignas de la enfermedad, con muy pocos síntomas, que, hace unos años, pasaban desapercibidas. Con los avances actuales de la Medicina es posible diagnosticar con mayor facilidad a estas personas y hemos llegado a importantes conclusiones:

- a) La enfermedad, en la mayoría de los casos, es muchísimo menos grave de lo que se pensaba en un principio.
- b) Diagnosticarla cuando aún está poco desarrollada permite evitar muchas de sus complicaciones.

Se calcula que el lupus eritematoso afecta, cada año, a una o dos nuevas personas por cada 100.000 habitantes. Solamente en nuestra Unidad, llevamos controlados alrededor de 1.000 pacientes. Considerando el número de pacientes que corresponde al área sanitaria de nuestro Hospital, esto supone una proporción de aproximadamente 50 o 60 pacientes por cada 100.000 habitantes (una persona por cada 2.000). Claro que todos estos números sólo son aproximados, ya que la libre elección de centro posibilita el acceso a cualquier hospital a personas que corresponden a un área diferente. La mayor parte de los afectados son mujeres (aproximadamente 9 de cada 10 pacientes) y, también la mayoría, tienen entre 20 y 30 años al comenzar la enfermedad. Sin embargo, pueden padecerla personas de cualquier edad: desde niños muy pequeños (en algunos de nuestros pacientes la enfermedad se inició alrededor de su primer año de vida), hasta ancianos (entre nuestros pacientes hay algunos que eran mayores de 70 años en el momento de comenzar la enfermedad).

3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

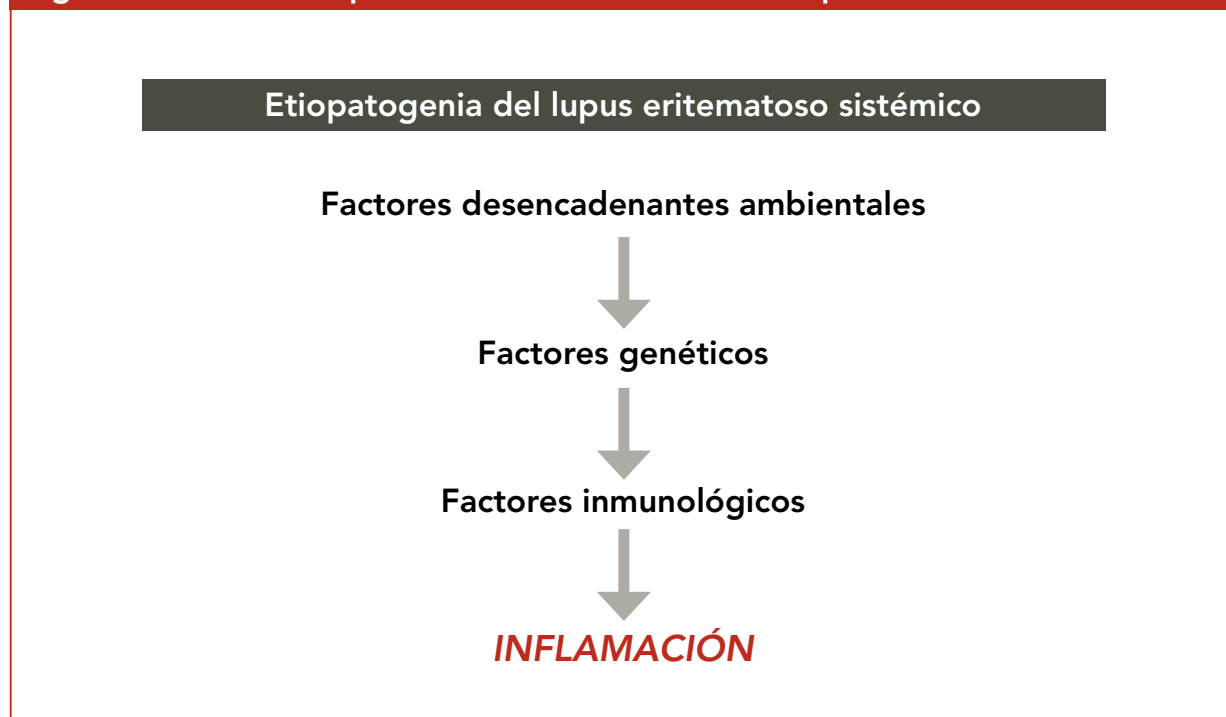
Estas palabras, que utilizaremos muchas veces en este libro, proceden del griego (*etiología*: *αίτία* = "causa" y *λόγος* = "tratado", por tanto, etiología es el estudio de las causas; *patogenia*: *πάθος* = "dolencia" y *γεννάω* = "engendrar", por tanto, patogenia es el modo de producirse la enfermedad). Con frecuencia,

estas dos palabras se unen en una sola: *etiopatogenia*, con la que nos referimos al conjunto de las causas y de los mecanismos de producción de una enfermedad determinada.

El lupus es una enfermedad *sistémica inflamatoria* de origen *autoinmune* (en el capítulo anterior hemos visto los conceptos de enfermedad sistémica, inflamación y autoinmunidad). Se trata de una enfermedad crónica, pero muy variable de un paciente a otro, tanto en su intensidad como en la variabilidad de sus síntomas o en la respuesta a diferentes tratamientos. No se sabe con exactitud cuál es su causa. No obstante, conocemos cada vez con mayor precisión muchos de los mecanismos que están implicados en su aparición. Estos mecanismos pueden esquematizarse en tres categorías principales (figura 2).

a) *Factores genéticos*. El lupus eritematoso no es una enfermedad estrictamente hereditaria, es muy raro que el hijo de un paciente con lupus también lo sufra. Esta circunstancia ocurre en menos de un 1 o 2 por ciento de los casos y, aun así, puede depender de causas muy distintas de la herencia, ya que las personas de la misma familia están sometidas a influjos ambientales comunes. Cuando, en una pareja de gemelos idénticos (ambos comparten los

Figura 2. Factores implicados en el desarrollo del lupus eritematoso



mismos genes), uno de ellos tiene lupus, la enfermedad se desarrolla en el otro hermano en menos del 30% de los casos. Es decir: los genes (la herencia) tienen *algo que ver* aquí, pero no lo explican todo. Para que la enfermedad se desarrolle, es necesario que, sobre un terreno predispuesto por la herencia, actúen determinados factores desencadenantes o favorecedores. Factores ambientales, que están fuera del individuo.

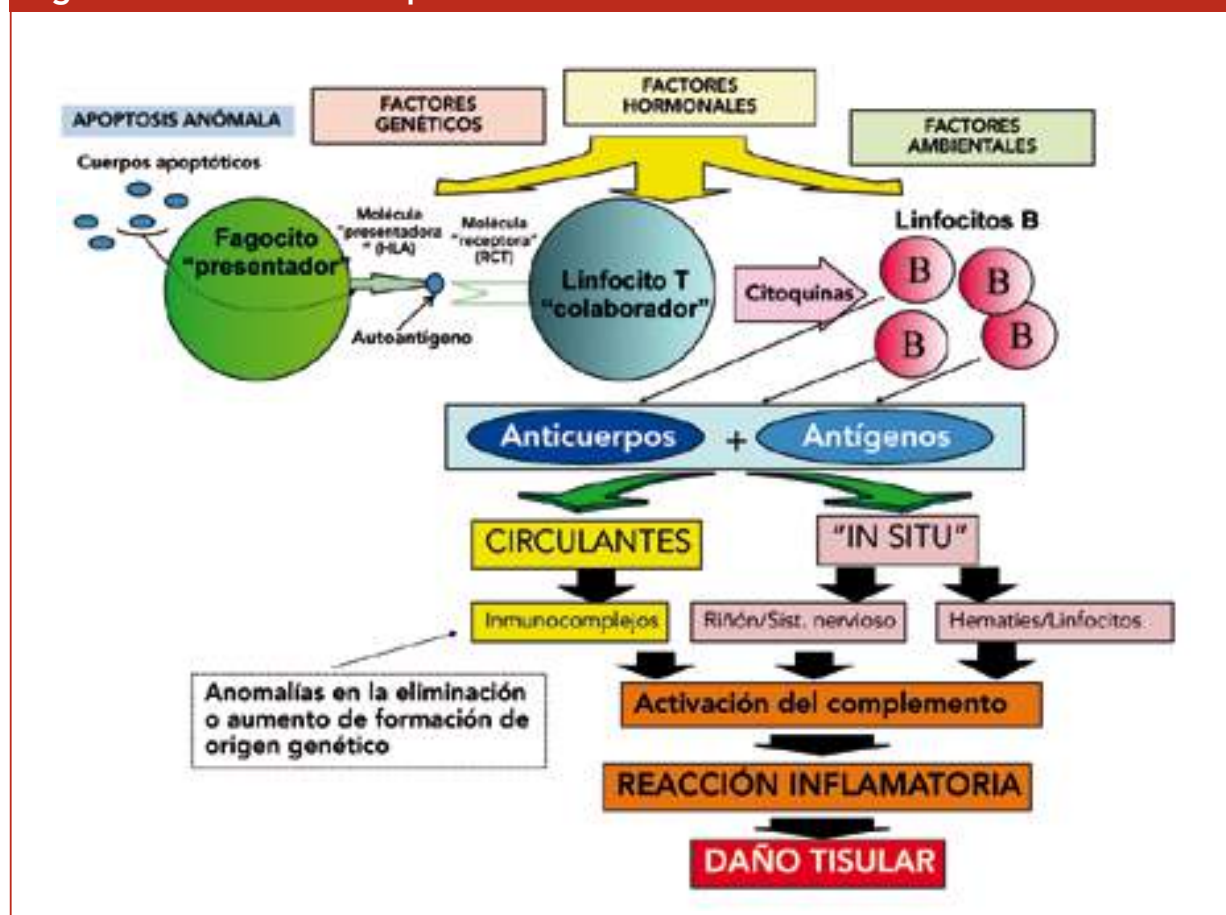
- a) *Factores desencadenantes*. Trataremos de ellos con más detalles en otras partes de este capítulo. Aunque tampoco sabemos con exactitud cómo actúan, conocemos bastantes de estos agentes. Los más importantes son la *radiación ultravioleta* (exposición a la luz solar); muy probablemente, determinadas infecciones previas por *virus*; la utilización de algunos *fármacos* (procaïnami-da, quinidina, isoniazida, interferón o fármacos anti-TNF) y preparados hormonales (*estrógenos*); y la exposición laboral a algunas sustancias inertes, principalmente cuarzo (*sílice*), empleado en minas, trabajos con chorro de arena o en fábricas de detergentes. En nuestra Unidad, precisamente, hemos prestado una atención muy especial a esto último: el desarrollo de lupus y otras enfermedades autoinmunes en individuos expuestos crónicamente a polvo de sílice.
- b) *Factores inmunológicos*. La conjunción de factores desencadenantes y factores genéticos es causante del desarrollo de una respuesta autoinmune: producción de anticuerpos y linfocitos T-citotóxicos contra elementos propios de nuestro organismo. Las características fundamentales de la respuesta autoinmune fueron analizadas con detalle en el capítulo anterior.

En la figura 3 se integran, muy esquemáticamente, los diferentes aspectos analizados hasta aquí. Para su interpretación (que no es imprescindible, pero sí recomendable para comprender todo este proceso) es conveniente repasar el capítulo primero.

4. SÍNTOMAS FUNDAMENTALES DE LA ENFERMEDAD

En el lupus, como hemos comentado anteriormente, los anticuerpos van dirigidos no contra uno solo, sino contra muchos componentes normales del propio organismo. Especialmente, contra el material de los núcleos de las células (los ácidos nucleicos). La unión de anticuerpos aislados o el depósito vascular de

Figura 3. Mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad



inmunocomplejos se pueden producir sobre cualquier órgano y, por lo tanto, los síntomas de la enfermedad pueden ser muy numerosos. Cada uno de ellos nos señala el órgano que está afectado (piel, articulaciones, riñones...).

Vamos a describir los síntomas más frecuentes que se observan en las personas con lupus. Aunque alguien dijo, muy gráficamente, que "el lupus puede producir... todo", hay que tener en cuenta que no tienen por qué aparecer *todos* los síntomas en *todos* los pacientes (en realidad, son sólo unos pocos los que tiene cada paciente a lo largo de su vida; además, los síntomas de un individuo determinado no suelen presentarse todos a la vez). Cada paciente es, por esta razón, muy distinto de cualquier otro.

Una vez más: no se alarme cuando lea la lista de posibles síntomas que vamos a considerar. Si en este manual no tratáramos extensamente del lupus, sino de la gripe, comentaríamos que algunos pacientes (sin lupus ni nada parecido) tienen

un curso de la enfermedad gravísimo e incluso mueren. También se producen fallecimientos después de intervenciones quirúrgicas sencillas en individuos sanos (hasta en operaciones de amígdalas o de cirugía estética). Pero todo ello es muy poco frecuente, no por eso consideramos que tener la gripe u operarse de amígdalas sea algo dramático. Estamos hablando de lupus eritematoso, así que trataremos hasta de las posibilidades más remotas de que ocurra algo, por raro que sea, sin que exista ninguna razón para alarmarse por cosas que, muy probablemente, *nunca le ocurrirán a usted*.

Los pacientes con formas benignas de lupus, con escasos síntomas, son muchísimo más numerosos que los que sufren formas graves. Pero también estos últimos pueden alcanzar, con el tratamiento adecuado, una situación de mejoría que los hace semejantes a los pacientes con formas leves. Muy pocos precisan hospitalizarse en alguna ocasión a lo largo de su vida y más del 90% de las personas diagnosticadas de lupus tienen hoy en día una supervivencia normal. Habitualmente, con el paso del tiempo, se observa una atenuación cada vez mayor de la enfermedad. Si no indicamos lo contrario, la frecuencia con que aparece cada uno de estos síntomas es la observada en nuestra propia serie de pacientes.

4.1. Alteración del estado general

La mayoría de las personas con lupus realiza una vida prácticamente normal durante mucho tiempo o incluso de forma permanente. Se sienten perfectamente capacitadas para su trabajo y para la vida de relación con los demás. Generalmente, no necesitan realizar ningún tratamiento. La enfermedad puede, no obstante, atravesar épocas con síntomas de inflamación en alguna parte del organismo y, en esas circunstancias, suele haber molestias generales, tales como fiebre, cansancio, pérdida de apetito y de peso (los médicos suelen llamar a esto *síndrome constitucional*), parecidas a las que produce una gripe.

Estas épocas (las han pasado, con mayor o menor intensidad, más del 70% de nuestros pacientes) se llaman *períodos de actividad* (decimos que la enfermedad está, entonces, *activa*). Los síntomas generales son muy valiosos para el médico: le indican la necesidad de valorar al paciente de nuevo para descubrir si hay o no alteración de órganos importantes o si es necesario modificar el tratamiento.

4.2. Piel y mucosas

La piel se afecta, al menos alguna vez, en la mayoría de los pacientes con lupus (en más del 80%, en nuestra propia experiencia). Lo más frecuente (en más del 60%) es un enrojecimiento de la cara que se extiende por las mejillas y pasa por el dorso de la nariz, respetando el surco naso-geniano (el *valle* que queda entre la nariz y las mejillas). Este enrojecimiento (lo llamamos *eritema malar*) recuerda, por su forma, a una mariposa con las alas extendidas, una en cada mejilla (figura 4). Tiene la particularidad de que, frecuentemente, se hace más intenso cuando los pacientes se exponen a la luz del sol (esto se llama *fotosensibilidad*). Pero no nos confundamos: fotosensibilidad no es, en este caso, ponerse más o menos rojo cuando nos da el sol, sino el *empeoramiento* de las lesiones preexistentes por efecto de la luz solar.

El eritema malar es, generalmente, una lesión *aguda* (en Medicina se llama así a los procesos que aparecen bruscamente y son de corta duración: por ejemplo, si se trata de una infección benigna, la gráfica de la fiebre sube y se normaliza en muy pocos días, dibujando un ángulo muy *agudo*; lo contrario de agudo es *crónico*). El eritema, por lo tanto, suele atenuarse, incluso desaparecer, fuera de

Figura 4. Lupus agudo. Eritema malar



los períodos de actividad de la enfermedad. La mayoría de las veces, su desaparición no deja cicatriz.

En otros pacientes, la alteración de la piel es algo más que un eritema. Aparecen placas rojizas, en forma de moneda, que producen escamas (parecidas a las de la piel quemada por el sol) y hacen resalte sobre la superficie. Su curación suele dejar cicatriz. A este tipo de lesión se le llama *lupus crónico discoide* (figura 5.A). Es bastante menos frecuente que el eritema malar (un 20%, aproximadamente, entre nuestros pacientes). Hay que tener en cuenta que no todas las personas que presentan estas lesiones padecen la enfermedad general. Sólo cinco de cada cien individuos con lupus discoide desarrollan lupus eritematoso generalizado.

Se describe también otro tipo de lesiones que tienen unas características y una evolución intermedias entre las que hemos definido para el lupus "agudo" (como el eritema malar) y para el lupus "crónico discoide". Nos referimos a las lesiones *subagudas*. Duran más que las lesiones agudas pero, igual que ellas, suelen curar sin dejar cicatriz (o en todo caso, dejando una zona más pálida). El aspecto que tienen es, bien de unas placas enrojecidas que se parecen a las lesiones de psoriasis (tipo *psoriasisiforme*, como en la figura 5.B), o bien unas líneas

Figura 5.



prominentes, rojizas, en forma de guirnalda (tipo *anular* o *policíclico*, como en la figura 5.C). El lupus subagudo tiene unas características especiales: suele aparecer en casos relativamente más benignos de la enfermedad (con poca agresión de órganos internos), los pacientes afectados son muy sensibles a la luz del sol (que puede empeorar los síntomas cutáneos), con frecuencia desarrollan un *síndrome de Sjögren* (lo describiremos a continuación) y, en ellos, es muy común la presencia de determinados anticuerpos antinucleares de una clase especial, como veremos también más adelante (los anticuerpos *anti-Ro* y *anti-La*, también llamados, respectivamente, *SSA* y *SSB*) y la asociación con moléculas concretas del *sistema HLA* (*DR2* y *DR3*). Estas lesiones subagudas aparecen en alrededor del 25% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado (o sistémico). Pero, como ocurre en el caso del lupus crónico discoide, hay personas con lupus cutáneo subagudo que no tienen la enfermedad generalizada (es decir, su enfermedad se limita a la piel).

Es muy frecuente que aparezcan unas pequeñas úlceras en el interior de la boca o de la nariz de los pacientes con lupus (35%). Se llaman *aftas*. Son blancas o amarillentas, redondeadas, con un borde rojizo. Casi nunca son dolorosas en los pacientes con lupus. Las aftas son muy comunes en personas que no tienen ninguna enfermedad, sobre todo en mujeres jóvenes, y tienden a relacionarse con el ciclo menstrual. Por lo tanto, tener simplemente aftas *no quiere decir* que se padezca un lupus.

Durante las fases de actividad de la enfermedad es posible apreciar una mayor tendencia a la caída del cabello (*alopecia*) que se normaliza posteriormente (aunque la cicatrización de lesiones crónicas discordes en el cuero cabelludo puede dejar zonas de alopecia persistente).

Cuando los pacientes se exponen a enfriamientos bruscos se observa, con cierta frecuencia, la aparición de palidez y frialdad muy intensas en los dedos que, en pocos momentos, cambian a un color amoratado (a veces acompañado de hormigueo o dolor). Este fenómeno, que lleva el nombre de Raynaud por el médico que lo describió, no es exclusivo de los pacientes con lupus. El *fenómeno de Raynaud* también se asocia a otras enfermedades distintas del lupus (esclerodermia, artritis reumatoide) e incluso puede observarse en más del diez por ciento de las personas sanas. Se debe a una especial sensibilidad de las arterias

y de los capilares de los dedos, que responden al frío (e incluso a las emociones) contrayéndose. Cuando el fenómeno de Raynaud es muy intenso, es necesario tomar precauciones (evitar los cambios bruscos de temperatura, utilizar guantes y calcetines gruesos) y, si es preciso, recurrir a medicamentos vasodilatadores para impedir el sufrimiento de los tejidos.

Por último, podemos observar con frecuencia (40%) otro tipo de cambio de coloración que, como el fenómeno de Raynaud, depende de modificaciones de los vasos sanguíneos, concretamente de las venas de pequeño calibre (*vénulas*) existentes en la zona profunda de la piel. Se denomina *livedo reticularis*, se localiza en los miembros inferiores y tiene exactamente el mismo aspecto que las *cabrillas* que aparecen con frecuencia en las mujeres que se exponen durante muchas horas al calor del brasero (aunque también puede observarse, sin motivo aparente, en personas totalmente sanas).

Todas las lesiones de la piel que hemos descrito hasta ahora son muy comunes en pacientes con lupus. Hay muchas más. Pero las otras son bastante menos frecuentes y, además, más inespecíficas (es decir, menos características del lupus: aparecen también asociadas a otras enfermedades completamente diferentes). Por otra parte, hay que insistir en que ninguna de las lesiones cutáneas que hemos descrito como típicas son absolutamente específicas de la enfermedad. Esto está claro para el fenómeno de Raynaud, la alopecia, las aftas, la *livedo reticularis*... pero incluso la *fotosensibilidad*, que nos hace pensar automáticamente en lupus, puede aparecer en circunstancias que no tienen nada que ver con él. Así, puede asociarse a otras enfermedades totalmente diferentes (*porfirias*, *eritema lumínico polimórfico*, *dermatomiositis*, *enfermedad de Hartnup*...) o ser la consecuencia del *efecto fotosensibilizador* de algunos medicamentos (antibióticos, especialmente tetraciclinas; diuréticos tiazídicos; anticonvulsivantes; algunos antiarrítmicos, como la procainamida; y ciertos antiinflamatorios, como el piroxicam). Incluso la cloroquina, que es un medicamento que utilizamos con gran frecuencia en el tratamiento de las lesiones cutáneas del lupus, puede incrementar la fotosensibilidad en algunos pacientes.

Es oportuno hacer hincapié en que:

- a) Las lesiones cutáneas son muy frecuentes en pacientes con lupus, pero pueden estar siempre ausentes en algunos de ellos (10-20% de los casos).

- b) Aunque hay lesiones que se asocian muy fuertemente al lupus sistémico (eritema malar, lupus subagudo, etc.), ninguna de ellas es específica al 100% para esta enfermedad.
- c) No basta, por tanto, con observar una lesión para establecer el diagnóstico. Cada una de ellas debe ser interpretada por quien tiene la formación adecuada: por el médico (que a veces necesita, incluso, practicar una biopsia para asegurarse).

El *síndrome de Sjögren*, que mencionábamos arriba, consiste en una inflamación crónica de las glándulas de secreción externa (especialmente, lacrimales y salivares) que provoca la disminución de la producción de lágrimas y de saliva y, consecuentemente, una sequedad mantenida, intensa y molesta de la boca y de los ojos. El síndrome de Sjögren puede aparecer no sólo en pacientes con lupus (entre un 15% y un 30% de los casos), sino asociado a muchas otras enfermedades e, incluso, en forma aislada (lo que se llama síndrome de Sjögren primario), que, además, se considera la enfermedad autoinmune más frecuente. Por ello, le dedicamos un capítulo especial en este libro.

4.3. Sistema músculo-esquelético

El dolor y la inflamación de las articulaciones (*artritis*) son tan frecuentes como la alteración de la piel (en 70-90% de los pacientes). Estos síntomas aparecen en los períodos de actividad de la enfermedad y afectan, sobre todo, a las muñecas, articulaciones de los dedos, rodillas y tobillos (figura 6). Durante estos períodos, las articulaciones suelen aparecer enrojecidas, calientes, hinchadas y doloridas (recordemos la definición de inflamación que ya hemos visto). Los pacientes tienen dificultad para moverlas, no sólo por el dolor, sino además, por un entumecimiento que es más frecuente por las mañanas (lo que se llama *rigidez matinal*). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades reumáticas (por ejemplo, la artritis reumatoide o la artrosis), la inflamación casi nunca daña irremediablemente las articulaciones (decimos que la artritis del lupus *no es erosiva*, no produce erosión o destrucción de los huesos vecinos). Fuera de los períodos de actividad de la enfermedad o después de comenzar con el tratamiento, las articulaciones, por lo general, vuelven a funcionar adecuadamente.

Se conoce como *reumatismo de Jaccoud* a una deformidad de las manos (también de los pies) que, a primera vista, puede confundirse con una artritis deformante. No hay tal. Las articulaciones de estos pacientes están indemnes y funcionan a la perfección. Este cambio de apariencia se debe a pérdida de la elasticidad de los tendones y demás elementos blandos que rodean a la articulación propiamente dicha. El reumatismo de Jaccoud no es tampoco específico del lupus (se describió, realmente, por primera vez en pacientes con fiebre reumática). Su frecuencia, en nuestra experiencia, es de un 5% aproximadamente.

Las pacientes con lupus pueden sufrir una pérdida acelerada de calcio (osteoporosis) que da lugar a un aumento de la fragilidad del hueso y, consecuentemente, deformidad, dolor óseo y fracturas vertebrales o de cadera. La osteoporosis es la consecuencia de varios factores: los más importantes son la disminución de la función ovárica (tras la menopausia o por insuficiencia de la función de los ovarios causada por medicamentos o por cirugía), la inflamación, la disminución de la exposición al sol, el sedentarismo, el aporte inadecuado de calcio y de vitamina D o el exceso de utilización de glucocorticoides. La mayoría de estos factores son modificables. Por tanto, y como veremos más adelante, el

Figura 6. Inflamación de articulaciones de los dedos durante un brote agudo de lupus



tratamiento fundamental de la osteoporosis es la prevención. Las radiografías del esqueleto sólo pueden poner de manifiesto la presencia de osteoporosis en fases muy avanzadas del proceso. Por el contrario, la *densitometría ósea* es una técnica, actualmente al alcance de la mayoría de los hospitales, extremadamente útil para la detección de la pérdida de calcio óseo en fases muy iniciales en pacientes en los que concurren alguno o algunos de los factores de riesgo citados.

Durante las fases de actividad (coincidiendo con fiebre y cansancio) es muy frecuente observar dolores musculares (*mialgias*) parecidos a los que experimentamos durante el *tranco* de una gripe. Habitualmente, las mialgias ceden cuando mejora el brote agudo, aunque muchos pacientes siguen quejándose de cansancio y mialgias persistentes cuando, aparentemente, la enfermedad ha dejado de estar activa. Mucho más raro (8% en nuestra serie) es observar verdadera inflamación en los músculos (*miositis*) demostrable por análisis de enzimas musculares vertidos a la sangre, estudio de conducción eléctrica (*electromiografía*) o biopsia muscular.

Es importante, para no caer en el error de utilizar de forma inadecuada medicamentos que no carecen de efectos secundarios importantes, diferenciar las molestias osteo-musculares que hemos descrito, de otra situación muy conocida por los médicos internistas, caracterizada por dolores articulares y musculares vagos de intensidad variable (a veces grande) en personas muy emotivas y sensibles que permanecen en estado de constante tensión muscular. Esta situación ha recibido muchos nombres a lo largo de la historia: *neurastenia* (que quiere decir realmente *falta de fuerza en los nervios*), *fibrositis*, *síndrome psicógeno del aparato locomotor* y, últimamente, el muy desafortunado de *fibromialgia*. Estas molestias rebasan habitualmente los síntomas de aparato locomotor, por lo que consideramos inapropiadas todas las denominaciones que hemos citado. Se acompañan de quejas de otra naturaleza (digestivas, respiratorias, cardiocirculatorias, ginecológicas, etc.) para las que no se encuentran, ni en el interrogatorio, ni en la exploración clínica, ni en los estudios complementarios, motivos orgánicos que las justifiquen. La experiencia clínica permite reconocer con bastante facilidad estas situaciones y distinguirlas claramente de las manifestaciones realmente inflamatorias de los pacientes con lupus, cuyo enfoque, desde el punto de vista del tratamiento, es completamente diferente.

4.4. Riñón

Aparecen síntomas relacionados con el riñón aproximadamente en la mitad de los pacientes con lupus. Lo más frecuente es que estos síntomas se inicien en los primeros años de la enfermedad. De esta manera, si un paciente se ha diagnosticado de lupus hace más de dos años y en ningún momento ha tenido síntomas de alteración de sus riñones, lo más probable es que ya no se le afecten nunca. Por otra parte, los grados de inflamación leve son más corrientes que los de inflamación intensa. Para la valoración de los distintos grados de afectación renal se emplea la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1995, o la más reciente del ISN/RPS, de 2004.

Los riñones normales filtran la sangre: retienen las células (*hematíes* o *glóbulos rojos* y *leucocitos*) y las proteínas (*albúmina*) y eliminan, en forma de orina, los excesos de agua, sal y residuos del metabolismo de las sustancias nutrientes (ácidos, sales de fósforo, urea). La inflamación del riñón dificulta todo este trabajo. Los síntomas que aparecen entonces orientan sobre la mayor o menor gravedad de esta inflamación.

Los análisis de orina son muy valiosos: si se encuentra en ellos una cantidad excesiva de hematíes, leucocitos o albúmina (o la aparición de *cilindros*, que son en realidad acúmulos de todos estos elementos) en el análisis microscópico, nos indica que existe alteración del filtro renal, ya que todos estos elementos son retenidos por el riñón normal y no deben estar presentes en la orina.

Cuando las pérdidas de albúmina son muy importantes, puede producirse *edema*. El edema es una hinchazón, no dolorosa (no es una inflamación), por acúmulo de líquido en la piel, que se localiza sobre todo en los tobillos, aunque puede ser más generalizada.

En algunos pacientes en los que el daño del riñón es más serio, aparecen dificultades para la fabricación de la orina. El riñón no es capaz de eliminar toda la sal y toda el agua que le sobra al organismo. La consecuencia de esta retención de sal y de agua es la subida de la presión arterial (igual que sube la presión en el interior de una cañería cuando está obstruida). Sin embargo, no todos los pacientes con presión arterial alta tienen dañados los riñones. La presión arterial

puede subir en las personas con lupus debido a otras razones (a veces, en relación con algunos tratamientos), sin que haya ninguna alteración renal.

Además del agua y de la sal, se retienen en la sangre de estos pacientes todas aquellas sustancias que, como ya hemos dicho, se eliminan en situación normal disueltas en la orina. Para hacernos una idea general, analizamos la sangre midiendo la concentración de algunas de estas sustancias. Fundamentalmente, las de *urea* y de *creatinina*: cuanto más altas están, nos indican que mayor es la importancia de la lesión en el riñón (la urea y la creatinina no son tóxicas; su elevación en la sangre nos indica solamente que el riñón no elimina de forma adecuada las sustancias disueltas en la sangre). Hay algunos métodos de laboratorio con los que se puede valorar las alteraciones del riñón con mucha exactitud. Midiendo, a la vez, la concentración de creatinina en la sangre y en la orina de 24 horas de un paciente y realizando unos cálculos muy sencillos, podemos saber, con bastante aproximación, el número de centímetros cúbicos de sangre que filtran los riñones por minuto. En esto consiste la prueba de *aclaramiento de creatinina* que, probablemente, le hayan hecho alguna vez.

La vigilancia periódica de los síntomas y de los análisis de sangre y de orina permite descubrir si se producen alteraciones renales en los pacientes con lupus (que en determinadas circunstancias, que deben valorarse cuidadosamente para cada paciente, hacen necesaria la confirmación mediante *biopsia renal*) y utilizar de forma inmediata tratamientos, en general muy enérgicos, dirigidos a controlar la inflamación del riñón. Este es el motivo de que, por encima de cualquiera otra prueba más complicada, aconsejamos a nuestros pacientes que se hagan con frecuencia un simple análisis de orina bajo el control de su médico de familia y que contacten con nuestra Unidad cuando aparezca la más mínima alteración. Al contrario de lo que ocurre en la piel o en las articulaciones, donde las lesiones se *ven venir*, el riñón es el único órgano que se afecta a *traición* en el lupus. Un humilde y sencillo (y barato) análisis de orina sirve para desenmascararlo.

Los tratamientos a los que nos hemos referido son cada vez más eficaces. A pesar de ello, un número pequeño de pacientes no responde bien o mejora de forma incompleta. En ellos, la enfermedad del riñón es progresiva y se llega a una situación de *insuficiencia renal* terminal; es decir, los riñones son incapaces de funcionar ni siquiera lo suficiente para mantener la vida.

A primera vista podría pensarse que, si la enfermedad destruye los riñones del paciente, con más razón lo haría con un riñón trasplantado. Sobre todo teniendo en cuenta que, en el lupus, el sistema inmunitario se comporta con los propios órganos como si fuesen extraños. No es así. La experiencia ha demostrado que:

- a) Los pacientes con lupus admiten el trasplante de riñón tan bien como los que tienen una enfermedad renal terminal de cualquier otra naturaleza. Un estudio demostró que el riñón trasplantado funcionaba perfectamente en más del 80% de las personas que llevaban más de 6 años trasplantadas.
- b) La gravedad del lupus eritematoso (precisamente estos pacientes con insuficiencia renal terminal sufren las formas más graves de lupus) se reduce mucho después del trasplante.
- c) Es rarísimo que un riñón trasplantado se afecte por la enfermedad.

Por lo tanto, los pacientes con lupus y afección grave de los riñones son excelentes candidatos para el trasplante renal. Normalmente, antes de que se llegue al trasplante, han de someterse a diálisis durante algún tiempo. Esto por dos razones:

- a) La diálisis sustituye la actuación de unos riñones que ya no funcionan y permite la supervivencia del paciente mientras que se logra un riñón compatible.
- b) Se ha comprobado que, cuando los pacientes se dializan durante algún tiempo, se atenúa muchísimo la intensidad de la enfermedad y que la aceptación y la supervivencia del riñón trasplantado mejoran considerablemente.

4.5. Corazón y pulmones

El corazón y los pulmones están recubiertos por *serosas*, unas envolturas delgadas y fibrosas: la *pleura* (rodea los pulmones) y el *pericardio* (envuelve el corazón). La inflamación de estas envolturas (*serositis*: concretamente *pleuritis* y *pericarditis*) es la alteración de los órganos del tórax que se observa más frecuentemente en las personas con lupus (20% y 16%, respectivamente). Los síntomas más comunes que acompañan a estas serositis son el dolor en el pecho y cierta

dificultad para respirar (lo que llamamos *disnea*), casi siempre acompañados de fiebre. Además de la exploración clínica, la radiografía de tórax y, en el caso de pericarditis, la realización de estudios electrocardiográficos y ecocardiográficos, sirven para confirmar el diagnóstico. Por lo general, estas serositis no son complicaciones graves y responden fácilmente con tratamiento antiinflamatorio o con glucocorticoides a dosis relativamente bajas.

El corazón, aparte de la envoltura pericárdica, tiene un componente muscular importante (*miocardio*) y una capa de recubrimiento interno (*endocardio*). Aunque mucho menos comunes que las pericarditis, pueden observarse inflamaciones del miocardio (*miocarditis*), en el 5%, y del endocardio (*endocarditis*), en el 0,5% de nuestros pacientes, aunque también encontramos alteraciones valvulares, mas o menos importantes, en un 6% (probablemente como residuo de una inflamación del endocardio ya pasada).

La *cardiopatía isquémica* (y su expresión clínica de *angina de pecho* e *infarto de miocardio*) depende del estrechamiento de las arterias coronarias por depósitos de colesterol (arteriosclerosis coronaria). Es un aspecto del lupus eritematoso que está recibiendo una atención creciente en los últimos años. Algunos autores encuentran una frecuencia de enfermedad coronaria superior al 8% en sus pacientes con lupus; afirman, además, que el infarto de miocardio es cinco veces más frecuente en ellos y que aparece en edades más tempranas que en la población general. Han establecido que, además, la enfermedad coronaria es la causa del 30% de los fallecimientos en pacientes con lupus.

La arteriosclerosis coronaria es la consecuencia de múltiples factores. Algunos de ellos no modificables (como sexo masculino, edad o duración de la enfermedad), pero otros sí: tabaco, obesidad, diabetes, hipertensión, sedentarismo, colesterol elevado, afectación renal y (como ocurre en el lupus) inflamación mantenida de los vasos sanguíneos. El tratamiento con glucocorticoides tiene un efecto doble (beneficioso/perjudicial) sobre la arteriosclerosis coronaria. Por una parte, los glucocorticoides actúan beneficiosamente, disminuyendo la inflamación de los vasos. Pero por otra, favorecen la aparición de obesidad, hipertensión, diabetes e incrementos de colesterol (efectos todos ellos perjudiciales, como hemos podido ver). Se ha comprobado que cuanto más tiempo dura el tratamiento con glucocorticoides, más probabilidades tiene el paciente

de sufrir enfermedad coronaria. ¿Qué hacer entonces con los glucocorticoides? Emplearlos *en la fase aguda* (para disminuir la inflamación) y retirarlos tan pronto como sea posible (para evitar sus efectos perjudiciales). O sustituirlos, si no es posible prescindir del tratamiento prolongado, por otras alternativas, tales como inmunosupresores o antipalúdicos. Estos últimos, como veremos más adelante, tienen una acción antiinflamatoria parecida a la de los glucocorticoides (aunque bastante más modesta, es verdad), pero no provocan los efectos indeseables de los glucocorticoides e incluso ofrecen ventajas opuestas: son antiagregantes de las plaquetas y disminuyen la glucosa, el colesterol y otros lípidos, así como la producción de anticuerpos antifosfolípido (éstos, como veremos más adelante, favorecen la obstrucción vascular).

La frecuencia de enfermedad coronaria que observamos en nuestros propios pacientes (2,5%) es mucho más baja que la que comunican los investigadores anglosajones y la edad media de nuestros pacientes afectados (68 años) es bastante más avanzada (aunque dos de nuestras pacientes sufrieron un infarto a los 25 y a los 35 años, respectivamente) que la que se comunica en aquellos otros estudios. Sólo uno de nuestros pacientes ha fallecido por cardiopatía isquémica (la más joven de las que sufrió un infarto). Atribuimos todas estas diferencias a nuestro interés en controlar los factores de riesgo que hemos comentado con anterioridad (hipertensión, obesidad, tabaco, colesterol), al uso preferente de antipalúdicos (suprimiendo lo antes posible el tratamiento con glucocorticoides) y, con toda probabilidad, a la *dieta mediterránea*, cuyos beneficios en este terreno se han reconocido ampliamente.

Una complicación muy seria (pero poco frecuente: observada por nosotros en alrededor del 1,5% de nuestros pacientes) es la *hipertensión arterial pulmonar*. Consiste en un aumento muy importante de la presión (de causa compleja) en las arterias pulmonares (las que salen del ventrículo derecho del corazón y conducen la sangre, para su oxigenación, a los pulmones). En los casos graves, la sobrecarga del corazón que produce la hipertensión pulmonar, además de limitar de forma considerable en su autonomía a las personas afectadas, amenaza su esperanza de vida en muy poco tiempo. El tratamiento de esta situación era, hace una década, realmente desalentador. Por suerte, desde hace muy pocos años, se han desarrollado unos fármacos (*prostaciclina*, *antagonistas de los receptores de endotelina*, *inhibidores de la 5-fosfodiesterasa*) extraordinaria-

mente eficaces con los que la situación ha cambiado radicalmente. Algunos de nuestros pacientes con hipertensión pulmonar llevan muchos años (más de diez) en tratamiento con una respuesta magnífica. La administración de prostaciclina, que es imprescindible en los casos más graves de hipertensión pulmonar, tiene que hacerse por infusión continua por vía intravenosa (utilizamos unas pequeñas bombas portátiles conectadas a un catéter implantado a través de la piel en unas venas cercanas al corazón), pero en pacientes con formas menos graves pueden utilizarse prostaciclina mediante inyección subcutánea continua o por inhalación, o cualesquiera de los otros fármacos citados que se administran por vía oral. Para mejorar el porvenir de estos pacientes, es crucial intentar detectar la hipertensión pulmonar precozmente, incluso antes de que provoque síntomas, con el fin de iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible. Para ello, en nuestra Unidad, realizamos periódicamente estudios ecocardiográficos a pacientes con lupus aunque no tengan ningún síntoma de hipertensión pulmonar.

4.6. Aparato digestivo

Durante las fases de actividad, los pacientes pueden tener inapetencia, náuseas y, a veces, vómitos. Es posible que noten dolor o molestias abdominales, o diarrea. Algunos de estos síntomas pueden estar relacionados con la medicación y son fácilmente controlables con fármacos protectores gástricos. El *peritoneo* es otra serosa (semejante a la pleura o al pericardio) que envuelve los órganos abdominales y que también puede inflamarse (*peritonitis*). Es necesario tener en cuenta que estas peritonitis pueden dar síntomas que imitan una apendicitis o una úlcera gastroduodenal complicada, cuyo tratamiento es completamente distinto; en estas circunstancias, siempre hay que informar al cirujano de que se padece lupus.

Posiblemente, haya oído hablar alguna vez de *hepatitis lúpica* o *hepatitis lupoides* y tenga la impresión de que se puede tratar de una complicación de la enfermedad. No es así. El hígado no suele afectarse de forma especial en los pacientes con lupus. La hepatitis lupoides es una enfermedad completamente distinta. Se trata de una inflamación de origen autoinmune (como el resto de las hepatitis crónicas no producidas por virus) que no tiene nada que ver con el lupus. La confusión proviene de que, como ocurre en el lupus, también es una enfermedad más frecuente en mujeres jóvenes y, además, suelen ser positivos

los anticuerpos antinucleares. Pero es otra cosa. No obstante, hemos tenido ocasión de observar la coincidencia, en muy pocos casos, de hepatitis autoinmune en pacientes afectos de lupus.

4.7. Sistema nervioso

El *cerebro*, la *médula espinal* y los *nervios periféricos* pueden inflamarse en el lupus como cualquier otro órgano. La frecuencia de la afectación del sistema nervioso se sitúa alrededor de un 50% (incluyendo todas las formas, desde leves a intensas). Hace cincuenta años se consideraba que estas manifestaciones eran unas complicaciones muy graves (tercera causa de mortalidad en el lupus), pero, con los avances actuales en el tratamiento, la mortalidad de origen neurológico ha llegado a ser prácticamente nula. Si no advertimos de lo contrario, los porcentajes que indicamos a continuación se refieren, en nuestra propia experiencia, sólo al total de manifestaciones neurológicas, no al total de nuestros casos de lupus. La afectación de nervios periféricos es la más frecuente de las complicaciones de este tipo (más del 30%) y, de ellas, la más común es la compresión del nervio mediano por inflamación de los tejidos de la muñeca (se denomina *síndrome del túnel carpiano*). Como expresión de afectación cerebral, puede haber episodios de inflamación difusa (*encefalitis*) en un 25%, o limitada a las meninges (las membranas que envuelven el cerebro, de forma semejante a la pleura en el pulmón o el pericardio en el corazón: *meningitis*) en un 3-4%. Se pueden producir *convulsiones* transitorias (23%), semejantes a una epilepsia. Otras veces (18%), se observan alteraciones llamativas, también pasajeras, del carácter o del comportamiento (*psicosis*). Todo ello, como veremos más adelante, es controlable con tratamiento. Los vasos sanguíneos del cerebro, como los de cualquier órgano, pueden sufrir fenómenos de oclusión (*isquemia*), relacionada con todos los factores de riesgo que comentábamos en el apartado de la enfermedad coronaria, o de rotura (*hemorragia*), muy relacionada con la hipertensión. De nuevo, es importante insistir en la importancia de controlar todos estos factores para la prevención de la enfermedad vascular cerebral (observada en, aproximadamente, un 4% del total de nuestros pacientes; en la mayoría de los casos, en personas de edad avanzada y con factores de riesgo vascular presentes). La médula espinal se afecta rara vez (aproximadamente en un 1% de todos nuestros pacientes), pero esta frecuencia es mucho más alta que la observada en la población general. La localización, la intensidad y la

extensión de la lesión es variable y su mecanismo de producción es complejo (tanto inflamación, como obstrucción de los pequeños vasos medulares). En la mayoría de los casos, hay una respuesta favorable con un tratamiento energético (glucocorticoides, inmunosupresores, anticoagulantes), pero en una minoría (en algunos de los pacientes que han sufrido un episodio que afecta a toda la circunferencia de un segmento de la médula, lo que se denomina *mielitis transversa*), ha quedado una parálisis persistente de los miembros inferiores.

Cuando se realizan estudios complejos acerca de alteraciones *neuropsicológicas* en pacientes con lupus, comprobamos, con gran frecuencia, alteraciones en los tests que valoran tanto aspectos cognitivos (investigan *operaciones cerebrales*, como cálculo, memoria o lenguaje) como aspectos de la personalidad (investigan circunstancias del *carácter*, como depresión, irritabilidad, ansiedad, agresividad). La frecuencia de estas alteraciones es mucho más alta que la que observamos en la población general. Nosotros hemos detectado alteraciones cognitivas en un 67% y alteraciones de personalidad en más del 90% de nuestros pacientes lúpicos. Pero, atención: se trata, por lo general, de alteraciones inapreciables en la vida real (muchas de estas personas tienen un elevado nivel cultural e intelectual y desarrollan una vida personal, familiar, social y laboral absolutamente normal). Sólo *cazamos* en ellos determinados matices muy sutiles de disfunción mediante instrumentos de investigación extraordinariamente finos y precisos. Algo así como si detectáramos pequeñas alteraciones de la piel que fueran invisibles a simple vista, utilizando un microscopio muy potente. Es decir: estos estudios nos ayudan, sobre todo, a tener un conocimiento cada vez más profundo y perfecto de la enfermedad y sus mecanismos; pero no son especialmente útiles para el tratamiento de casos concretos.

Una vez más, hay que insistir en que *no hay que echarle la culpa al lupus* de todos los trastornos emocionales que presente un paciente: es posible que sufran, como todo el mundo, cambios de humor, estados depresivos, jaquecas o mareos, sin que haya la más mínima alteración del cerebro.

4.8. Sangre

La aparición de *anemia* (descenso del número normal de los hematíes o glóbulos rojos) es muy frecuente (el 50% de los pacientes la presenta alguna vez

en su vida). Las causas de esta anemia son muy variadas. El tratamiento, como es lógico, dependerá de dichas causas y será completamente diferente de un paciente a otro.

Los motivos más corrientes de anemia son los períodos de inflamación: cualquier inflamación, relacionada o no con el lupus, se acompaña frecuentemente de anemia. Se la llama *anemia por trastorno crónico*.

Muchos de los medicamentos que se utilizan en esta enfermedad son irritantes para el estómago y pueden producirse pérdidas de sangre, pequeñas pero prolongadas, por el intestino. Su consecuencia es que se pierden las reservas de hierro del organismo (hierro que es necesario para la fabricación de hemáties). Esta anemia *ferropénica* (es decir, *por falta de hierro*) debida a pérdidas digestivas se puede evitar utilizando fármacos que protegen el estómago (el *omeprazol* es el más utilizado), o bien, sustituyendo los antiinflamatorios clásicos por otros de última generación, que son menos agresivos para la mucosa gástrica. Otras veces, la pérdida de hierro está relacionada con trastornos de la menstruación y es necesaria, para su tratamiento, la colaboración del ginecólogo. Una vez establecida, esta clase de anemia puede tratarse con medicamentos que llevan hierro (bien por vía oral, o de forma intravenosa).

Más raramente, la anemia se debe a la producción de anticuerpos que destruyen los hemáties (*anemia hemolítica autoinmune*). Aunque es la variante de anemia más característica del lupus (ante cualquier paciente con anemia hemolítica hay que descartar siempre que sufra esta enfermedad), su frecuencia es realmente baja. Sólo un 9% de nuestros pacientes han presentado episodios de anemia hemolítica a lo largo de su vida. El tratamiento de la anemia hemolítica es completamente distinto al de los otros tipos de anemia. Nos referiremos a él un poco más adelante.

Las *plaquetas* son unos elementos de la sangre indispensables para que la coagulación de ésta se produzca de forma adecuada. Muchos pacientes con lupus tienen un número de plaquetas disminuido (*trombopenia*). La causa y el tratamiento de la trombopenia son, generalmente, semejantes a los de la anemia hemolítica.

Anemia y trombopenia pueden deberse, en algunos pacientes, a la presencia de *anticuerpos antifosfolípido* (circunstancia que comentaremos más adelante). Más raramente, puede producirse una destrucción tanto de hematíes como de plaquetas, debido a que se lesionan al circular por vasos sanguíneos inflamados (lo que se denomina *microangiopatía trombótica*).

Los leucocitos suelen estar descendidos (*leucopenia*), durante períodos transitorios (casi siempre en las fases de actividad), en más de las tres cuartas partes de los pacientes. Más frecuente aún (80%) y más persistente, es el descenso de los linfocitos (como ya sabemos, una variante de los leucocitos con importantes funciones en la respuesta inmunitaria) o *linfopenia*. La leucopenia y la linfopenia, por sí mismas, al contrario de lo que sucede con la anemia y la trombopenia, casi nunca precisan tratamiento.

Algunos medicamentos, sobre todo inmunosupresores, son tóxicos sobre la médula ósea, la zona grasa (el *tuétano*) situada en el interior de los huesos, donde se *fabrican* los hematíes, las plaquetas y parte de los leucocitos (*mielocitos*), dando lugar a anemia, leucopenia, trombopenia o incluso a *pancitopenia* (disminución de todas las células). Estas situaciones, que pueden llegar a ser muy graves, se controlan con la retirada del medicamento causante, la transfusión de elementos de la sangre y el empleo de factores que estimulan la regeneración de la médula: *eritropoyetina* (la famosa *EPO*, de los ciclistas tramposos), para aumentar los hematíes, y *factor estimulante de granulocitos-macrófagos*, para incrementar la fabricación de estas células.

5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

No hay ningún análisis ni ningún síntoma que sea absolutamente seguro para el diagnóstico del lupus eritematoso, aunque algunas características permiten, en conjunto, diagnosticarlo con relativa certeza.

El *retrato robot* de un caso típico sería: mujer joven, con eritema malar fotosensible, artritis no erosiva y alteración del estado general (en los apartados anteriores hemos visto el significado de estos tecnicismos).

La *exploración*, realizada por el médico (observación de la piel y de las articulaciones, auscultación del corazón y pulmones, búsqueda de edemas, medida

de la presión arterial), completa los datos fundamentales de la historia clínica del paciente.

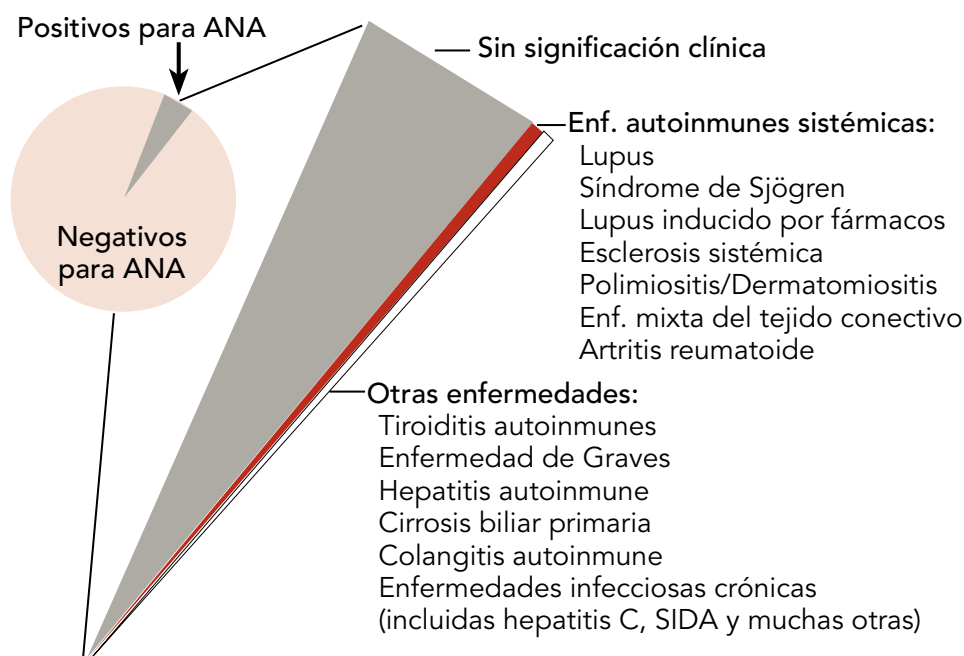
Es habitual realizar entonces una *radiografía de tórax* y unos *análisis*. Las radiografías sirven de complemento a la auscultación del tórax.

Los análisis ofrecen datos de gran valor. La *velocidad de sedimentación globular* (esto es, la velocidad con que se depositan en el fondo de un tubo de cristal los glóbulos rojos que flotan en la sangre) es mayor cuanto más activa es la enfermedad (cuanto más intensa es la inflamación de la piel, de las articulaciones o de los órganos). Cuando el paciente mejora, espontáneamente o con tratamiento, la velocidad de sedimentación suele descender. Es también muy útil analizar los factores C_3 y C_4 del *complemento sérico*: unas proteínas, que ya mencionamos con anterioridad, presentes en la sangre, relacionadas con los fenómenos de inflamación, cuya concentración disminuye en los períodos de actividad de los pacientes con lupus (y no, por lo general, en otras enfermedades que presentan síntomas parecidos).

Es importante comprobar si existe *anemia*, *leucopenia* y *trombopenia*. La situación del riñón se estudia midiendo la *urea*, la *creatinina* y la *albúmina* en la sangre, así como analizando la orina (presencia de albúmina, leucocitos, hematíes y cilindros). Comentábamos anteriormente que un *truco* de laboratorio, el *aclaramiento de creatinina*, nos permite medir exactamente los centímetros cúbicos de sangre que filtra el riñón en cada minuto. Podemos así calcular, con números, el grado de lesión de los riñones y valorar también la respuesta al tratamiento.

Los análisis pueden demostrar la existencia de *autoanticuerpos* en la sangre de los pacientes con lupus: ya hemos mencionado los *anticuerpos antinucleares* (ANA). El antecedente histórico de la determinación de los anticuerpos antinucleares fue el descubrimiento del *fenómeno LE* por Hargraves en 1946. ¿En qué consiste este fenómeno? Recordemos, páginas atrás, los fenómenos de apoptosis: los núcleos de las células alteradas se *empaquetan* y son fagocitados (*comidos*) por células fagocíticas (figura 7). Esto es lo que observó Hargraves, primero en la médula ósea y luego en la sangre de los pacientes con lupus: el fenómeno de la fagocitosis de restos nucleares por parte de los leucocitos polimorfonucleares (aunque ellos no habían oído hablar nunca de la apoptosis,

Figura 7. Distribución de anticuerpos antinucleares (ANA) en la población general



Modificada de Shmerling R. *N Engl J Med* 2003, 349: 1499-1500

En el círculo de la izquierda, se representa a los individuos negativos (color rosa) y positivos para ANA (color gris). En el centro de la imagen, se agranda la "cuña" de los pacientes positivos para ANA: la mayoría (franja gris) no tiene ninguna enfermedad; los de la franja roja padecen lupus u otras enfermedades sistémicas autoinmunes; los de la franja blanca sufren otras enfermedades autoinmunes no sistémicas.

que no fue descrita hasta los años 70). El fenómeno LE fue un descubrimiento importantísimo, ya que inauguraba la época del diagnóstico inmunológico. Actualmente se ha abandonado casi por completo, porque es un método poco sensible (más de la mitad de los pacientes con lupus son *LE-negativos*) y, a la vez, poco específico (muchos pacientes con otras enfermedades completamente diferentes del lupus, incluso individuos sanos tratados con penicilina y otros medicamentos, pueden dar una reacción LE positiva). Pero el fenómeno LE abrió el rastro que llevó al descubrimiento de los anticuerpos antinucleares. Haserick, Holman, Kunkel y otros comprobaron a partir de 1950 que, para que se produzca el *fenómeno LE*, el resto nuclear fagocitado tiene que ser envuelto por partículas especiales, presentes en el suero de los pacientes. Estas partículas (moléculas comprendidas en el grupo de las gammaglobulinas) se unen

a los ácidos nucleicos y a determinadas proteínas que contiene el citado resto nuclear. Son, precisamente, los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*, en inglés). Los ANA son positivos en la inmensa mayoría los pacientes con lupus (prácticamente en todos, cuando se emplean métodos de laboratorio muy sensibles), aunque también pueden serlo en otras enfermedades completamente distintas y, ¡atención!, en individuos *completamente sanos*. Se dice, por ello, que los ANA son *muy sensibles*, aunque relativamente *poco específicos*, lo que nos lleva a dos conclusiones muy importantes:

- a) El hecho de que un paciente en el que sospechemos un lupus tenga negativos los ANA hace muy poco probable que este diagnóstico sea cierto.
- b) Si un individuo no tiene síntomas sospechosos de lupus, la positividad aislada de los ANA no tiene, prácticamente, ningún valor.

En la figura 7, que resume un estudio realizado en la población general, vemos que la mayor parte de los individuos con los ANA positivos *no padece ninguna enfermedad*. Se trata de individuos *falsamente-positivos*. En 2004, nosotros publicamos un estudio estadístico en el que comunicamos una frecuencia de ANA positivos (título igual o mayor de 1/80) de un 7,5% en *individuos jóvenes sanos* (donantes de sangre). Ese porcentaje se elevaba al 64% (título mayor de 1/160) en *población sana de más de 65 años*. Según ello, nunca se debe solicitar (*por si acaso...*) una determinación de ANA (ni ninguna otra prueba) si no existe una sospecha fundada de que el paciente *tenga* una enfermedad sistémica (lo que se llama *probabilidad pre-prueba*): corremos el riesgo de *pillar* solamente *falsos positivos* y llegar a conclusiones, e incluso indicar tratamientos, totalmente equivocados. Esto no es más que la aplicación práctica del *teorema de Bayes* (método matemático de calcular las probabilidades de certeza de un diagnóstico) al terreno de las enfermedades sistémicas.

Hay una variedad especial de ANA, que se llaman anticuerpos *anti-DNA nativo*, que son positivos con una frecuencia algo menor (alrededor del 50%, en nuestra propia experiencia). Su importancia radica en que son muy específicos (es decir: rara vez son positivos en enfermedades distintas del lupus). También son muy específicos, para el diagnóstico del lupus, una variante de ANA denominados anticuerpos *anti-Sm* (pero, como ocurre con los anti-DNA, son poco sensibles:

sólo son positivos en menos de una tercera parte de los pacientes). Otros autoanticuerpos a los que ya aludimos con anterioridad son los anticuerpos *anti-Ro* (SSA) y *anti-La* (SSB), que son muy específicos para el *lupus subagudo* y para el *síndrome de Sjögren* (asociados o no a un *lupus* generalizado o sistémico). Más adelante nos referiremos a sus relaciones con el *lupus neonatal*. Estos anticuerpos (anti SSA y SSB), así como los anticuerpos *anti-RNP*, están incluidos dentro de un subgrupo denominado *anticuerpos anti-ENA*. Se llaman así porque *reconocen* antígenos que están incluidos en el sobrenadante que queda después de mantener extractos celulares en agua salada (ENA significa *Extractable Nuclear Antigen*, antígeno nuclear extraíble). Los últimos que hemos mencionado, los *anti-RNP*, se detectan en el 30% de los pacientes con *lupus*, pero además, están presentes en el 100% de los pacientes con *enfermedad mixta del tejido conectivo*. Estos pacientes tienen, a la vez, rasgos de *lupus* y de otras dos enfermedades que describiremos en los capítulos siguientes, *esclerodermia* y *polimiositis*, y en sus análisis, mientras que son positivos los anticuerpos *anti-RNP*, son negativos los anticuerpos *anti-DNA* nativo y *anti-Sm* y el valor de los factores del complemento sérico suele ser normal.

Mencionamos anteriormente que los ANA reconocen, además de fragmentos de ácidos nucleicos, determinadas proteínas que se asocian estrechamente con ellos. Las *histonas* son algunas de ellas. Ciertos medicamentos (fundamentalmente *procaïnamida*, *metildopa* e *hidralazina*) pueden producir un cuadro clínico muy parecido al *lupus*, en el que dominan los síntomas cutáneos, aunque pueden aparecer también inflamación de la pleura, fiebre u otros. Estos cuadros, denominados *pseudolupus*, suelen desaparecer al retirar el fármaco (otras veces, no; se trataría entonces de un *verdadero lupus*, puesto de manifiesto por el fármaco). Los *anticuerpos anti-histona* son positivos prácticamente siempre en los casos de *pseudolupus medicamentoso*. En el *lupus* verdadero pueden estar o no presentes, pero en ausencia de anticuerpos *anti-histona* podemos descartar con seguridad un *pseudolupus*. Por último, otros subgrupos de autoanticuerpos son *marcadores* de otras enfermedades autoinmunes diferentes del *lupus*, aunque *emparentadas* con él, como *esclerodermia*, *polimiositis*, *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* (en la que se asocian rasgos de *miositis*, *esclerodermia* y *lupus*) o *enfermedad hepática autoinmune* (la *hepatitis lupoide*, a la que nos referimos anteriormente), y serán analizados más ampliamente en los capítulos correspondientes. Por tanto, los ANA, además de ser una gran herramienta en

el diagnóstico, nos dan información importante acerca de determinadas características de la enfermedad (variantes de lupus subagudo, pseudolupus medicamentoso, asociación con síndrome de Sjögren o con otras enfermedades, etc.). En la tabla 1 se mencionan algunas de las variantes de autoanticuerpos (algunos de ellos diferentes de los ANA) y sus asociaciones clínicas.

Tabla 1. Variantes de autoanticuerpos y sus asociaciones clínicas

Autoanticuerpos en LES y otras enfermedades autoinmunes	
Autoanticuerpo	Marcador para
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes (poco específicos)
Anticuerpos anti-DNA nativo	Lupus eritematoso (muy específicos)
Anticuerpos anti-Sm	Lupus eritematoso (muy específicos)
Anticuerpos anti-Ro (SSA) / La (SSB)	Lupus subagudo y síndrome de Sjögren (asociados o no a lupus eritematoso)
Anticuerpos anti-RNP	Lupus eritematoso y enfermedad mixta del tejido conectivo (asocia rasgos de lupus, polimiositis y esclerodermia)
Anticuerpos anti-centrómero	Esclerodermia (forma distal)
Anticuerpos anti Scl-70	Esclerodermia (forma generalizada)
Anticuerpos anti-Jo1	Polimiositis
Anticuerpos anti-mitocondriales	Cirrosis hepática autoinmune
Anticuerpos anti-histonas	Lupus eritematoso. Lupus inducido por medicamentos

La *reacción de Wasserman* se ideó para el diagnóstico de la *sífilis* (también llamada *lúes*). Muchos pacientes con lupus dan positiva esta reacción sin que padezcan sífilis ni ninguna otra enfermedad venérea: se dice que presentan *serología luética falsamente positiva*. Hoy sabemos que la reacción de Wasserman y sus variantes (positiva en el 9% de nuestros pacientes) se debe a la existencia de unos anticuerpos especiales que aparecen en pacientes con lupus (y otras enfermedades): los *anticuerpos antifosfolípido*. Más adelante, volveremos a ocuparnos de ellos.

Todas estas pruebas (y muchas más que se practican o no dependiendo de las particularidades de cada paciente en concreto) son especialmente valiosas para ayudar al diagnóstico en los casos más dudosos, con pocos síntomas o con muy poco tiempo de enfermedad. Precisamente, para el diagnóstico de estos casos dudosos, se utiliza un *sistema de criterios* que fue establecido por la *Asociación Americana de Reumatología (ARA)* en 1982. Consiste en una relación de once tipos de síntomas (o *criterios*) que aparecen frecuentemente en el lupus. Mediante cálculos estadísticos, se ha comprobado que si en un paciente se observan cuatro o más de estos criterios, la posibilidad de que padezca un lupus es muy grande. Hablamos sólo de *posibilidad*, nunca de *seguridad*. Estos criterios son, de forma resumida y algo modificados, los que figuran en la tabla 2 (en las páginas anteriores hemos visto el significado de los tecnicismos).

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el lupus eritematoso sistémico (ARA, 1982)

1. Eritema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Aftas en la boca o en la nariz
5. Artritis no erosiva
6. Serositis (pleuritis, pericarditis o peritonitis)
7. Afectación renal (presencia de albúmina o de cilindros en orina)
8. Afectación neurológica (convulsiones o psicosis)
9. Afectación hematológica (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombopenia)
10. Anticuerpos anti-DNA, anti-Sm o antifosfolípido positivos o serología de lúes positiva
11. ANA positivos

Es necesario advertir, una y mil veces, que este sistema de criterios es sólo una herramienta (una más) para ayudar a establecer un diagnóstico, responsabilidad que corresponde, en exclusiva, *al médico* (en realidad, más que un instrumento *para diagnosticar*, este sistema establece *el mínimo de exigencia* de la comunidad científica para aceptar que *nuestro paciente* tiene un lupus). El diagnóstico de esta enfermedad (o de cualquier otra) sólo puede encomendarse a quien

posea el nivel de conocimientos científicos y la experiencia clínica necesarios para la práctica de la Medicina.

Pensar que el método para asegurar si una persona padece o no un lupus es algo parecido a rellenar una quiniela sólo puede conducir a errores de incalculables consecuencias.

6. EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON LUPUS

6.1. Régimen de vida

6.1.1. Actividad física

Durante los períodos de actividad de la enfermedad, puede ser necesario el reposo en cama; fuera de ellos, la mayoría de los pacientes lleva una vida prácticamente normal. Tanto en lo que se refiere a su actividad laboral, como a prácticas deportivas. Su actividad sexual habitual no tiene por qué limitarse. El exceso de sedentarismo no beneficia en nada (favorece la pérdida de calcio, la obesidad y, consecuentemente, la hipertensión, el incremento de colesterol y, por tanto, las enfermedades cardiovasculares).

6.1.2. Protección solar

Es necesario tener en cuenta que la exposición excesiva al sol puede desencadenar brotes de actividad (y no sólo síntomas en la piel) en muchos pacientes con lupus. No en todos ellos. Sin embargo, dado que es imposible saber de antemano quiénes empeorarán y quiénes no al exponerse al sol, es prudente evitar la permanencia prolongada al aire libre en playas o piscinas en las personas que nunca hayan notado que empeoren en estas circunstancias y suprimirla por completo en las que tengan antecedentes de brotes de actividad, general o cutánea, después de exposición al sol. Los tonos claros de piel, así como la presencia de anticuerpos anti-Ro/anti-La, como hemos visto anteriormente, se asocian a mayor frecuencia de afectación cutánea y fotosensibilidad.

La radiación solar no es uniforme. Está formada por varios componentes que se distinguen por su *longitud de onda*. La *luz visible*, que es parte de la radiación

solar, se divide, a su vez, en varios elementos que podemos diferenciar por su color: rojo, naranja, amarillo, verde, azul claro, azul oscuro y violeta. Los mismos colores y en el mismo orden que se pueden ver en el arco iris. La longitud de onda de la luz visible va desde 400 a 750 nm (*nanómetro*: equivalente a una millonésima de milímetro). El rojo posee la mayor longitud de onda y el violeta la longitud más corta. Aparte de los colores visibles, la luz del sol contiene ondas de longitud superior a 750 nm (*rayos infrarrojos*), productores de calor, y ondas de longitud inferior a 400 nm (*rayos ultravioleta*). Nuestros ojos no pueden ver estos colores, pero forman parte de la luz del sol: están ahí. Los rayos ultravioleta (*UV*) son los de mayor energía. Se clasificaron, arbitrariamente, en tres tipos: A, B y C (tabla 3). Los rayos *UV-A* tienen una longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm, los *UV-B* entre 290 y 320 nm y los *UV-C* entre 200 y 290 nm.

Tabla 3. El espectro de la luz solar

UV-C	UV-B	UV-A2	UV-A1	Luz visible	Infrarrojos
200-290 nm	290-320 nm	320-340 nm	340-400 nm	400-700 nm	>750 nm

Los efectos biológicos de la luz son más potentes cuanto menor es la longitud de onda. Los elementos de mayor longitud (infrarrojos) actúan en la piel calentándola, pero apenas tienen otras consecuencias. Por el contrario, los rayos UV son capaces de atravesar las capas superficiales de la piel y producir determinados efectos en su profundidad, algunos beneficiosos, como la síntesis de vitamina D activa, y otros perjudiciales, como las quemaduras y, de forma tardía, cánceres de piel.

Los elementos potencialmente más dañinos, los rayos UV-C, no alcanzan la superficie de la tierra porque son absorbidos en la atmósfera por la capa de ozono. Los rayos UV-B son mil veces más activos que los rayos UV-A. Por otra parte, la fracción UV-A más cercana a la franja de luz visible (entre los 340 y 400 nm), denominada UV-A1, carece de los efectos nocivos del resto de la radiación UV. Incluso, da lugar a efectos beneficiosos (por mecanismos mal conocidos) y se ha comenzado a utilizar la radiación de esta clase (UV-A1) para tratar lesiones cutáneas de diferentes enfermedades (lupus, entre ellas), aunque, de momento, estos tratamientos están en fase experimental.

Los rayos UV-B y los UV-A2 penetran en la piel y las partículas de energía que contienen (denominadas *fotones*) son absorbidas por determinados elementos celulares (llamados *cromóforos*). La liberación de la energía almacenada en estos cromóforos es la causante del enrojecimiento (vasodilatación) y de las lesiones de las células de la piel que se observan tras exposición intensa al sol. También se ha comprobado que la radiación UV actúa, estimulándolas, sobre otras células existentes en la piel (las *células cebadas* o *mastocitos*) que liberan sustancias provocadoras de inflamación (*histamina* y *prostaglandinas*).

No se conocen con exactitud todos los mecanismos que pueden dar lugar a aparición o empeoramiento de las lesiones cutáneas (incluso, a brotes generalizados de la enfermedad) en los pacientes con lupus que se exponen, más o menos intensamente, a la luz del sol. Por una parte, se sabe que la radiación solar ultravioleta produce alteraciones en la estructura de los ácidos nucleicos. Las células de los individuos sanos son capaces de *reparar* estas alteraciones, pero, por razones desconocidas, las de muchos pacientes con lupus son incapaces de llevar a cabo esta reparación. Se ha afirmado que la radiación UV-A1 (recordemos, la subfracción beneficiosa de la banda UV-A) ayudaría, por el contrario, a reparar los ácidos nucleicos.

Se sabe, también, que determinados anticuerpos (anti-Ro/anti-La) están dirigidos contra elementos situados profundamente en la célula, a los que, en condiciones normales, no pueden alcanzar. La exposición de las células a los rayos UV hace que dichos elementos emigren hacia la membrana externa de las células, donde *sí pueden* reaccionar con los anticuerpos. Ésta sería la explicación para la mayor *fotosensibilidad* comprobada en personas anti-Ro y anti-La positivos. Las células de los pacientes con lupus reaccionan también frente a la luz produciendo *radicales libres* (moléculas muy tóxicas) y *moléculas de adhesión* (que facilitan la reacción inflamatoria) en proporción mayor que en los individuos sanos.

Como ya hemos visto, el ozono absorbe los rayos UV-C, los más nocivos, impidiendo que alcancen la superficie de la tierra. No está de más recordar la responsabilidad que tiene el hombre acerca de la reducción del ozono de la atmósfera (los tristemente famosos *agujeros de la capa de ozono*) a causa de la producción industrial de gases cloro-fluoro-carbonados. Estos gases se utilizaron también como propelentes en aerosoles. Su uso está prohibido en la actualidad.

La intensidad de la radiación solar depende de determinados factores externos, tales como *el tiempo de exposición, la hora del día* (la máxima intensidad se localiza entre las diez de la mañana y las cuatro de la tarde), *la estación del año* (mayor en verano), *la altitud* (aumenta en un 4% por cada 300 metros de elevación sobre el nivel del mar), *la latitud geográfica* (más intensa hacia el Ecuador) o *la presencia de niebla, nubes o polución*. Aunque los rayos UV-A son menos potentes que los UV-B, hay que tener en cuenta que a medio día la proporción de UV-A es mucho mayor que la de UV-B, por lo que, en dichas horas, pueden ser responsables directos de las lesiones solares de la piel. Además, al contrario que los UV-B, los rayos UV-A no son detenidos por los cristales de las ventanas.

La piel normal actúa como un filtro para la luz solar. Reduce en un 10% la cantidad de radiación UV-B. Las pieles más claras (*fototipos I a III*) son muy sensibles a la radiación solar, mientras que las más oscuras (*fototipos IV a VI*) ofrecen mayor resistencia a su penetración (tabla 4) por poseer mayor cantidad de un pigmento que la absorbe: *la melanina*. Pero aunque el bronceado puede absorber buena parte de la radiación UV-B, no impide la penetración de los rayos UV-A. No hay que olvidar que la luz UV puede alcanzar la piel de forma indirecta, aunque permanezcamos en la sombra: la luz solar es reflejada por el agua en un 10%, por la arena en un 20% y por la nieve en un 85% del total de radiación que reciben.

Tabla 4. Diferentes tipos de piel en función de su sensibilidad a la luz del sol (fototipos)

Tipo	Pelo	Piel	Quemadura	Bronceado
I	Rojizo	Lechosa	+ + +	Nulo
II	Rubio	Clara	+ +	Ligero
III	Castaño claro	Clara	Frecuente	Claro
IV	Castaño oscuro	Mate	Rara	Oscuro
V	Muy oscuro	Mate	Excepcional	Muy oscuro
VI	Negro	Negra	No	Negro

La primera medida de fotoprotección es *evitar la exposición excesiva al sol*. Sobre todo, durante las horas de máxima intensidad. Un truco:

Cuando observe que el tamaño de su sombra es mayor que su propia talla, el riesgo de exposición a los rayos ultravioleta es relativamente bajo.

En muchos países, los medios de difusión (prensa, televisión) informan diariamente acerca del *índice UV (IUV)*: se trata de una unidad de medida de los niveles de radiación UV en relación con sus efectos sobre la piel humana. En España no ocurre así, pero podemos obtener información acerca del índice máximo diario para UV-B (y su predicción para el día siguiente) en la siguiente dirección de internet:

<http://www.aemet.es/es/el tiempo/observacion/radiacionuv/uvimaximo>

Se considera que el IUV es *bajo* cuando está entre 1 y 3; *medio*, entre 4 y 6; *alto*, entre 7 y 9; y *extremo* cuando es superior a 10. Para conocer más detalles acerca del IUV, como su oscilación anual en determinada provincia, podemos consultar también esta otra página de internet (relacionada con la anterior):

<http://www.aemet.es/es/el tiempo/observacion/radiacionuv/estaciones>

Se puede aumentar la protección de la piel mediante ropa que la cubra adecuadamente o con la utilización de sombreros amplios. El espesor del tejido es muy importante: las camisetas de verano comunes (en las que los hilos están relativamente *sueltos*) representan un *factor de protección (FP)* de sólo 6,5. Como veremos más adelante, el FP es una medida de resistencia a la producción de enrojecimiento de la piel (no debe confundirse con el IUV). Los colores oscuros protegen más que los claros; la ropa seca, más que la húmeda; y los tejidos elásticos (como la *lycra*) pierden capacidad de protección cuando se estiran. En otros países se fabrican prendas con alto FP (superior a 30). No tenemos noticias de que existan industrias semejantes en España, pero se pueden adquirirse por catálogo (por cierto, muy detallados) en las siguientes direcciones de internet:

<http://www.sunprecautions.com>

<http://www.sungrubbies.com>

<http://www.sunproof.com>

<http://www.sunblock.se>

La última referencia corresponde a una empresa sueca que cuenta con un concesionario en España, cuya dirección electrónica es:

<http://www.nosunburn.es>

El efecto fotoprotector de los sombreros depende de las dimensiones de sus alas. Cuando son menores de 2,5 cm, ofrecen un FP de 1,5 para la nariz y prácticamente nulo para la barbilla; si el tamaño está entre 2,5 y 7 cm, el FP sube a 3 para la nariz y a 2 para las mejillas; los sombreros con alas de más de 7,5 cm proporcionan un FP de 7 para la nariz, 5 para el cuello, 3 para las mejillas y 2 para la barbilla.

Las cremas y lociones protectoras actúan como filtros de la luz y se caracterizan, también, por su FP. El FP es la proporción que existe entre el tiempo que sería necesario exponerse con protección para que se produjera enrojecimiento, en relación al tiempo en que aparecería la misma lesión sin protección. Por ejemplo: para una crema con FP 15, la cantidad de radiación que normalmente recibe la piel *limpia* en un minuto tarda quince minutos en alcanzarse con la piel *protegida*. El máximo de protección viene indicado, en estos productos, como *FP 50+*. Se clasifican, a su vez, en varios tipos:

- a) *Pantallas minerales*. Consisten en partículas minerales opacas (dióxido de titanio, óxido de zinc) que reflejan la radiación e impiden en gran parte su penetración. Son muy efectivas, pero resultan poco estables en agua y grasas y poseen escasas cualidades cosméticas (color blanco).
- b) *Filtros químicos*. Absorben la radiación. Son más estables y con cualidades cosméticas superiores a las del grupo anterior, pero bloquean de forma menos completa la penetración de la radiación.
- c) *Pantallas orgánicas*. Contienen melanina y otras sustancias químicas encapsuladas, tales como Tinosorb-M. Suelen asociarse a los filtros de las clases anteriores.

Los preparados existentes en el comercio (muchos de ellos son combinaciones de los diferentes tipos de filtro) indican en su recipiente el FP para UV-A y para UV-B, así como la resistencia al agua: *water-resistance* (su efecto persiste después de 40 minutos de inmersión) o *water-proof* (efecto persistente tras 80 minutos).

En la actualidad, recomendamos en nuestra Unidad preparados con alto FP (generalmente, FP 50+, referido a radiación UVB). Existen varias marcas, bien en

forma de *cremas* (propias para la cara), algunas de ellas coloreadas o resistentes al agua, de *leche corporal* (para el resto del cuerpo), de *spray* (cara y cuerpo) o en *stick* (labios). Es conveniente cambiar de marca si se produce intolerancia de la piel frente a alguna de ellas. Para pieles grasas o sensibles, es conveniente emplear emulsiones *oil-free*.

Hay que tener en cuenta que puede haber otras fuentes de radiación luminosa perjudiciales además del sol, tales como lámparas ultravioleta, iluminación intensa y prolongada por tubos fluorescentes sin pantalla protectora o utilización continuada de maquinaria que produzca destellos de luz, como fotocopiadoras. Anteriormente, hicimos alusión a algunos medicamentos que potenciaban el efecto de la luz solar; la tabla 5 proporciona una relación más completa.

Tabla 5. Medicamentos y otros productos que incrementan la sensibilidad a la luz solar (fotosensibilizantes)

Antiacnéicos: peróxido de benzoilo, tretinoína

Antiinflamatorios: aspirina, ketoprofeno, piroxicam, naproxeno, sulindac

Antidepresivos: amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina

Antipsicóticos/ansiolíticos: benzodiazepinas, haloperidol, fenotiazinas, proclorperazina

Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina

Antirreumáticos: aurotiomalato sódico, auranotina

Anticancerosos: metotrexato, pentostanina, tegafur, fluorouracilo, vinblastina, vinorelbina

Hipoglucemiantes: tolbutamida, clorpropamida

Antihistamínicos: ciproheptadina, claritina, difenhidramina, prometacina

Hormonales: anticoncepcionales, otros preparados hormonales

Antimicrobianos: ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, ácido nalidíxico, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, demeclociclina, azitromicina, sulfamidas, cloroquina

Antihipertensivos: diltiazem, metildopa, nifedipino

Diuréticos: furosemida, hidroclorotiazida, piretanida

Filtros solares: benzofenonas, cinamatos, derivados del PABA

Perfumes: derivados de cumarinas

Oftalmológicos: pilocarpina, fluoresceína

Otros: psoralenos, coaltar, hypericum, omeprazol

6.1.3. Alimentación

Las normas de alimentación no tienen por qué ser diferentes de las de cualquier persona sana: las comidas deben ser variadas, equilibradas y repartidas de manera uniforme. Deben contener fruta y verdura fresca y debe evitarse el exceso de grasas y de féculas, a fin de controlar el peso. La *dieta mediterránea* (cereales, legumbres, sustitución de grasas animales por aceite vegetal poliinsaturado, preferencia por el pescado sobre la carne y, sobre todo, equilibrio) tiene un efecto muy favorable, especialmente en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, la gran plaga del mundo moderno. Nada de esto representa una novedad: vale tanto para pacientes con lupus como para quien no se haya sentido enfermo nunca en su vida. Aunque resulta especialmente recomendable en personas con anticuerpos antifosfolípido, que son más propensas a enfermedad cardiovascular. Podemos ampliar nuestros conocimientos sobre la dieta mediterránea, en particular, y sobre alimentación saludable, en general, consultando las siguientes direcciones en internet:

<http://www.nutricion.org>

<http://www.sabormediterraneo.com/salud/dietamediterranea.htm>

<http://www.fdmed.org>

En presencia de hipertensión arterial u otras alteraciones circulatorias (relacionadas o no con el lupus), será necesario reducir la sal en la alimentación. También habrá que hacerlo si aparecen trastornos renales. En estos casos, es preciso realizar algunas modificaciones en la dieta que tendrán que ser ajustadas a cada paciente en particular: mientras que en unos deberá reducirse la cantidad de proteínas (carne, huevo, pescado), en otros, en los que se comprueba una pérdida importante de albúmina por la orina, habrá que aumentarla.

Cuando los riñones son incapaces de eliminar adecuadamente los excesos de potasio, es necesario disminuir su contenido en la dieta. Por ello, hay que reducir el consumo de frutas, especialmente cítricos (naranjas, limones), plátanos, fresas y frutos secos. Las verduras pierden gran parte del potasio que contienen si se les cambia un par de veces el agua en que se cuecen.

La posición del médico en cuanto a autorización o prohibición de *alcohol* y *tabaco* (en ausencia de hipertensión o de enfermedad cardiovascular o respirato-

ria, donde evidentemente deben prohibirse, especialmente el segundo, por su carácter de *factor de riesgo* para la enfermedad arteriosclerosa) es la misma que mantiene en la población global: el tabaco y el alcohol no son recomendables para nadie; en todo caso, moderación.

6.2. Medicamentos

En la actualidad, contamos con muchos medicamentos de gran eficacia para el tratamiento de los pacientes con lupus.

Su utilización está especialmente indicada durante los períodos de actividad, ya que, fuera de ellos, apenas será preciso emplear ninguno. La mayoría de los medicamentos puede producir, junto a resultados beneficiosos, efectos secundarios nocivos que hay que tener siempre presentes. Ésta es otra buena razón para utilizarlos, *solamente*, cuando sea estrictamente necesario y, siempre, bajo control del médico.

Aparte de la mayor o menor actividad de la enfermedad, la elección entre los distintos medicamentos dependerá, entre otras cosas, del tipo de órgano y de la intensidad de la inflamación: lógicamente, el tratamiento debe ser mucho más enérgico en los casos en que se compruebe afección grave de órganos vitales, como el riñón o el sistema nervioso, que en aquellos en los que los síntomas se limiten a inflamación leve de la piel o de las articulaciones.

6.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se llaman así para distinguirlos de otro conjunto (los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides, derivados de la hidrocortisona). El mecanismo de acción fundamental de estos medicamentos es el bloqueo de la producción de *prostaglandinas*, unas moléculas muy activas que intervienen en la inflamación. Para que se produzcan prostaglandinas es necesaria la presencia de un fermento: la *ciclooxigenasa* (COX). Los AINEs actúan precisamente neutralizando la COX. La *aspirina* (*ácido acetil-salicílico*) es el medicamento más antiguo dentro del grupo de los AINEs. Antigüedad realmente relativa, ya fue sintetizada por Félix Hoffman, que buscaba un medicamento que calmara los dolores de su padre, artrítico, en 1897. Antes de esa fecha, el tratamiento médico del lupus

consistía realmente en... ¡nada! La aspirina resulta útil para el tratamiento de la inflamación de las articulaciones (artritis), de la pleuritis y de la pericarditis, así como en el control de la fiebre. Las dosis necesarias de aspirina, casi siempre superiores a los 2 gramos al día, suelen ser mal toleradas (fundamentalmente, por molestias digestivas). Por ello, la investigación farmacológica se ha esforzado en obtener otros medicamentos, dentro de este grupo, que, con idéntica eficacia, se toleran mejor. Vamos a citarlos no por su nombre comercial (el que figura en la etiqueta del producto), sino por su nombre genérico (composición). Los más utilizados son los compuestos *indolacéticos* (*indometacina* –que, sintetizada en los años 60, fue el primero de estos fármacos–, *sulindac*), *fenilacéticos* (*diclofenaco*), *propiónicos* (*ibuprofeno*, *ketoprofeno*, *naproxeno*), *fenamatos* (*ácido flufenámico*, *ácido mefenámico*) y *oxicámicos* (*piroxicam*, *tenoxicam*, *meloxicam*).

Los oxicámicos tienen la ventaja de su efecto prolongado. Por ello, pueden darse una sola vez al día (generalmente al acostarse, con lo que se reduce la rigidez matinal).

Todos los AINEs que hemos citado, en mayor o menor grado, reducen la resistencia de la pared del estómago contra la acidez del jugo gástrico, pueden alterar la coagulación de la sangre o dificultar la función de los riñones (todos ello por el bloqueo, ya mencionado, de las prostaglandinas, que son imprescindibles para el funcionamiento normal de estos órganos). Por ello, hay que utilizarlos con prudencia en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, en los que siguen tratamiento anticoagulante o en quienes tengan riñones muy alterados. En la pasada década de los 90, se descubrió que la COX necesaria para la síntesis de las prostaglandinas que permiten el funcionamiento normal del estómago y la coagulación (*COX-1* o *constitutiva*) es distinta de la COX que da lugar a la síntesis de prostaglandinas en los sitios inflamados (*COX-2* o *inducida*). Esto condujo a la fabricación de nuevos AINEs que bloquean preferentemente la COX-2 (y mucho menos, la COX-1), como *rofecoxib* y *celecoxib*. Teóricamente, los *coxibs* tendrían la particularidad de reducir la inflamación, igual que los AINEs clásicos, pero con efectos secundarios mucho menos frecuentes. Sólo teóricamente: la experiencia ha demostrado que no hay grandes diferencias en la aparición de fenómenos adversos y, además, tienen el inconveniente de que en los pacientes que consumen *coxibs* hay un pequeño,

pero significativo, aumento de complicaciones cardiovasculares. La elección de uno u otro AINE, de la dosis adecuada y del tiempo necesario para mantener el tratamiento debe ajustarse siempre por el médico en cada paciente en particular. *Paracetamol* es un analgésico y (menos) antiinflamatorio algo diferente: no es un inhibidor de la COX y, por tanto, resulta muy eficaz, sobre todo para el control del dolor, sin los inconvenientes (trastornos de coagulación, úlceras gástricas) de los AINEs clásicos.

6.2.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides son medicamentos con potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. En 1948, Hench y Kendall trataron por primera vez con *cortisona* (hormona extraída de la corteza de la glándula suprarrenal) a una paciente con una forma destructiva e invalidante de reumatismo (una artritis reumatoidea grave): la enferma consiguió, incluso, dar unos pasos de baile. El mismo Hench, cuatro años más tarde, extendió el uso de la cortisona a otras enfermedades *reumáticas*, entre ellas, el lupus eritematoso sistémico. El júbilo con que fue recibida la introducción de los tratamientos con glucocorticoides (Hench y Kendall recibieron, con Reichstein, el premio Nobel de Medicina en 1950) tuvo que moderarse muy pronto, dada la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios que aparecían cuando se utilizaban de forma abusiva (descalcificación del esqueleto, obesidad, descompensación de diabetes, facilidad para infecciones, hipertensión, arteriosclerosis...). La *explosión* de los nuevos AINEs (descritos más arriba), en los años 60, fue en gran parte una reacción contra la decepción que acarreó el mal uso de los glucocorticoides (el nombre de antiinflamatorios *no esteroideos* se empleó con un cierto retintín).

En los pacientes con lupus, la inflamación de las articulaciones no suele tener consecuencias muy graves. Rara vez será necesario utilizar glucocorticoides, de primera intención, por este motivo. En general, se emplean durante períodos cortos y a dosis relativamente bajas, cuando los AINEs no dan resultado.

La indicación más importante de los glucocorticoides, en estos pacientes, es el control de la inflamación aguda (recordemos que *agudo*, en Medicina, significa "brusco y de corta duración") de órganos vitales (cerebro, riñones, corazón o pulmones). Actualmente, para este tipo de lesiones, se tiende a administrar

dosis muy altas, por vía intravenosa, durante pocos días (lo que se llama tratamiento con *bolos* o con *choques*). Los efectos secundarios que hemos citado más arriba son menos frecuentes cuando se actúa así. En las lesiones cutáneas o en citopenias autoinmunes (anemia hemolítica o trombopenia), también se utilizan glucocorticoides a dosis intermedias, pero generalmente por vía oral.

Los efectos indeseables que hemos mencionado son menores cuanto más se reduce el tiempo de administración. Es necesario un control atento del paciente por parte del médico para establecer la dosis y el tiempo de tratamiento adecuado en cada caso. Igual que ocurrió con los AINEs, la investigación nos ha proporcionado nuevos fármacos tan potentes como los *glucocorticoides naturales* (*cortisona* e *hidrocortisona*) en cuanto a su poder antiinflamatorio, pero con menos efectos secundarios: los *glucocorticoides semisintéticos*. De estos, la *prednisona*, la *prednisolona* y la *metil-prednisolona* tienen una acción más duradera que los anteriores y poseen actividad antiinflamatoria semejante a la de la cortisona, pero a dosis mucho más bajas. Igual que los glucocorticoides naturales, también favorecen el desarrollo de obesidad y diabetes (*efecto glucoactivo*) y la descalcificación del esqueleto. Sin embargo, la retención de sal con hipertensión (*efecto mineroactivo*) es muy inferior con los preparados semisintéticos. *Deflazacort* es, hasta la fecha, el único elemento de una nueva generación de glucocorticoides que posee las mismas ventajas que la prednisona y la prednisolona sobre los corticoesteroides naturales, pero además, sus efectos glucoactivos y su poder de descalcificación son mucho menores. Por esta razón, es el preparado corticosteroideo que más utilizamos actualmente en nuestra Unidad.

Además de emplear los glucocorticoides de forma racional, es conveniente poner en práctica todas las medidas que estén en nuestra mano para evitar la pérdida de calcio (y sus consecuencias: osteoporosis y fracturas patológicas) cuando es necesario su empleo prolongado. Sobre todo, teniendo en cuenta que la exposición a la luz solar (muy favorable para la síntesis de vitamina D y, consecuentemente, la absorción intestinal de calcio) no es posible en personas afectas de lupus. Estas medidas consisten en llevar una vida lo más activa posible y consumir alimentos que sean ricos en calcio (leche y derivados). Otras serían la administración de suplementos de *calcio* y *vitamina D* o la utilización de algunos fármacos, como *calcitonina* o *bisfosfonatos* (*alendronato*,

risedronato, ibandronato, zoledronato)¹; algunos de estos últimos ya incluyen, asociada, vitamina D. El empleo de hormonas femeninas (*estrógenos*), agentes muy activos para este mismo fin, no es conveniente en pacientes con lupus, ya que dichas hormonas pueden desencadenar brotes de actividad de la enfermedad. Recientemente, se ha comenzado a utilizar unos fármacos (*raloxifeno*) que tienen una acción parecida a la de los estrógenos, pero limitada al hueso. No tenemos todavía seguridad de que puedan utilizarse, sin riesgo, en mujeres con lupus. Aunque las medidas generales son recomendables prácticamente siempre, la elección de alguno de los medicamentos citados para su utilización depende estrictamente de la opinión del médico y suele apoyarse, además, en los datos ofrecidos por las radiografías, densitometría ósea y la presencia o no de otros factores favorecedores de osteoporosis (edad avanzada, menopausia, antecedentes de fracturas previas, duración del tratamiento con glucocorticoides...).

6.2.3. Inmunosupresores

En varias ocasiones hemos comentado el parecido que hay entre el rechazo de trasplantes y la inflamación que se observa en algunos órganos de pacientes con lupus. De hecho, la administración de altas dosis de glucocorticoides, en forma de *choques*, en los pacientes lúpicos con lesiones graves del riñón, se comenzó a utilizar basándose en los buenos resultados que se observaron en el tratamiento del rechazo del trasplante renal.

De modo parecido, los *inmunosupresores* (o *citostáticos*) se emplean paralelamente, desde los pasados años 60, en estas dos circunstancias, debido a que son capaces de deprimir la actividad de las células del sistema inmunitario (los linfocitos B y los linfocitos T autorreactivos a los que nos referíamos en el capítulo anterior).

1. Los tres primeros se administran por vía oral: *alendronato* y *risedronato* pueden emplearse en preparados para una sola vez a la semana; para *risedronato* e *ibandronato*, existen preparados para dosificarlos una sola vez al mes (aunque *risedronato* debe darse en dos días consecutivos). El *zoledronato* se administra en infusión intravenosa una sola vez al año.

Algunos de ellos (*metotrexato*, *azatioprina* o *ciclofosfamida*) se administran por vía oral. En general, se utilizan en pacientes con enfermedad muy activa que ya se están tratando con glucocorticoides: bien cuando éstos no bastan por sí solos para controlar la inflamación (*corticoinsuficiencia*), bien cuando no pueden utilizarse en determinados pacientes (*corticointolerancia*), o bien cuando resulta imposible bajar las dosis de glucocorticoides sin que aparezcan recaídas (*corticoddependencia*).

Metotrexato, en pequeñas dosis que se administran generalmente un solo día a la semana (y con efectos secundarios relativamente poco frecuentes), en general por vía oral, pero también en inyección intramuscular o subcutánea, es extraordinariamente eficaz para el control de la afectación articular y cutánea cuando, como ya indicábamos, no se ha conseguido una repuesta adecuada con medidas más sencillas.

La *ciclofosfamida* también se administra, desde los años 70, en choques periódicos (mensuales, inicialmente, y trimestrales, a continuación) por vía venosa y a altas dosis en caso de afectación grave de órganos vitales, como el pulmón, cerebro, corazón o riñón. Se considera que es el medio más adecuado para frenar el deterioro de dichos órganos cuando están gravemente dañados.

En los últimos años, han comenzado a utilizarse nuevos inmunosupresores, tales como *ciclosporina* (desde los años 80, aunque con indicaciones muy limitadas), *leflunomida* (desde el año 2000, probada con anterioridad su eficacia en la artritis reumatoide) o derivados del ácido micofenólico (*micofenolato sódico* y *micofenolato de mofetilo*, desde 1997, alternativa o complemento de la ciclofosfamida para pacientes con afectación renal).

La eficacia de estos medicamentos contrasta con los importantes efectos perjudiciales que pueden aparecer con su utilización (dificultad de defensa contra infecciones, depresión de la médula ósea y alteraciones en la fertilidad, entre las más importantes para todos ellos; alteraciones hepáticas, con el metotrexato). Por este motivo, sólo pueden emplearse con un control médico cuidadoso y en circunstancias muy concretas. La colaboración entre unidades especializadas y médicos de atención primaria (vigilando la evolución del enfermo y realizando periódicamente los análisis necesarios para detectar precozmente la aparición de efectos secundarios), de la que somos firmes defensores, es fundamental.

6.2.4. Otros tratamientos

Los *antipalúdicos*: *cloroquina* e *hidroxicloroquina* (esta última no fue comercializada en nuestro país hasta hace pocos años) son medicamentos muy eficaces para el tratamiento del paludismo. Los soldados que, en la segunda guerra mundial, combatían en el Pacífico y tomaban estos medicamentos para prevenir el paludismo notaron una llamativa mejoría de los síntomas relativos al lupus o a la artritis reumatoide. Los antipalúdicos se utilizan para controlar algunos de los síntomas más comunes del lupus eritematoso (fiebre, lesiones cutáneas, inflamación articular) de intensidad intermedia. Las dosis altas de cloroquina pueden producir alteraciones visuales por lesiones en la mácula (zona de la retina responsable de la visión fina central). Este efecto es muy poco frecuente con las cantidades que se emplean en los pacientes con lupus (y más raramente observado con hidroxicloroquina que con cloroquina), pero es conveniente consultar enseguida al médico si, durante el tratamiento con cloroquina, se observa algún cambio en la visión. Además, en nuestra Unidad, se solicita una valoración oftalmológica anual en los pacientes tratados con antipalúdicos.

La *talidomida* es un medicamento tristemente célebre desde que, entre los años 50 y 60, produjo miles de casos de malformaciones fetales (*focomelia*) en embarazadas que la utilizaban como sedante-analgésico. Desde 1965 se conoce su efectividad en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes. Concretamente, es muy útil en lesiones cutáneas graves del lupus que no han respondido a otros tratamientos. No debe usarse más que en casos muy seleccionados, realizando un control estricto de natalidad y vigilando estrechamente la aparición de efectos secundarios.

Por último, mencionaremos algunos otros tratamientos empleados de manera menos general: dosis elevadas de *gammaglobulina por vía intravenosa* (establecen algo así como una *competencia* con los autoanticuerpos, que son realmente una clase *agresiva* de gammaglobulinas), *radioterapia* sobre órganos linfoides (pretende destruir células inmunitarias) o *plasmaféresis* (técnica de extracción de los anticuerpos de la sangre). Esta última está especialmente indicada en casos de microangiopatía trombótica.

6.2.5. Nuevas tendencias

En los últimos años, están surgiendo innovaciones muy importantes en el tratamiento de los pacientes con lupus. Algunas, las referentes a nuevos inmunosupresores, han sido comentadas con anterioridad.

a) *Tratamientos biológicos*. Los avances en inmunología nos han permitido conseguir agentes muy específicos. Con ellos evitamos muchos de los efectos secundarios que caracterizan a los glucocorticoides e inmunosupresores. Casi todos son *anticuerpos* dirigidos de forma exclusiva contra algunas de las moléculas que intervienen en determinados pasos de la reacción inmunitaria (esquemática en la figura 3). Son los denominados *anticuerpos monoclonales*, que bloquean en algún punto la evolución que conduce a la inflamación. La mayoría de estos agentes están aún en fase experimental, su empleo se extiende también a otras enfermedades autoinmunes y su descripción pormenorizada excede los propósitos de divulgación de este libro. El más empleado en el lupus es, actualmente, *rituximab*. Se trata de un anticuerpo monoclonal que actúa contra una proteína (denominada *CD20*) y que se localiza exclusivamente sobre los linfocitos B. La experiencia de nuestra Unidad, en este terreno, es muy amplia. Hemos conseguido controlar, empleando *rituximab*, a pacientes con manifestaciones muy graves (especialmente renales) que no habían respondido a ningún otro tratamiento. Otros anticuerpos monoclonales ampliamente utilizados son los que están dirigidos contra el *factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)*, una molécula muy importante en la inflamación. Todos ellos (*infliximab*, *adalimumab*, *etanercept*) se emplean, sobre todo, para la artritis reumatoide y en el capítulo correspondiente nos referiremos a ellos. Sin embargo y en ciertas condiciones, se han empleado también en pacientes con lupus.

b) *Trasplante de progenitores hemopoyéticos* (los denominados, algo impropia- mente, *células madre*). La eliminación de las células de la médula ósea (con fármacos citotóxicos), seguida por trasplante de médula de un donante (o de médula previamente aislada y manipulada del propio paciente), es un tratamiento curativo, ya habitual, en pacientes con leucemia. Se pudo observar que algunos pacientes leucémicos que sufrían a la vez enfermedades sistémicas autoinmunes (lupus, esclerodermia, esclerosis múltiple o artritis reumatoide)

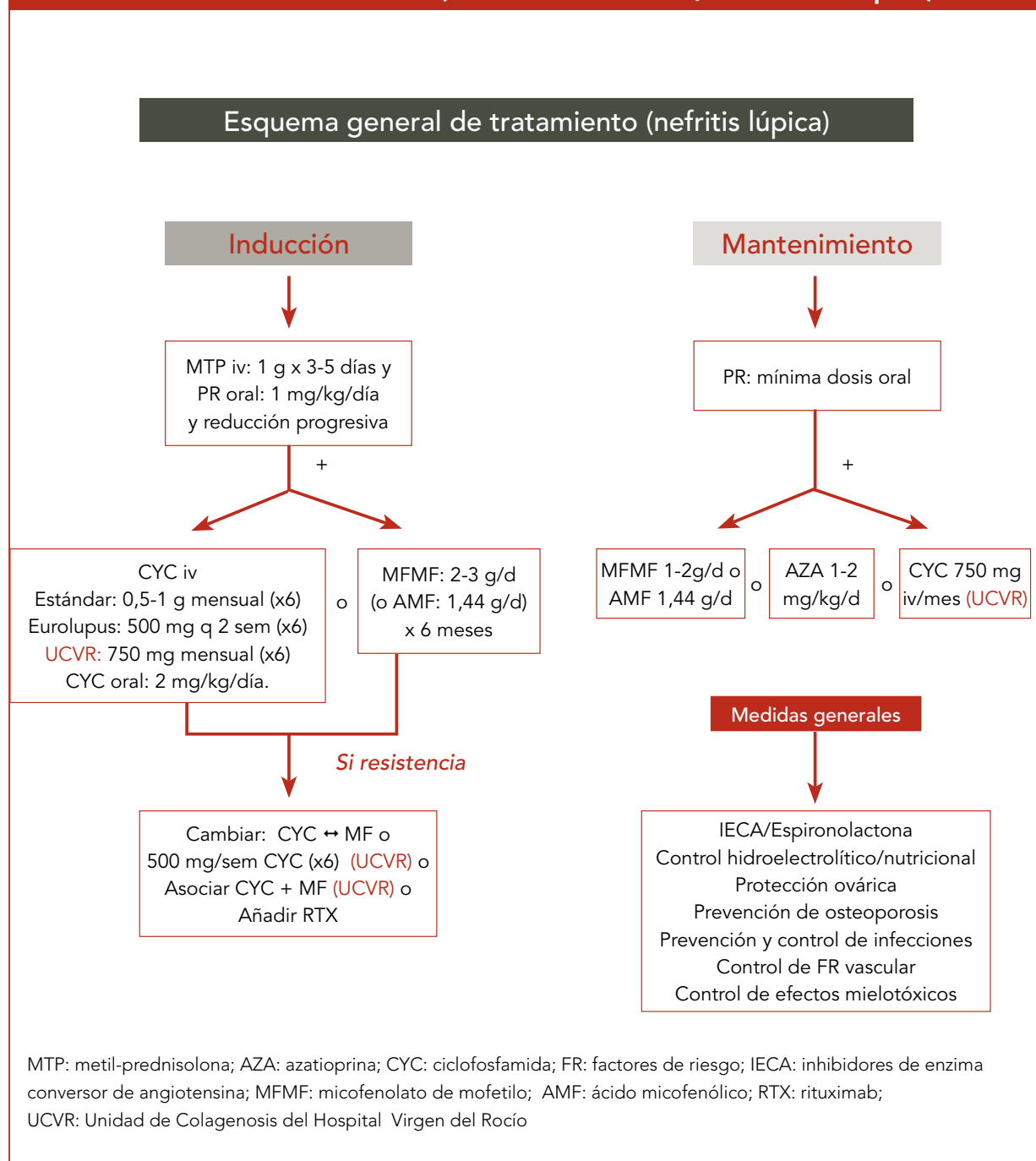
mejoraban extraordinariamente de estas últimas tras el trasplante de médula ósea. Ello condujo, a partir de 1966, a la realización de trasplante de médula en pacientes con enfermedades sistémicas muy agresivas, sin leucemia, en los que no daban resultado los medios habituales. En la actualidad, se han tratado de esta manera varios centenares de pacientes (la mayoría con esclerosis múltiple, bastantes con esclerodermia y algunos con lupus). Una variante de este método es la depresión de la médula del paciente (también con citotóxicos), pero respetando las *células madre* (de las que derivan todas las demás: hematíes, leucocitos, plaquetas), que serían luego estimuladas con fármacos (factores estimulantes de colonias, ya comentados con anterioridad) para reproducir todas las variantes de células de la sangre sin necesidad de trasplantar. Estos métodos precisan perfeccionarse y no están exentos de mortalidad (que es aceptable para pacientes con leucemia, pero discutiblemente aceptable en pacientes con lupus). Realmente, abren unas perspectivas valiosísimas; pero el empleo de *agentes biológicos* (tan eficaces como ellos y con menos complicaciones) está reduciendo, de momento, su utilización.

En la figura 8 se expone el esquema de tratamiento que seguimos habitualmente en los pacientes con afectación visceral grave (concretamente, renal).

6.2.6. Tratamientos complementarios

Más adelante, trataremos de la evolución extraordinariamente favorable que se ha observado en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes con lupus en muy pocas décadas. Evidentemente, la introducción de los glucocorticoides (años 50) y de los inmunosupresores (años 60), así como las todavía más recientes técnicas de trasplante renal, tiene mucho que ver con ello. Pero no ha sido menos importante la posibilidad de control de todos aquellos elementos que, sin ser propiamente *el lupus*, son sus *compañeros de viaje* (lo que llamamos *comorbilidad*): las infecciones y los factores que favorecen la enfermedad cardiovascular (*hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, estados de hipercoagulabilidad*). Recordemos que el descubrimiento de la penicilina (el primer antibiótico) no llegó hasta 1945, y que los grandes avances en fármacos hipotensores, diuréticos e hipolipemiantes no se produjeron hasta las últimas décadas del siglo XX.

Figura 8. Esquema general del tratamiento en formas graves de lupus eritematoso sistémico (fundamentalmente, en nefritis lúpica)



6.2.7. Medicamentos permitidos y medicamentos prohibidos

Los pacientes (sobre todo las pacientes) con lupus eritematoso no deben utilizar determinados medicamentos. Como veremos más adelante, es preferible evitar medicamentos que contienen estrógenos (hormona femenina) y que se

emplean como anovulatorios, en algunas enfermedades ginecológicas o para contrarrestar la pérdida de calcio o los síntomas vasovagales (*sofocos*) en la menopausia. Igual que ocurre en el terreno del control de natalidad, tenemos bastantes alternativas al tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas: ya hemos comentado los distintos medicamentos que permiten evitar la pérdida de calcio. En cuanto a los síntomas vasovagales, es posible controlarlos también con hormonas diferentes de los estrógenos (*gestágenos*, concretamente *medroxiprogesterona* o *megestrol*) o con preparados no hormonales (*metil-dopa* o *clonidina*). Es muy discutible la posibilidad de emplear parches transdérmicos de estrógenos (las dosis que contienen son menores que las que llevan las píldoras anticonceptivas). Nuestra posición es la prudencia y evitarlos siempre que sea posible. En toda visita al ginecólogo, hay que informarle siempre de que se padece un lupus. Si es necesario un tratamiento hormonal, debe hacerse en colaboración con la vigilancia necesaria por parte del internista.

Como vimos anteriormente (tabla 5), algunos medicamentos pueden aumentar la sensibilidad de la piel, en estos pacientes, cuando se exponen al sol. Otros, como determinados hipotensores (alfa-metil-dopa), antiarrítmicos (procaïnami-da), antiepilépticos (barbitúricos) o interferón alfa (empleado en el tratamiento de la hepatitis), se han relacionado con empeoramiento de la enfermedad. Los agentes anti-TNF α , medicamentos que, como ya hemos dicho, se emplean con muy buen resultado en el tratamiento de la artritis reumatoide, pueden volver positivos o incrementar los niveles de anticuerpos antinucleares. En caso de necesidad, todos estos medicamentos han de utilizarse bajo estricto control médico.

Por último, en pacientes con alteración importante del funcionamiento de los riñones, es necesario ajustar las dosis de determinados medicamentos que se eliminan por la orina para evitar efectos tóxicos por sobredosis.

Fuera de estos ejemplos, el tratamiento de cualquier enfermedad, en un paciente que a la vez tenga un lupus, es semejante al que se sigue en las demás personas. No obstante, debe evitarse siempre la automedicación (este consejo es válido para cualquiera, tenga o no un lupus). Es siempre al médico a quien le corresponde aconsejar o desaconsejar cualquier medicamento.

7. GESTACIÓN, CONTROL DE NATALIDAD Y LACTANCIA

La mayor o menor gravedad de la enfermedad depende, en gran parte, de los tipos de hormonas que predominan en cada individuo. El lupus eritematoso es nueve veces más frecuente en la mujer que en el hombre; y en ella se observa una asociación importante entre la aparición de brotes de actividad y determinadas épocas de la vida en las que se producen importantes cambios hormonales: la pubertad y el embarazo. Estas dos situaciones se caracterizan por una importante elevación en la producción de estrógenos (hormonas femeninas). Algo semejante ocurre en las mujeres que toman píldoras anticonceptivas: los estrógenos que contienen desencadenan frecuentemente la reactivación de la enfermedad en pacientes con síntomas leves o ausentes.

7.1. ¿Puedo quedarme embarazada?

La gestación suele agravar los síntomas del lupus, precisamente, en mujeres en las que la enfermedad ya estaba activa en el momento de quedarse embarazadas. Por el contrario, en las pacientes que comienzan su embarazo y que llevan de seis meses a un año sin síntomas, la exacerbación de la enfermedad es muy poco frecuente. Lo habitual es llegar al parto sin más problemas que cualquier otra embarazada que no padezca lupus. Las consecuencias de todo ello son claras:

- a) En pacientes con lupus no está *prohibido* el embarazo, más que en situaciones especiales como sería la presencia de hipertensión pulmonar o enfermedad muy activa.
- b) Por tanto, la paciente que desee tener hijos debe procurar quedarse embarazada en momentos alejados de las fases de actividad, ya que un lupus activo no sólo representa un perjuicio para la madre, sino que también es contraproducente para su hijo.

Un problema que hay que tener en cuenta es la posibilidad de infertilidad definitiva debida a tratamiento con inmunosupresores potentes (concretamente, con ciclofosfamida a dosis elevadas), ya que destruyen los folículos ováricos activos. Para evitarlo, asociamos determinados medicamentos (sobre todo, *leuprorrelina*) que dejan el ovario *en reposo* mientras se están utilizando citostáticos.

7.2. Lupus neonatal

Algunas veces, aunque esto es muy poco frecuente, los anticuerpos de la madre (concretamente, los llamados anti-Ro y anti-La, que no siempre están presentes en las pacientes con lupus) pueden atravesar la placenta y producir en el feto unas lesiones inflamatorias en la piel (*lupus neonatal*) que desaparecen poco tiempo después del parto. También se ha demostrado que estos anticuerpos pueden dar lugar a trastornos cardíacos (*bloqueos de la conducción*) en el niño, aunque esta circunstancia es excepcional. La positividad de anticuerpos anti-Ro/anti-La en la madre gestante obliga a un control muy estrecho del embarazo, con comprobación frecuente de la función cardíaca del niño mediante la realización frecuente de ecografía.

7.3. Síndrome antifosfolípido

Otra consecuencia obstétrica de esta enfermedad, mucho más frecuente que el lupus neonatal, es que se produzcan *abortos*. Una de sus causas conocidas es la presencia en la sangre de *anticuerpos antifosfolípido* (especialmente, *anticardiolipina*), que también suelen asociarse a una mayor actividad del lupus. Estos anticuerpos se unen a unos componentes de las membranas de distintas células (los *fosfolípidos*) y las alteran. Están relacionados con la destrucción de plaquetas y de glóbulos rojos en la sangre, con la aparición de síntomas cerebrales, como los que ya comentamos anteriormente, y con una mayor tendencia a la obstrucción (*trombosis*) de los vasos sanguíneos, tanto venosos (tromboflebitis) como arteriales (trombosis cerebrales o de las arterias de los miembros).

La presencia de estos anticuerpos no es exclusiva de los pacientes con lupus. Pueden aparecer (junto con los datos comentados de trombosis/abortos) de forma independiente, lo que se denomina síndrome antifosfolípido primario, y hasta en un 2% de personas sanas (sin ningún problema de alteración de la coagulación).

Para considerar que existe un *síndrome antifosfolípido* es necesaria (de forma resumida) la asociación de dos bloques de circunstancias (una sola no es suficiente):

- *Alteraciones analíticas:* presencia de anticuerpos anticardiolipina, positividad de la serología luética o determinadas alteraciones en el estudio de coagulación (presencia de anticoagulante lúpico).
- *Alteraciones clínicas:* abortos de repetición o pérdidas fetales, o bien, fenómenos trombóticos arteriales o venosos.

La trombosis de los vasos sanguíneos placentarios, en las pacientes embarazadas con anticuerpos antifosfolípido, da lugar a un envejecimiento prematuro de la placenta. La nutrición y el aporte de oxígeno del feto, a través de ella, se vuelven insuficientes y puede producirse la muerte del niño antes de que el embarazo llegue a su término.

Desde hace algunos años, se sabe que la *aspirina*, a dosis muy bajas, disminuye la aparición de trombosis cerebrales en personas (sin lupus) propensas a las mismas. La aspirina actúa en ellos como *antiagregante de las plaquetas* y, por tanto, se impide la coagulación de la sangre sobre vasos dañados previamente por lesiones arteriosclerosas. Ello se debe a que la agregación de las plaquetas es un paso indispensable para que la sangre coagule. Dosis bajas de aspirina (100 mg al día, menos de lo que contiene una aspirina infantil) reducen también el peligro de trombosis de la placenta en pacientes con lupus y, por tanto, consiguen disminuir de forma muy importante el riesgo de abortos. Por esta razón, es conveniente comprobar en toda paciente la existencia de anticuerpos antifosfolípido y establecer, si se queda embarazada, un control cuidadoso de su gestación cuando dichos anticuerpos son positivos. Además de la aspirina (sobre todo, si hay antecedentes de abortos anteriores o si las concentraciones de anticuerpos antifosfolípido son muy altas), resulta muy útil el tratamiento con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea.

La tendencia a trombosis repetida (de arterias y venas) que presentan los pacientes con anticuerpos antifosfolípido obliga en muchas ocasiones a establecer tratamiento prolongado (incluso, de por vida) con anticoagulantes orales (la aspirina, sola, no suele ser suficiente). No obstante, deben suspenderse durante el embarazo (y sustituirlos por heparina) por su capacidad para producir malformaciones fetales.

7.4. Tratamiento del lupus activo en pacientes embarazadas

En el caso de que el embarazo comience durante un período de actividad, o bien, si la enfermedad se hace activa en el curso del embarazo, nos planteamos un importante dilema: ¿utilizamos medicamentos tales como antiinflamatorios, antipalúdicos, glucocorticoides o inmunosupresores para controlar la enfermedad?, ¿puede dañar el desarrollo del feto el uso de unos medicamentos tan activos?, ¿es mejor no tratar y dejar la enfermedad a su libre evolución?

- a) *Glucocorticoides*. Se atribuyó a su utilización una mayor frecuencia de labio y paladar hendido (*labio leporino*) en el feto, pero realmente, su frecuencia no es mayor que en la población general. El retraso del crecimiento o la prematuridad, también achacados a su utilización, dependen de la actividad de la enfermedad y no de su empleo (en pacientes con lupus activo, el uso de glucocorticoides consiguió mejorar, incluso, la madurez del feto). No todos ellos tiene la misma capacidad de atravesar la placenta y llegar al feto: la prednisona y la prednisolona sólo lo hacen en un 10%, mientras que la dexametasona puede alcanzar en la sangre fetal un 100% de su concentración con respecto a la madre. Este *inconveniente* resulta paradójicamente *útil*, pues permite tratar muy precozmente, intraútero, las posibles alteraciones cardíacas del lupus neonatal detectadas por ecografía.
- b) *Diuréticos*. Es mejor evitarlos cuando no sean imprescindibles. Las tiazidas se relacionan con trombopenia (descenso de plaquetas) y el empleo de furosemida se ha asociado a calcificaciones y pancreatitis (todo ello en el niño).
- c) *Hipotensores*. Si son necesarios, hay que utilizarlos con mucha precaución, para evitar alteraciones de la función renal en el feto. Debe evitarse el enalapril, por riesgo de producción de malformaciones.
- d) *Aspirina y AINEs*. Pueden utilizarse con precaución. No provocan incremento de malformaciones congénitas y la aspirina puede evitar pérdidas fetales en pacientes con anticuerpos antifosfolípido. Los AINEs (pero no la aspirina) se han relacionado con alteraciones en la función renal y cardíaca en el feto, por lo que es mejor evitarlos a partir de la semana 20 de gestación. Es más segura la utilización de paracetamol. AINEs y aspirina se deben suspender

en las últimas 2-4 semanas de gestación, para no retrasar el parto y evitar hemorragias.

- e) *Inmunosupresores*. Algunos estudios indican que el riesgo es únicamente real cuando los citostáticos se emplean durante el primer trimestre del embarazo. Mediante el seguimiento de series de pacientes embarazadas con lupus en las que fue necesario emplear glucocorticoides o inmunosupresores por la gravedad de su enfermedad, se ha demostrado que no aumentó considerablemente el porcentaje de daños en el feto. Aunque algunos inmunosupresores, como ciclosporina o azatioprina, se consideran bastante seguros, otros, como metotrexato, micofenolato y ciclofosfamida, deben evitarse siempre que sea posible durante el embarazo. Por otra parte, la enfermedad activa y no controlada puede desencadenar, por sí misma, graves consecuencias tanto para la madre como para el niño (aborto). Por tanto y en cuanto a inmunosupresores, la mujer con lupus eritematoso activo, aunque esté embarazada, debe tratarse como si no lo estuviera. En cuanto a los tratamientos biológicos, no existe experiencia suficiente sobre sus posibles riesgos en pacientes embarazadas, por lo que no deben emplearse en estas circunstancias.
- f) *Antipalúdicos*. Durante la gestación no debe utilizarse cloroquina, por su capacidad de producir malformaciones. Por el contrario, es posible el empleo de hidroxicloroquina, ya que no provoca daño fetal. Se ha comprobado que la suspensión de hidroxicloroquina incrementa el riesgo de aparición de nuevos brotes, por lo que nunca debe interrumpirse su administración a causa del embarazo.
- g) *Anticoagulantes*. Los anticoagulantes orales (warfarina, sintrom) no pueden emplearse entre las semanas 6 y 12 de gestación, por la posibilidad de producir malformaciones (fuera de ese periodo, no hay inconvenientes para utilizarlos). La heparina y la aspirina (esta última como antiagregante) pueden utilizarse.

Los abortos terapéuticos (o abortos provocados), especialmente en fases avanzadas de la gestación, no son aconsejables en estas pacientes, ya que pueden producir un empeoramiento de la enfermedad: una situación de gran estimulación hormonal, como es el embarazo, puede dar lugar a una respuesta inflama-

toria muy intensa frente a la liberación masiva de antígenos (ácidos nucleicos) que se produce en estos abortos. La actitud más razonable para abordar dichos problemas es establecer un control adecuado de la natalidad que permita, en aquellas pacientes que deseen tener hijos, buscar el momento menos peligroso para quedarse embarazadas.

7.5. Control de natalidad

Los métodos de control de natalidad que pueden utilizarse en la actualidad son muy variados. La elección de uno u otro va a depender de diversos factores, como exigencia de seguridad, situación particular de la mujer (edad, hijos previos, estabilidad en la pareja), mantenimiento habitual o esporádico de relaciones sexuales, principios morales y religiosos y, en nuestro caso, posibles efectos secundarios en las mujeres con lupus. Vamos a comentar someramente las características de cada uno de dichos métodos en relación con las pacientes con lupus. Sin pretender realizar un estudio extenso de la contracepción o sustituir el diálogo directo entre la mujer y el médico.

En primer lugar, nos referiremos a los procedimientos que son *reversibles* (es decir, los que permiten un nuevo embarazo una vez que se dejan de utilizar).

a) *Métodos naturales*. Los métodos de *continencia periódica* (habitualmente apoyados en el control de la *temperatura basal*) consisten en evitar las relaciones sexuales durante los días cercanos a la ovulación (generalmente, entre los días 9 y 17, contados a partir del primer día de la regla, cuando los ciclos son normales). Sus ventajas son la absoluta falta de efectos secundarios y la aceptación general por todas las religiones; pero tienen el inconveniente de su inseguridad, de un gran número de fallos, sobre todo, cuando los periodos son irregulares, cosa frecuente en mujeres con lupus. En éstas, el ritmo de las menstruaciones suele afectarse, especialmente, durante las fases de actividad de la enfermedad, en las que incluso llegan a desaparecer de forma transitoria.

b) *Coitus interruptus*, es decir, eyaculación fuera de los órganos genitales femeninos. También es un método poco seguro (si lo comparamos con los que describiremos más adelante). Aunque la efectividad puede ser muy alta en

parejas muy bien compenetradas y con una gran capacidad de autocontrol (asociado o no al método anterior), el número de fallos, con este sistema, es demasiado importante: se calcula que se producen, como mínimo, unos cuatro embarazos no deseados por cien mujeres y año (en adelante, lo expresaremos como 4%). Este porcentaje llega hasta el 18% en personas no entrenadas en este método (lo que llamaremos, de ahora en adelante, *usuarios típicos*).

- c) *Anticonceptivos hormonales*. Casi todas las píldoras anticonceptivas contienen estrógenos (hormonas femeninas) sintéticos. Constituyen un método muy seguro. Los fallos se calculan entre 0,3% y 1,2% (recordemos: se produce embarazo no deseado 0,3 y 1,3 veces por cada cien mujeres y año). Pero la experiencia enseña que estas hormonas pueden desencadenar, con gran frecuencia, crisis de actividad de la enfermedad o agravar la situación previa en pacientes con lupus. Otro procedimiento, dentro de este grupo, es la inyección intramuscular, cada dos o tres meses, de gestágenos (unas hormonas distintas de los estrógenos), con acción prolongada. Los gestágenos no activan la enfermedad, pero tienen el inconveniente de que su período de acción es muy variable e impredecible. Además, producen con frecuencia amenorrea (ausencia de menstruación) y hemorragias ginecológicas irregulares importantes. Se utilizan poco en la mujer en general y hay escasa experiencia con gestágenos en mujeres con lupus. En resumen: la anticoncepción hormonal, en general, tampoco es recomendable en estas pacientes.
- d) *Métodos barrera*. La utilización de preservativos, de diafragmas o de óvulos vaginales espermicidas es algo menos efectiva que la anticoncepción hormonal, aunque más segura que el resto de los métodos que hemos comentado anteriormente. Los fallos mínimos ocurren entre 1,5% y 2,5% para los preservativos. En personas menos concienciadas en la utilización correcta del método, los usuarios típicos, el fallo es de hasta un 12%. Para los diafragmas, los fallos mínimos son del 6% (18% en usuarios típicos), y para los óvulos, 3% como fallos mínimos y 21% en usuarios típicos. Sin embargo, cuando se emplean de forma combinada dos métodos *barrera* (por ejemplo, utilización habitual de preservativo, pero añadiendo óvulos vaginales durante los días próximos a la ovulación, o a la inversa), la seguridad del método es muy cercana a la de las píldoras anticonceptivas.

e) *Dispositivos intrauterinos (DIU)*. Son unos pequeños instrumentos de plástico y cobre que se introducen en la matriz a través del conducto vaginal. Son muy eficaces; casi tanto como los anticonceptivos hormonales (fallos entre 0,7 y 2,6 por cien mujeres y año). Están provistos de un hilo que queda fuera del útero (aunque dentro de la vagina) que permite, si es necesario, la extracción del DIU. Este hilo representa un inconveniente: actúa como un camino que permite que los microbios que suelen habitar en la vagina y la parte más externa del cuello de la matriz puedan invadir esta última y provocar infecciones (enfermedad inflamatoria pélvica). Especialmente, en mujeres que se defienden mal de las infecciones y toman con frecuencia glucocorticoides, como las pacientes con lupus. Además, estos últimos, al reducir la situación de *inflamación* que provoca el DIU, pueden disminuir su eficacia. La utilización de DIUs que contienen pequeñas cantidades de gestágenos, que liberan lentamente, es una alternativa muy eficaz.

Un segundo grupo de medidas anticonceptivas se caracteriza porque, una vez aplicadas, se produce una esterilidad que, por lo general, *no es reversible*.

a) *Bloqueo tubárico (o ligadura de trompas)*. Consiste en interrumpir las trompas de Falopio, conductos por los que el óvulo llega al útero, mediante anillos, clips o cortes. La intervención quirúrgica es sencilla y se realiza, por lo general, a través de pequeñas heridas en el vientre que apenas dejan cicatriz. Por ellas se introduce el laparoscopio, un tubo estrecho que permite ver y maniobrar en el interior del abdomen. La mujer no sufre alteraciones hormonales de ningún tipo, sigue produciendo óvulos y tiene la regla con toda normalidad. La esterilización que se produce con el bloqueo tubárico debe considerarse permanente. Muy pocas veces se consigue recomponer el funcionamiento de las trompas, sobre todo, cuanto más tiempo ha pasado desde la operación, aunque se investigan nuevas técnicas que lo hagan posible.

b) *Vasectomía*. Es la esterilización equivalente al bloqueo tubárico, pero realizada en el varón. Esta operación, más sencilla que la ligadura de trompas, consiste en la sección de los conductos que se dirigen desde los testículos hasta el pene. Con ello, se impide la salida de espermatozoides y, por tanto, la fecundación de la mujer. Hay que tener en cuenta que, aunque rara vez, pueden producirse fallos. Tras la vasectomía debe retrasarse la reanudación

de relaciones sexuales (o utilizar otros métodos de anticoncepción) hasta que los análisis del semen demuestren que ya no contiene espermatozoides. Tampoco la vasectomía produce alteraciones en el sistema hormonal o en el comportamiento sexual del varón. Igual que en el bloqueo tubárico, es difícil la reconstrucción quirúrgica de los conductos una vez realizada la vasectomía, por lo que la esterilización puede considerarse también definitiva.

¿Cuál de estos métodos es el más adecuado? ¿De quién depende la elección del mismo? Vamos a contestar primero a la segunda pregunta.

¿De quién...? De la mujer. Puede matizarse algo más: de la pareja (por supuesto, la última palabra es de la mujer, pero sería muy difícil decidir la utilización del preservativo, y no digamos de la vasectomía, sin contar con el varón). Pero de nadie más.

¿Cuál...? El que la mujer decida. El que considere más adecuado para sí misma.

¿Cuál es entonces el papel del médico (nuestro papel)? Escribir estas páginas. Es decir: informar. Exponer a cada mujer cuáles son las ventajas y los riesgos de cada método. Aclarar, dentro de nuestras posibilidades, cualquier otra duda que cada mujer plantee. Para que ella misma escoja con libertad, pero con conocimiento de causa (no hay libertad en la ignorancia).

Consideramos que, para mujeres jóvenes, con relaciones sexuales esporádicas, sin hijos (o que no descarten tener más en el futuro) y/o sin una situación de pareja consolidada, los métodos más aconsejables cuando se desea controlar la natalidad son los de tipo barrera.

Cuando las condiciones (más o menos combinadas) son inversas a las anteriores (mujeres *no tan jóvenes*, con situación familiar estable, que no desean más hijos), cuando se desea una anticoncepción absolutamente segura, o bien, cuando la mujer lo decide por encima de cualquier otro argumento, serían más adecuados los métodos de esterilización (bloqueo tubárico o vasectomía), teniendo siempre presente el carácter prácticamente definitivo de dicha esterilización. Antes de decidirse a utilizar uno de estos métodos radicales, la mujer y el varón deben ser informados extensamente acerca de la posibilidad de utilizar

métodos alternativos y deben reflexionar suficientemente acerca del pro y el contra de unos y otros.

En mujeres que no deseen la esterilización definitiva, pero que, por cualquier razón, no acepten los métodos barrera, podrían utilizarse los DIUs (con o sin gestágenos), aunque con la advertencia de aumento (ciertamente pequeño) en el riesgo de infecciones. Por el contrario, no son aconsejables los anticonceptivos hormonales, dado el elevado riesgo que conllevan de reactivación de la enfermedad y, sobre todo, de favorecer el desarrollo de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípido. Se discute la posibilidad de utilizar preparados con contenido estrogénico muy bajo, pero, aunque hay grupos que tienen opiniones distintas a las nuestras en cuanto a anticonceptivos hormonales, hoy por hoy, debemos ser muy cautos e inclinarnos, siempre que sea posible, por los métodos considerados más seguros en todos los aspectos.

7.6. Lactancia materna

La lactancia materna no es nociva, por sí misma, en las pacientes con lupus. No obstante, en mujeres con enfermedad activa y con estado de nutrición alterado, podría ser un elemento más desencadenante de cansancio. Hay que tener en cuenta el posible paso de medicamentos al niño a través de la leche materna. Los *antiinflamatorios no esteroideos* (con excepción de la *indometacina*), los *antipalúdicos* y los *glucocorticoides* (a dosis no superiores a 30 mg de *prednisona* o equivalente al día) no obligan a interrumpir la lactancia materna. Por el contrario, es mejor evitarla cuando la madre está sometida a tratamiento con *inmunosupresores*.

8. ¿CUÁNDO CONSULTAR AL MÉDICO?

Durante los períodos de actividad de la enfermedad, es lógico que se establezca una estrecha colaboración entre el paciente y el médico. No sólo si aquél está ingresado en el hospital; también si el control se realiza de forma ambulatoria, las visitas suelen ser frecuentes con el fin de vigilar la evolución de la enfermedad, controlar la respuesta al tratamiento y adecuar las dosis de medicamentos. En la mayoría de los casos, a medida que se produce la mejoría y la enfermedad se vuelve inactiva, los contactos se van espaciando, se reducen o incluso se

eliminan los medicamentos y el paciente regresa a su vida normal. La nueva cita puede establecerse, para un control de rutina, al cabo de bastantes meses. O en pacientes absolutamente estables, sin tratamiento y bien conocedores de la enfermedad, se suspenden completamente las revisiones; tan sólo se les recomienda realizar mínimos controles analíticos por su médico de familia y ponerse en contacto con el médico especialista si aparecen *señales de alarma*.

Hay situaciones imprevistas para las que es aconsejable que el paciente consulte con el médico antes de la fecha prefijada. Aquí es conveniente buscar una situación de equilibrio entre consultas excesivas, debidas a la obsesión de que *todo es culpa del lupus* (recordemos que un paciente con lupus puede tener fiebre por un resfriado común, dolor de cabeza por una simple jaqueca o encontrarse deprimido por infinidad de motivos que no están relacionados con su enfermedad), y la situación contraria: dejar correr el tiempo y *no consultar por causas realmente justificadas*. No es difícil conseguir este equilibrio; hay una herramienta fundamental para ello: *el sentido común*. Los pacientes desarrollan un olfato especial para distinguir lo que es importante de aquello que no lo es. Hemos podido comprobar que consultan casi siempre en el momento oportuno. Es más, en las raras ocasiones en que se equivocan, por ejemplo, considerando como un brote de actividad lo que no es más que una simple gripe, también los médicos solemos caer en la trampa. Sólo al cabo de unos días, los análisis y la evolución del paciente nos sacan, a ambos, de nuestro error.

Es conveniente, sin embargo, anotar algunas circunstancias en las que se debe consultar con el médico, al menos, por teléfono. Lógicamente, no hablamos ahora de síntomas llamativamente graves (no es necesario aconsejar a nadie que vaya a un servicio de Traumatología si lo atropella un camión).

1. *Alteración del estado general*. Cansancio excesivo, inapetencia, temperatura superior a 37,5°. Todo ello cuando no tiene justificación aparente y dura más de dos o tres días.
2. *Dolor con o sin tumefacción* de varias articulaciones, de comienzo reciente y que persiste, incluso, cuando se utilizan analgésicos comunes (aspirina o paracetamol).
3. *Aparición de lesiones cutáneas* o empeoramiento de lesiones estables.

4. Alteraciones de la coagulación de la sangre:

- a) Sangrado por las encías, aparición de *cardenales* sin golpes aparentes (todo ello de mayor intensidad de lo que es habitual).
- b) Tromboflebitis. Recordemos que es la obstrucción de venas: habitualmente, se manifiesta por una zona inflamada (ya sabemos, roja, caliente, hinchada...) en la pierna, a veces con un engrosamiento en forma de cordón.

5. Síntomas de afección de órganos internos. Es raro que aparezcan aislados, casi siempre se aprecian síntomas generales acompañantes.

- a) Pulmón-corazón: tos, dificultad para respirar, dolor en el pecho, edemas.
- b) Riñón: hipertensión, edemas, alteración del aspecto o de la cantidad de orina.
- c) Sistema nervioso: cambios del carácter o de comportamiento llamativos para la familia.

6. Embarazo. Siempre, pero muy especialmente si se tienen antecedentes de abortos o se han encontrado alguna vez anticuerpos antifosfolípido o anticuerpos anti SSA/SSB positivos.

9. ¿CURACIÓN?

La Medicina consigue curar hoy enfermedades que se consideraban, hace muy poco tiempo, mortales de necesidad. Pensemos en las grandes plagas: la tuberculosis, la sífilis, la peste. Actualmente, disponemos de antibióticos capaces de combatirlas. Ya no hay viruela en todo el planeta. Los avances en la curación del cáncer son, también, espectaculares.

Hay otras enfermedades para las que, al menos por el momento, no existe curación: no se cura la diabetes, ni la hipertensión. Pero tenemos medicamentos que las controlan. Es decir, con los antidiabéticos orales o la insulina, por una parte, y los medicamentos antihipertensivos, por otra, hacemos desaparecer los síntomas, evitamos las complicaciones y conseguimos que la supervivencia de estos pacientes sea semejante a la de la población sana.

La situación para el lupus se parece a esta última: no tenemos, de momento, ningún método *que cure* definitivamente la enfermedad. Pero, con los medios de que disponemos, sí que *podemos controlarla*. Los medicamentos que hemos citado (antiinflamatorios, glucocorticoides, inmunosupresores) no sólo alivian: hacen desaparecer la inflamación de los órganos, permitiendo largos períodos de los pacientes diagnosticados entre 1950 y 1955, sólo vivían, al cabo de tres años, alrededor del 10%. Diez años más tarde, entre 1963 y 1973, la supervivencia, al cabo de tres años, estaba ya por encima del 90%. Los pacientes con lupus, en estudios publicados a principio de la década de los años 80, tenían ya una supervivencia de alrededor del 80% al cabo de diez años (incluyendo ancianos y pacientes graves). Y en trabajos de los años 90, se comunica una supervivencia superior al 90% en diez años; cada vez más parecida a la de la población normal (figura 9). Como decíamos en versiones anteriores de este libro, consideramos que no es suficiente. Dentro de diez o veinte años, cuando analicemos, una vez más, la evolución de nuestros propios pacientes (probablemente, sea usted uno de ellos), queremos que la supervivencia sea del cien por cien; todos los que trabajamos en nuestra Unidad de Colagenosis nos hemos empeñado en el asunto. Así que volvemos a expresarle el mismo ruego: por favor, colabore con nosotros, tómele las pastillas cuando corresponda... y tenga cuidado al cruzar la calle (*¡no estropee nuestra estadística!*).

Figura 9. La supervivencia en los pacientes con lupus ha aumentado extraordinariamente a lo largo de las últimas décadas

Evolución en el tiempo de la supervivencia para LES

	2 años	5 años	10 años	20 años
1939	50%			
1950		70%	50%	
1980		90%	80%	
1990			90%	70%

Capítulo tercero

Miopatías inflamatorias idiopáticas

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that proper record-keeping is essential for ensuring transparency and accountability in financial reporting. The text further explains that detailed records allow for a thorough review and audit of the organization's financial health.

In addition, the document highlights the role of internal controls in preventing fraud and errors. It states that well-implemented internal control systems can significantly reduce the risk of financial misstatements and provide a higher level of assurance regarding the reliability of financial information.

The second part of the document focuses on the importance of timely reporting and communication. It notes that providing up-to-date financial reports to stakeholders is crucial for informed decision-making. The text also discusses the need for clear and concise communication of financial results, ensuring that all relevant parties have access to the necessary information.

Finally, the document concludes by reiterating the commitment to high standards of financial integrity and transparency. It expresses a strong belief in the value of open communication and the importance of maintaining the trust of all stakeholders through accurate and timely financial reporting.

1. INTRODUCCIÓN

Miopatía ($\mu\upsilon\omicron\varsigma$ = “músculo” y $\pi\acute{\alpha}\pi\theta\omicron\varsigma$ = “enfermedad”, en griego) es el término médico para referirse a las enfermedades que afectan al músculo¹. Existen dos tipos fundamentales de músculo: el de *fibra estriada*, que compone la musculatura esquelética y es responsable de los movimientos corporales, y el de *fibra lisa*, que forma parte de las paredes de las vísceras y los vasos sanguíneos y cuya función es muy importante, por ejemplo, para el correcto funcionamiento del aparato digestivo. Las *miopatías inflamatorias* (o *miositis*) *primarias* constituyen un grupo de enfermedades musculares caracterizadas por su naturaleza *inflamatoria* (*no infecciosa*) y por afectar preferentemente a los músculos estriados, es decir, a los responsables de la normal movilidad del cuerpo. Bajo esta denominación se agrupan fundamentalmente tres entidades: la *polimiositis*, la *dermatomiositis* y la *miositis con cuerpos de inclusión* (*IBM*, en terminología inglesa). Las miopatías inflamatorias, especialmente la dermatomiositis y la polimiositis, se consideran *enfermedades sistémicas*, ya que, aunque afectan fundamentalmente al músculo estriado, con frecuencia también se dañan otras estructuras, como la piel (característica que define a la *dermatomiositis*), las articulaciones, el pulmón, el corazón o el aparato digestivo. En la tabla 1 mos-

Tabla 1. Clasificación (modificada) de las miopatías inflamatorias primarias

Tipo I	Polimiositis “pura”
Tipo II	Dermatomiositis
Tipo III	Miositis asociadas a neoplasias
Tipo IV	Dermatomiositis infantil
Tipo V	Miositis asociadas a otras enfermedades sistémicas
Tipo VI	Miositis por cuerpos de inclusión
Tipo VII	Miolisis aguda alcohólica
Tipo VIII	Dermatomiositis <i>sine</i> miositis

Adaptado de Pearson (1977) y Yunis & Samaha (1971)

1. Una palabra curiosa *músculo*. En latín, *musculus* significa ratoncillo. Los romanos decían que, cuando contraemos el bíceps, el músculo más prominente del brazo, parece que hay un ratón debajo de la piel.

tramos una clasificación práctica (a partir de la de Pearson, pero con *un toque* un tanto personal nuestro) de las miopatías inflamatorias primarias. Un consejo: échele un vistazo por encima, pero vuelva a ella cuando haya terminado de leer el capítulo; la encontrará entonces mucho más clara.

2. HISTORIA SIN PREHISTORIA

Los antecedentes históricos de estas enfermedades no son tan antiguos como en el caso del lupus. La primeras descripciones que se conocen son las de Wagner, en 1863, "Un caso de una rara enfermedad muscular", y en un nuevo trabajo de 1886, donde emplea por primera vez la palabra *polimiositis*. Unverricht, en 1887, publica otro trabajo sobre este tema, "Polimiositis aguda progresiva", y en otro de 1891, utiliza por primera vez la palabra *dermatomiositis*. Estos autores las consideraron como las principales variantes de las ya conocidas *miositis crónicas*. Otro autor, Oppenheim, en 1903, se refirió a las dificultades para diferenciar la dermatomiositis y la esclerodermia, y en 1931, Heinrich Gottron hizo unas descripciones muy detalladas de las lesiones de la piel en la dermatomiositis. Unos cien años después de las primeras descripciones, en 1975, Bohan y Peter establecen los criterios diagnósticos (que aún empleamos) de estas enfermedades y describen claramente las diferencias entre dermatomiositis y polimiositis. La primera descripción de la miositis por cuerpos de inclusión es mucho más reciente, de Chou, en 1967.

3. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

La enfermedad se desarrolla con mayor frecuencia en dos picos de edad: entre los 10 y 15 años, y posteriormente, entre los 45 y 60 años. La dermatomiositis (sobre todo) y la polimiositis son más frecuentes en mujeres, mientras la miopatía por cuerpos de inclusión predomina en varones mayores de 50 años. En cuanto a su frecuencia, pueden considerarse dentro del grupo de enfermedades raras debido a su baja incidencia. El número de casos nuevos diagnosticados cada año (lo que se llama *incidencia*) varía según los países entre 2,1 y 7,7 casos por millón de habitantes, con una frecuencia global (*prevalencia*) de 1 caso por 100.000 habitantes.

4. ETIOPATOGENIA

La causa de las miopatías inflamatorias idiopáticas es desconocida. Como en el resto de las enfermedades mencionadas en este libro (enfermedades sistémicas autoinmunes), se cree que la *inflamación muscular* sería consecuencia de la acción de un *agente desencadenante* externo (una infección o determinados agentes fisicoquímicos o farmacológicos, por ejemplo) sobre un individuo con *predisposición genética*, en el que se desencadenaría una *reacción autoinmune* (repasemos el capítulo del lupus). En la *dermatomiositis*, igual que en el lupus, la radiación ultravioleta podría ser un factor digno de considerar en su desarrollo. En un pequeño porcentaje de casos, la enfermedad aparece asociada al cáncer, rasgo que la diferencia del resto de enfermedades autoinmunes.

5. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD

Igual que en los pacientes con lupus, pueden aparecer síntomas generales, consistentes en fiebre, pérdida de peso, falta de apetito (anorexia) y falta de vitalidad (astenia).

5.1. Músculos

El síntoma inicial habitual es la *debilidad muscular*, que predomina característicamente en hombros, caderas y cuello (músculos proximales), dificultando actividades como tender la ropa, asearse, coger cosas de estanterías altas, subir escaleras o levantarse de una silla. Los músculos de la garganta también pueden alterarse y causar dificultad para tragar, pero los músculos de la cara, responsables de la expresión, y los oculares, responsables del movimiento normal de los ojos, suelen mantenerse indemnes. La inflamación muscular también puede producir, aunque no siempre, dolor (*mialgias*), semejante a las *agujetas* que aparecen tras la realización de ejercicio intenso. En contraposición a la dermatomiositis y la polimiositis, donde la debilidad muscular es simétrica, los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión tienen debilidad asimétrica y se afectan tanto los músculos del hombro y la cadera como los de las manos y los pies (músculatura proximal y distal), lo que provoca tanto caídas frecuentes como dificultad para tareas finas, como desenroscar un tornillo o deshacer un nudo. La respuesta de este último grupo de pacientes al tratamiento es peor.

5.2. Piel

Las alteraciones de la piel son características, *especialmente*, de la dermatomiositis. Suelen ser *fotosensibles*, igual que en el lupus, por lo que predominan sobre áreas expuestas a la luz solar. Los párpados se hinchan y adoptan un tono violáceo similar al de la flor de heliotropo, lo que da nombre a esta lesión (*eritema en heliotropo*, figura 1.A). Sobre la piel de los nudillos, en las manos, aparecen unas placas enrojecidas que tienden a la descamación denominadas *pápulas de Gottron* (figura 1.B). Pueden aparecer pápulas de aspecto similar en codos, rodillas y cuero cabelludo. Es muy característica la aparición de lesiones rojizas sobre el área del escote o la espalda (*signo del chal*, figura 1.C) en la dermatomiositis. Los dedos de las manos pueden adoptar un aspecto tosco por engrosamiento, agrietado y descamación de la piel, denominado *manos de mecánico*, que aparece en pacientes con unos anticuerpos característicos, los *anticuerpos antisintetasa*. Pueden aparecer *úlceras cutáneas*, por obstrucción inflamatoria de pequeños vasos de la piel (*vasculitis*), depósitos subcutáneos de calcio (*calcinosis*) o inflamarse la grasa subcutánea (*paniculitis*), con mayor frecuencia en la dermatomiositis, sobre todo, en las formas infantiles y juveniles. El *fenómeno de Raynaud* es también frecuente.

La *capilaroscopia*, técnica que consiste en la observación de los capilares en el reborde interno de la uña (cutícula), nos deja ver unas alteraciones muy llamativas (capilares muy dilatados, denominados *megacapilares*) que, a veces, nos permiten un diagnóstico.

En raras ocasiones, los pacientes con dermatomiositis tienen inflamación cutánea típica pero sin afectación muscular (esto se ha denominado *dermatomiositis sine miositis*).

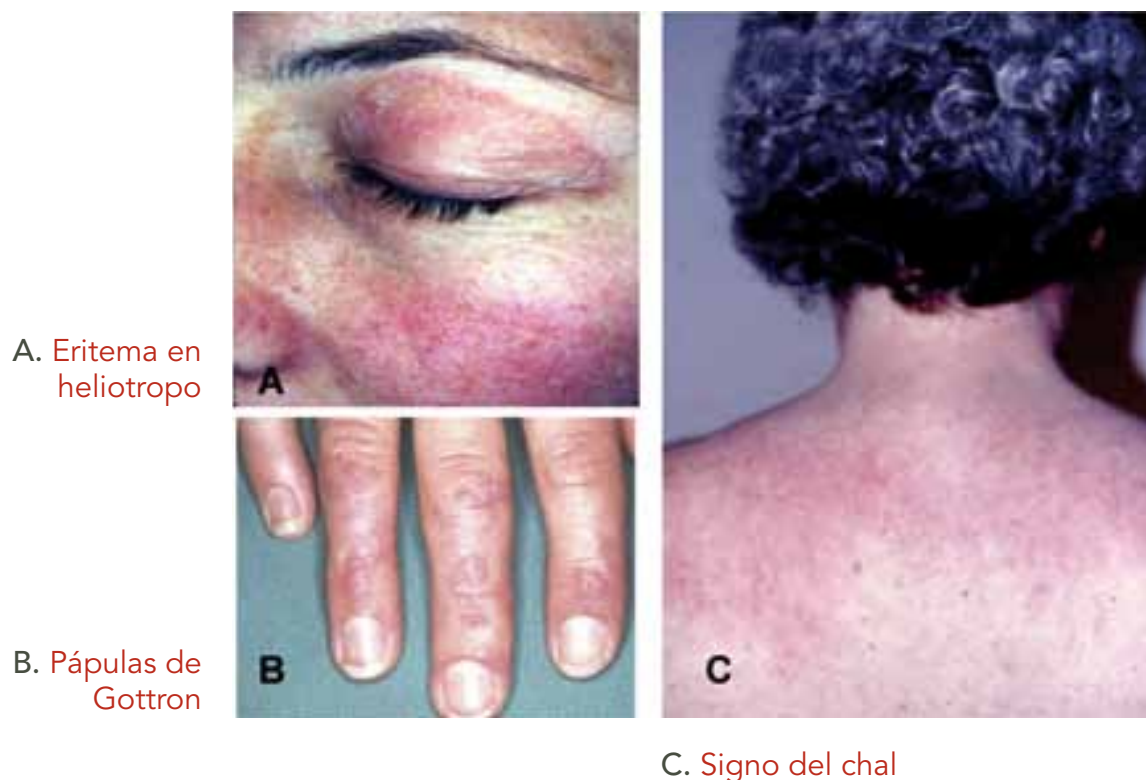
5.3. Articulaciones

Las manifestaciones articulares consisten fundamentalmente en artralgiás (sólo dolor) y, más rara vez, artritis (inflamación). Esta última es más frecuente en los pacientes con síndrome antisintetasa, ya mencionados.

5.4. Pulmón y corazón

El sistema respiratorio es el territorio interno que se afecta con mayor frecuencia en este grupo de enfermedades. Puede desarrollarse insuficiencia respiratoria

Figura 1.



por inflamación pulmonar (*neumopatía intersticial*), que puede evolucionar a lesiones cicatriciales no reversibles (*fibrosis pulmonar*). Estos casos, una vez más, se asocian muchas veces a los anticuerpos antisintetasa. La dificultad respiratoria (*disnea*) también puede ser consecuencia de la inflamación de los músculos respiratorios (sobre todo, del diafragma), fundamentales para que la expansión pulmonar se desarrolle con normalidad. La *hipertensión arterial pulmonar*, relativamente frecuente en otras enfermedades sistémicas autoinmunes, constituye una rareza en estos pacientes, aunque nosotros la hemos podido observar en algunos casos. La capa intermedia del corazón (*miocardio*) está formada por un músculo estriado (igual que el músculo esquelético), por lo que también puede verse afectado con desarrollo de insuficiencia cardíaca y arritmias.

5.5. Aparato digestivo

En el aparato digestivo, la manifestación clínica más frecuente es la dificultad para tragar (*disfagia*), antes mencionada. Mucho más raramente, puede desarrollarse inflamación de los vasos de la pared intestinal (*vasculitis*), que puede

dar lugar a dolor en abdomen, hemorragia, parálisis intestinal e, incluso, perforación. Como la calcinosis, este problema es más frecuente en la dermatomiositis y, especialmente, en su forma juvenil.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miopatía inflamatoria, como siempre ocurre en Medicina, se basa en la identificación de una sintomatología sugestiva (alteraciones cutáneas y debilidad muscular, fundamentalmente). Para la valoración de esta última (tanto en el momento del diagnóstico, como para cuantificar la respuesta al tratamiento), es muy útil el empleo de la escala MRC, que aparece, simplificada, en la tabla 2. A partir de ahí, se decidirá cuáles son las pruebas diagnósticas más adecuadas para confirmarlo. El dato analítico más característico consiste en elevación de los niveles de las enzimas musculares (*creatinkinasa* o CK, sobre todo) y de un pigmento especial de los músculos (*mioglobina*) en la sangre. También aumenta la velocidad de sedimentación globular y los anticuerpos antinucleares son positivos en más del 50% de los pacientes.

Hay autoanticuerpos que son *específicos* de las miopatías inflamatorias idiopáticas (es decir, no se asocian a ninguna otra enfermedad), como los *anticuerpos antisintetasa*, previamente comentados. De ellos, el más frecuente tiene el complicadísimo nombre de *anti-histidil-t-RNA-sintetasa*, aunque, para mayor facilidad, lo denominamos, simplemente, *anti-Jo1*). Vemos que, resumiendo, el *síndrome antisintetasa*, asociado a estos anticuerpos, se caracteriza por afectación muscular, pulmonar, articular, cutánea (manos de mecánico) y fenómeno de Raynaud. Por el contrario, otros anticuerpos específicos de miositis, los *Mi-2*, se asocian a formas típicas de *dermatomiositis* (signo del chal, pápulas de Gottron). La verdad es que, en el terreno de las miopatías, tenemos marcadores inmunológicos (autoanticuerpos especiales) para casi todo. Un anticuerpo especial (*anti-MAS*) aparece en individuos con miositis en los que se desarrolla un intenso brote de inflamación muscular (*miolisis aguda alcohólica*) cada vez que abusan del consumo de alcohol. Y muy recientemente, se han descrito otros autoanticuerpos que son bastante específicos para la *miositis asociada a tumores* (*anti-P140/155*) y para la *dermatomiositis sine miositis* (*anti-CADM-140*). La mayoría de estos anticuerpos, sin embargo, no son de utilización común en la clínica y se emplean en el ámbito de la investigación.

Tabla 2. Escala para cuantificar el grado de afectación muscular**Criterios diagnósticos (miopatías inflamatorias primarias)**

- | | |
|---|--|
| 1 | Debilidad muscular proximal y simétrica (con disfagia y debilidad muscular respiratoria o sin ellas) |
| 2 | Elevación de las enzimas séricas: CPK, GOT, GPT, LDH y aldolasa |
| 3 | Alteraciones electromiográficas características |
| 4 | Alteraciones de la biopsia muscular
a) Necrosis y regeneración de fibra muscular
b) Infiltrado inflamatorio de células mononucleares en el intersticio |
| 5 | Erupción cutánea típica (eritema heliotropo, pápulas de Gottron) |

Diagnóstico

Definido si se cumplen 4 criterios

Probable si se cumplen 3 criterios

Posible si se cumplen 2 criterios

Para DERMATOMIOSITIS es obligatorio el 5º criterio

Ya mencionamos, en el capítulo anterior, que en la enfermedad mixta del tejido conectivo se asocian simultáneamente datos clínicos de lupus, de miositis y de esclerodermia; en estos pacientes, son positivos los anticuerpos anti-RNP. En el próximo capítulo analizaremos que hay pacientes en los que se combinan datos de miositis y de esclerodermia; en ellos, existe también un marcador especial: los anticuerpos anti PM-Scl. Por último, en pacientes con dermatomiositis, pueden ser positivos los anticuerpos anti SSA/SSB y expresarse, como en el lupus, un síndrome de Sjögren secundario.

Una vez más, el tipo de anticuerpos detectado nos ayuda no sólo en el diagnóstico, sino también como elemento auxiliar para diferenciar entre las variantes de miositis.

Otro pilar importante del diagnóstico es el registro de la actividad eléctrica muscular mediante el *electromiograma*, que presenta alteraciones muy características cuyo fundamento tiene un cierto parecido con el electrocardiograma.

Finalmente, el estudio de la *biopsia muscular* permite comprobar cambios típicos que son de una gran ayuda para el diagnóstico: fibras musculares en fase

de *necrosis*, junto a otras en fase de *regeneración*. Junto a ello, invasión del músculo por *linfocitos*: en la *polimiositis* predominan los *linfocitos T*, que invaden directamente las fibras musculares; en la *dermatomiositis*, por el contrario, además de linfocitos T, se observan *linfocitos B*, que invaden e infiltran los vasos nutrientes (arteriolas y vénulas) del interior de los músculos (*angiopatía*). El estudio de las biopsias (Anatomía Patológica) nos aclara muchísimo las diferencias clínicas existentes entre polimiositis y dermatomiositis: en la primera, el músculo *sufre* por agresión *directa*, apenas hay otros síntomas que la debilidad muscular; en la segunda, el músculo *sufre indirectamente* por falta de oxigenación y nutrición (*vasculitis de pequeño vaso*), vasos que también están situados en la piel y en el intestino. Esto justifica que, además de las musculares, se observen muchas más lesiones generales (dermatitis, úlceras, calcinosis, hemorragias y perforaciones digestivas) en la dermatomiositis que en la polimiositis. El diagnóstico de *miositis por cuerpos de inclusión* se establece claramente mediante la biopsia del músculo, que pone de manifiesto unas estructuras especiales (vacuolas y microfilamentos) en las células musculares.

Tal como vimos para el lupus, se han desarrollado diferentes sistemas de criterios diagnósticos, entre los cuales el más extendido y útil (pese a su antigüedad) es el formulado por Bohan y Peter (tabla 3).

7. TRATAMIENTO

Muchas de las normas generales que comentamos en el capítulo sobre el lupus (que aconsejamos consultar para ampliar información acerca de los distintos medicamentos) son perfectamente aplicables aquí: régimen de vida, alimentación, fotoprotección (evitar radiación solar, utilización de cremas protectoras). Igualmente, para el tratamiento médico de la inflamación cutánea (no muy intensa) y articular, son eficaces, en primera línea, los antipalúdicos, bajas dosis de glucocorticoides y metotrexato, así como AINEs en casos de artritis. Para el tratamiento de las calcificaciones cutáneas, se han utilizado fármacos anticoagulantes a dosis muy bajas (*warfarina*), *bisfosfonatos* (ya aludimos a ellos en el capítulo anterior, aunque para tratamiento de la osteoporosis) o medicamentos calcioantagonistas (*diltiazem*); la respuesta, favorable en muchos casos, suele ser muy lenta. A veces, es necesario recurrir a la cirugía. Cuando el fenómeno de Raynaud es muy intenso y, sobre todo, cuando da lugar a lesiones de los te-

Tabla 3. Criterios diagnósticos para polimiositis y dermatomiositis**Escala de valoración de la fuerza muscular (MRC)**

Grado 5	Fuerza normal
Grado 4	Fuerza algo reducida (pero se logra movimiento frente a resistencia)
Grado 3	Movimiento contra gravedad (pero no si se le opone resistencia)
Grado 2	Movimiento sólo si se elimina la gravedad (por ejemplo, deslizar la pierna sobre la cama, acostado)
Grado 1	Esbozo de movimiento o inicio de contracción

jididos, las medidas son semejantes a las que comentaremos en el capítulo sobre la esclerosis sistémica, donde el fenómeno de Raynaud centra gran parte de los síntomas. La rehabilitación muscular (y respiratoria, en pacientes con síndrome antisintetasa) es fundamental en las fases de convalecencia.

7.1. Afectación muscular (y cutánea grave)

Las alternativas para el tratamiento de la inflamación muscular son muy variadas y han ido variando en las últimas décadas.

- a) *Glucocorticoides*. Son muy eficaces y de efecto rápido, pero, por sí solos, son incapaces de lograr una respuesta mantenida en menos de la mitad de los pacientes. Ello sin contar con los numerosos efectos secundarios a los que pueden dar lugar. En los brotes muy agudos, suelen emplearse también bolos de glucocorticoides (junto con otras alternativas).
- b) *Inmunosupresores*. El *metotrexato* se empleó mucho para el tratamiento de la inflamación muscular (por vía oral o intramuscular), pero ha sido desplazado por otros agentes, aunque continúa siendo muy eficaz para las lesiones cutáneas. Igual ocurre con la *azatioprina*. Mucho más eficaces son la *ciclofosfamida* (con protocolos de utilización idénticos a los que empleamos para el lupus) y la *ciclosporina* (administrada por vía oral). La *ciclosporina* actúa bloqueando, selectivamente, la actividad de los linfocitos T. Consecuentemente, es mucho más útil en el control de la polimiositis que en el de la dermatomiositis (recordemos que, en esta última, en la inflamación intervienen también los linfocitos B, sobre los que la ciclosporina no es eficaz). Los derivados del

ácido micofenólico son también una buena alternativa en casos resistentes a la *ciclofosfamida*. Ambos se emplean también para el tratamiento de la fibrosis pulmonar en el síndrome antisintetasa.

c) *Inmunoglobulinas intravenosas*. A dosis muy elevadas (de unos 300-500 mg por kg de peso al día, durante 3-4 días), son extremadamente eficaces para los pacientes con brotes muy agudos con afectación cutánea grave o con movilidad muscular intensamente disminuida. Lo que ocurre es que su efecto es transitorio. Pero podemos conseguir con ellas una rápida mejoría, mientras que medicamentos de acción más prolongada, pero de inicio más lento (inmunosupresores), comienzan a hacer efecto. Algunos grupos emplean dosis periódicas (semestrales o trimestrales) de inmunoglobulinas.

d) *Agentes biológicos*. Los fármacos *anti-TNF α* (véase, para más detalle, el capítulo acerca de nuevos tratamientos en enfermedades sistémicas) son una opción para casos multirresistentes, aunque los resultados obtenidos hasta la fecha con estos fármacos son contradictorios. En nuestra Unidad tenemos una experiencia muy importante (en cuanto al número de pacientes) y muy satisfactoria con otro fármaco biológico, *rituximab* (al que aludimos también en el capítulo del lupus), con resultados muy favorables en pacientes que tienen una enfermedad de muy difícil control.

7.2. Control de fertilidad y gestación

Al contrario de lo que ocurre en el lupus, no hay ninguna diferencia en cuanto a la utilización de métodos anticonceptivos en mujeres con miopatías inflamatorias primarias (no está contraindicada la utilización de estrógenos).

La gestación no influye en el curso de la enfermedad. Lógicamente, una mujer con enfermedad muscular activa (igual que si se trata de cualquier enfermedad general no autoinmune) puede sobrellevar con más dificultad el embarazo; y en lo referente a inmunosupresores, es mejor evitar la gestación mientras se estén utilizando.

7.3. Control de comorbilidad

Son aplicables aquí todas las consideraciones que se hicieron al respecto en el capítulo sobre el lupus. Igualmente, los pacientes deben someterse a controles periódicos muy cuidadosos mientras estén en tratamiento.

Cabe considerar que algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento pueden provocar, también, debilidad muscular, sobre todo, los glucocorticoides y los antipalúdicos de síntesis. Finalmente, los fármacos que se usan para el tratamiento de los pacientes con niveles altos de colesterol (*estatinas*) y triglicéridos (*fibratos*) producen miopatía como uno de sus efectos secundarios más característicos (independientemente de que estos pacientes padezcan ya o no una miositis inflamatoria primaria; aunque se supone que podrían agravarla en caso de que se utilicen en pacientes con dermatomiositis o polimiositis ya desarrolladas). Por tanto, se aconseja ser muy cautelosos con su uso en pacientes con miopatía inflamatoria y, si es posible, evitar su administración.

Capítulo cuarto

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

1. INTRODUCCIÓN

La *esclerodermia* o *esclerosis sistémica* (emplearemos indistintamente uno u otro nombre) es una enfermedad caracterizada por la afección difusa (*induración*) de la piel y de órganos internos (*pulmón, corazón, riñón, tubo digestivo, articulaciones*), de naturaleza *autoinmune* y con predominio de cambios en la *microcirculación* (es decir, en los vasos de pequeño tamaño que nutren a los órganos) y tendencia a la *fibrosis colágena* (cicatrización exagerada).

2. ALGO DE HISTORIA (para curiosos)

Aunque hay descripciones aisladas en los escritos de Hipócrates (460-370 a.C.) de induración cutánea similar a la que ocurre en la esclerosis sistémica, y algunas otras posteriores (de Oribasius, 325-403 d.C., y de Paulus Agineta, 625-690 d.C.), la primera publicación que hace referencia a esta enfermedad es la del médico napolitano Carlo Curzio, en 1753 (figura 1). Describió una paciente de

Figura 1. Primera referencia a la esclerodermia en la literatura médica: Carlo Curzio, 1753



17 años (Patrizia Galiera) con piel indurada de forma no uniforme (predominio en extremidades, alrededor de la boca y el cuello), sin afección de órganos internos y que se curó en once meses tras diversos tratamientos *muy peculiares* (mercurio, baños de vapor, sangrías...). Giambattista Fantonetti, en 1836, describió un caso semejante, con limitación de movilidad articular por la afectación cutánea, y empleó por primera vez la denominación *esclerodermia* (del griego *σκληρός* = "duro" y *δέρμα* = "piel"). Gintrac, en 1837, revisó ocho casos semejantes a los de Curzio y también utilizó el término *esclerodermia*. Más adelante, Maurice Raynaud (1865) describió la asociación entre la esclerodermia y un fenómeno, descrito por él (llamado *fenómeno de Raynaud*), del que hablaremos más adelante y que es fundamental en esta enfermedad.

Hoy se piensa que el caso descrito por Curzio, que siempre se había tenido como el primero descrito históricamente, *no era*, en realidad, una esclerodermia, sino un proceso completamente diferente y mucho más benigno: lo que conocemos actualmente como *escleredema de Buschke*.

3. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

Es una enfermedad poco frecuente: aproximadamente, entre 19 y 75 pacientes por cada 100.000 habitantes (9 a 19 pacientes nuevos por cada año y millón de habitantes). Se estima que, comparativamente, por cada caso nuevo de esclerosis sistémica hay 3 de lupus y 17 de artritis reumatoide. La edad media de los pacientes, en el momento del diagnóstico, es de 45 años y hay un claro predominio del sexo femenino (2,5 mujeres por cada hombre). Hay una mayor frecuencia y una expresión clínica distinta en determinadas etnias o zonas geográficas: en los negros, la esclerosis sistémica es más frecuente, hay una mayor proporción de hombres afectados, una edad de aparición más precoz y un predominio de formas difusas en comparación con los blancos (ya veremos más adelante qué es eso de *formas difusas*). Existe una discreta agregación familiar. Sin embargo, como luego veremos, la *esclerosis sistémica no es simplemente una enfermedad hereditaria*.

4. ETIOPATOGENIA

La causa de la esclerosis sistémica es desconocida. Sin embargo, cada vez se conocen mejor los mecanismos que la provocan. Si ha leído el capítulo sobre

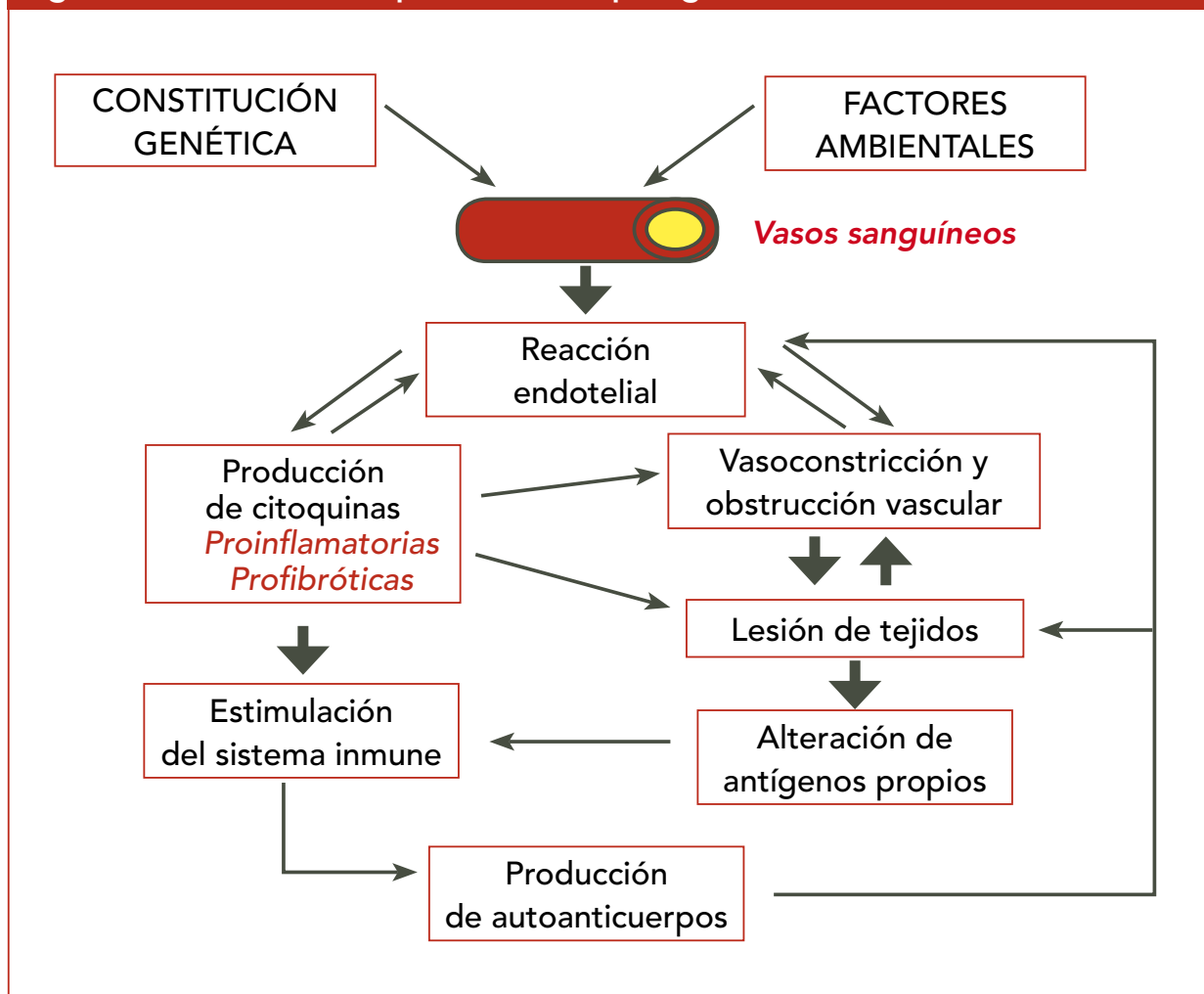
el lupus, todo lo que sigue le resultará conocido. Se sabe que, para que la enfermedad se desencadene, es preciso que coincidan determinados *factores genéticos y ambientales*. Los factores genéticos son importantes, pero no lo son todo. Hay estudios en 34 parejas de gemelos univitelinos (es decir, idénticos, con los mismos genes) en los que al menos uno de cada pareja tenía esclerosis sistémica. La enfermedad apareció *en el otro hermano* sólo en el 4% de los casos (aunque los autoanticuerpos propios de la enfermedad estaban en todos ellos; una llamada de atención en la que insistimos una vez más: tener autoanticuerpos positivos *no es tener la enfermedad*). Actualmente, se están llevando a cabo múltiples estudios para conocer cuáles son los genes que se asocian más fuertemente a la esclerosis sistémica y nuestra Unidad ha participado y sigue trabajando activamente en este campo. Decíamos que, para que se desarrolle la enfermedad, es necesario que, sobre *un terreno genéticamente predispuesto*, actúen determinados *agentes desencadenantes*. Actualmente, se conocen agentes ambientales relacionados el desarrollo de la esclerosis sistémica: aceite de colza adulterado, sílice (mineros, trabajadores en fábricas de detergentes o que utilizan chorro de arena), algunos fármacos (triptófano), cloruro de vinilo, solventes orgánicos y otras sustancias, aunque no en todos los casos podemos comprobar exposición a alguno de ellos.

En la figura 2 se representan, muy resumida y esquemáticamente, los mecanismos que dan lugar a las lesiones (la *patogenia*) de la esclerosis sistémica. No es imprescindible (pero sí conveniente) analizarla. Para ello, es importante revisar los conceptos sobre autoinmunidad vistos en el capítulo primero.

Parece ser que *todo empieza* en los pequeños vasos sanguíneos, más concretamente, en el *endotelio*, que es la capa que tapiza su interior, en contacto con la sangre. El endotelio reacciona exageradamente a diferentes estímulos (a algunos de los factores mencionados anteriormente e, incluso, al frío) en individuos predispuestos (por sus genes). Esta primera agresión provoca varios efectos escalonados y encadenados:

- a) Contracción de los vasos (*vasoconstricción*).
- b) Liberación de *citoquinas*, moléculas que provocan *inflamación*, tendencia a la *fibrosis* (cicatrización excesiva) y estimulación del *sistema inmunitario*.

Figura 2. Mecanismos implicados en la patogenia de la esclerosis sistémica



- c) *Obstrucción vascular* (por efecto de la vasoconstricción y la inflamación), que da lugar a la *lesión de los tejidos* a causa de la *isquemia* (disminución de aporte sanguíneo).
- d) Producción, por ello, de sustancias muy tóxicas (como los *radicales libres de oxígeno*) que alteran profundamente los componentes celulares normales, de modo que son reconocidos como *extraños* por el sistema inmunitario (que ya estaba hiperestimulado).
- e) Producción de *autoanticuerpos* que actúan contra los propios tejidos, incluido el endotelio, con lo que se cierra el círculo y se amplifica cada vez más la agresión.

5. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad quedan reflejadas en la tabla 1. La afección cutánea está presente en casi todos los casos, pero también son frecuentes los síntomas digestivos, músculo-esqueléticos, pulmonares y renales. La enfermedad suele comenzar de una forma poco llamativa, con cansancio o malestar general impreciso. Los pacientes suelen referir la aparición de fenómeno de Raynaud desde hace más o menos tiempo y endurecimiento progresivo de la piel más o menos llamativo.

Tabla 1. Manifestaciones más frecuentes en la ES

Cutáneas	98-100%
Fenómeno de Raynaud	85-95%
Digestivas	40-80%
Síndrome seco	30-50%
Músculo-esqueléticas	40-70%
Cardíacas	30-40%
Fibrosis pulmonar	35-45%
Hipertensión pulmonar	1-15%
Renales	1-10%

5.1. Síntomas cutáneos y músculo-esqueléticos

Los comentamos conjuntamente porque, en la esclerosis sistémica, están muy imbricados. La palabra *esclerodermia*, como dijimos, significa *piel dura*, que es el rasgo más llamativo de la enfermedad. Aparece en *casi todos* los pacientes, pero... *no en todos* (por ello, la expresión *esclerosis sistémica* es más correcta que *esclerodermia*, aunque las dos significan *lo mismo*. Inicialmente, hay una inflamación difusa, que se ve y que se palpa (figura 3.A), difícil de describir y que, por regla general, se va atenuando a lo largo del tiempo. Puede afectar *exclusivamente* a las partes distales (manos, pies, cara) y se dice que estos pacientes tienen una *esclerosis sistémica limitada*. Por el contrario, si se afecta *además* el resto de la piel (tronco y zonas proximales de las extremidades), se dice que estos pacientes tienen *esclerosis sistémica difusa*. Un hecho importante es que, en caso de que haya afectación cutánea, *siempre están comprometidas las zo-*

Figura 3.

A. Manifestaciones cutáneas. Tumefacción e induración de los dedos



B. Úlceras en los dedos "en mordedura de ratón"



C. Aspecto característico de una paciente con esclerodermia difusa: piel infiltrada, nariz afilada, telangiectasias en la cara, labios y escote

nas distales (se extienda o no a las zonas proximales). Hay una enfermedad *no sistémica* localizada exclusivamente en la piel (*esclerodermia cutánea* o *morfea*) que *no tiene nada que ver* con la esclerosis sistémica.

La induración de la piel determina, en algunas ocasiones, retracción de la palma de la mano y de los dedos, con limitación de la movilidad de sus articulaciones. Como consecuencia de la falta de riego, puede ocurrir la reabsorción de las falanges distales (*acro-osteolisis*).

Otro fenómeno típico de la esclerodermia es la *calcinosis*, aunque puede ocurrir en otras enfermedades (ya lo comentamos en el capítulo de las miopatías). Consiste en el depósito de calcio en partes blandas, donde normalmente no lo hay. Tiene tendencia a salir al exterior, favoreciendo la aparición de *úlceras* (figura 3.B) que pueden o no sobreinfectarse.

Las *telangiectasias* (figura 3.C) son también características de esta enfermedad. Consisten en una dilatación localizada de vasos pequeños de la piel que se aprecia a simple vista. Aparecen en la cara, en el cuello y en las manos; más raramente

en el tronco. Los cambios cutáneos en la cara, a veces, pueden provocar una piel tersa, sin arrugas, salvo alrededor de la boca, una limitación de la apertura de la misma y un afilamiento de nariz y labios. El dolor articular (*artralgia*) es menos frecuente que en el lupus eritematoso sistémico. Habitualmente, no se acompaña de inflamación, y muy rara vez, se observa destrucción de la articulación.

5.2. Fenómeno de Raynaud

El *fenómeno de Raynaud* es, en realidad, una exageración de un hecho fisiológico normal. Con la exposición al frío, o en las situaciones de estrés, hay una constricción de los vasos pequeños que están en las partes más periféricas del organismo (dedos de manos y pies, nariz, orejas), con el objetivo de evitar la pérdida de calor. Esto se traduce en una intensa palidez, por la disminución de la llegada de sangre, que puede acompañarse de hormigueo y, más raramente, dolor. Una vez que cesa el estímulo, hay una segunda fase en la que los vasos se dilatan y hay aumento de flujo de sangre, con transformación de la palidez a color azulado; y una tercera fase en la que se normaliza la circulación y aparece coloración rojiza. Por regla general, ocurre simultáneamente en uno o varios dedos de una o ambas manos, y también puede ocurrir en los dedos de los pies.

Las personas sanas pueden sufrir, con frecuencia, fenómeno de Raynaud, sobre todo, las mujeres jóvenes, sin que padezcan realmente ninguna enfermedad; se denomina fenómeno de Raynaud *primario* y suele desaparecer por sí solo con los años y sin producir lesiones. Por el contrario, denominamos fenómeno de Raynaud *secundario* a aquel que se asocia con otra enfermedad. Este síntoma es extremadamente frecuente en la esclerosis sistémica (de hecho, siempre hay que dudar del diagnóstico de esclerosis sistémica si no está presente el fenómeno de Raynaud). La intensidad y la gravedad de las crisis son mucho mayores en las formas secundarias de Raynaud (especialmente, en pacientes con esclerosis sistémica) y, con frecuencia, puede, dar lugar a úlceras en las puntas de los dedos (en mordedura de ratón) o en las zonas de mayor roce de piel (nudillos, codos, tobillos y rodillas).

Ya aludimos con anterioridad a la *capilaroscopia* como técnica de estudio del fenómeno de Raynaud. Consiste en mirar al microscopio la zona de piel en la base de las uñas, de forma parecida al estudio del fondo de ojo: nos permite ver

los vasos del organismo de forma fácil y sin provocar molestias al paciente. En personas sanas, mediante la capilaroscopia, se ven vasos sanguíneos normales. Por el contrario, en los pacientes con esclerosis sistémica (y otras enfermedades asociadas), se detectan cambios típicos, caracterizados por la alteración en el número, tamaño y forma de los vasos sanguíneos. Estas mismas alteraciones vasculares también están presentes, de forma más o menos intensa, en órganos internos dañados por la enfermedad.

¿Cómo podemos saber, si advertimos la presencia de un fenómeno de Raynaud, si tenemos o no una esclerosis sistémica (u otra enfermedad sistémica)? Bueno, los médicos solemos decir que *lo primero es la clínica*. El interrogatorio cuidadoso acerca de todo lo que nos puede referir el paciente. En resumen: si es joven, las crisis no producen lesiones (úlceras) y no están presentes ninguno de los numerosos síntomas que acompañan a estas enfermedades (recordemos: *las enfermedades sistémicas no son mudas; gritan*), lo más probable es que se trate de un fenómeno de Raynaud primario (inofensivo). En segundo lugar, hay dos datos que nos pueden aclarar definitivamente la situación: la presencia o ausencia de autoanticuerpos *especiales* (como vimos en los capítulos acerca del lupus y la miositis y como veremos más adelante en éste) y la presencia o ausencia de alteraciones en la capilaroscopia.

5.3. Alteraciones digestivas

La afección del tubo digestivo es también muy frecuente y, casi siempre, incluye la alteración de la motilidad del esófago. El esófago es la parte del tubo digestivo que va desde la boca al estómago y cuya misión es propulsar el bolo alimenticio hasta el estómago, a través de movimientos coordinados de su pared. El esfínter gastro-esofágico (anillo muscular que está entre el esófago y el estómago) tiene que estar cerrado, fuera de los períodos de la deglución, para evitar el reflujo de contenido ácido desde el estómago al esófago. Cuando se alteran estos mecanismos, debido a transformación fibrosa de la pared del esófago y de su esfínter, puede aparecer *pirosis* (acidez, ardores) y, ocasionalmente, *disfagia* (dificultad para tragar) o *regurgitación* de algunos alimentos. La afección de otros tramos del tubo digestivo (intestino delgado o grueso) es mucho menos frecuente y puede manifestarse como estreñimiento, diarrea o dificultad para la absorción de alimentos.

5.4. Pulmón y corazón

La afección pulmonar también es frecuente. Sin embargo, su gravedad e intensidad son muy variables, de tal forma que los casos más graves no son frecuentes. Lo habitual es una fibrosis difusa de los pulmones que, en la mayoría de los casos, evoluciona de forma indolente sin provocar síntomas (puede descubrirse en una radiografía de tórax hecha por otro motivo). En una proporción mucho menor de casos, puede provocar síntomas: *tos y disnea*.

El corazón puede verse afectado por la fibrosis en algunos pacientes, bien dificultando su función de bombeo de la sangre (*insuficiencia cardíaca*), aunque en la mayoría de los casos no reviste gravedad, o bien dificultando la actividad eléctrica del corazón, lo que da lugar a un *bloqueo* que se controla con la implantación de un *marcapasos*.

Otra manifestación cardiocirculatoria de la enfermedad, considerablemente más grave, es la *hipertensión arterial pulmonar*, caracterizada por la alteración en los vasos que van desde el lado derecho del corazón hasta el pulmón (engrosamiento de sus capas y obstrucción parcial de su luz), que condiciona una especial rigidez de los mismos y, con ello, aumento de la presión, lo que supone una gran sobrecarga del corazón. Puede ocurrir de forma aislada o acompañada de distinto grado de fibrosis pulmonar. El síntoma fundamental de estos pacientes es la disnea. La hipertensión arterial pulmonar, que es excepcional en pacientes con miopatía y tiene una frecuencia que no supera el 15% en los pacientes con lupus, puede detectarse hasta en el 16% de los casos de esclerosis sistémica. Por ello, es importante establecer un programa de detección precoz (mediante ecocardiografía anual) en los pacientes con esclerosis sistémica, tal como hacemos en nuestra Unidad, con el fin de establecer el diagnóstico y el tratamiento adecuado lo más precozmente posible.

5.5. Riñón

Las alteraciones vasculares que hemos descrito en el pulmón pueden desarrollarse también en los vasos sanguíneos del *riñón* y condicionar, a su vez, una *hipertensión arterial* intensa y grave denominada *crisis esclerodérmica*. Estos episodios se acompañan, además, de *insuficiencia renal* y de *anemia hemolítica*

microangiopática (por destrucción de los glóbulos rojos por las irregularidades en el interior de los vasos lesionados). Este proceso, que es infrecuente, se acompañaba hace unos años de una mortalidad muy elevada (de hecho, era una de las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica). En la actualidad, con la aparición de fármacos muy eficaces para controlar la hipertensión (que comentaremos más adelante), el pronóstico ha mejorado sensiblemente.

5.6. Síndrome de Sjögren

Es extremadamente frecuente en los pacientes con esclerosis sistémica. Ya hemos analizado algunas de las características del síndrome de Sjögren en relación con otras enfermedades con las que se asocia. Le dedicamos un capítulo aparte en este libro.

6. DISTINTAS FORMAS DE ESCLERODERMIA

Como en todas las enfermedades, especialmente, en las de etiología autoinmune, la variabilidad entre los distintos sujetos que la padecen es muy amplia en relación con la intensidad, el número y la gravedad de las manifestaciones clínicas. En los pacientes con esclerosis sistémica, puede hablarse de varias formas diferentes de expresarse la enfermedad, que comportan evoluciones y pronósticos distintos (tabla 2).

Tabla 2. Las dos variantes fundamentales de la esclerosis sistémica

Esclerosis sistémica difusa	Esclerosis sistémica limitada
Induración de piel proximal y distal	Induración de piel sólo proximal
Raynaud (de inicio reciente)	Raynaud (desde años antes)
Capilaroscopia: dilatación y destrucción de capilares	Capilaroscopia: dilatación sin destrucción de capilares
Aparición precoz y frecuente de afectación visceral (digestiva, pulmonar, cardíaca, renal)	Aparición tardía y poco frecuente de hipertensión arterial pulmonar o de malabsorción
Anticuerpos anti-topoisomerasa (30%)	Anticuerpos anti-centrómero (80%)

6.1. Esclerosis sistémica difusa

En esta variante, la induración cutánea afecta a los miembros de forma extensa, desde los dedos hasta las manos y pies, antebrazos y piernas y, frecuentemente, también a brazos y muslos. Además de los miembros, se afecta la cara y el tronco. El fenómeno de Raynaud es muy frecuente, pero suele preceder al resto de los síntomas en poco más de un año, incluso menos. Las alteraciones en la capilaroscopia son muy llamativas y consisten, fundamentalmente, en destrucción extensa de capilares. La *afección visceral* (pulmón y riñón, fundamentalmente; aunque mucho más raramente, hipertensión pulmonar) es frecuente y, por lo general, se desarrolla en los primeros años de la enfermedad. En la forma difusa de la esclerosis sistémica, es frecuente la presencia de un tipo especial de autoanticuerpos: los *anticuerpos antitopoisomerasa I* (también denominados *anti-Scl-70*). La posible aparición de daño de órganos internos que hemos citado supone una mayor gravedad que en las otras formas de esclerosis sistémica.

6.2. Esclerosis sistémica limitada¹

En la forma *limitada*, la afección cutánea se circunscribe a las zonas distales de las extremidades. El límite entre *limitada* y *difusa* no está bien definido; hay quien considera el codo, otros las manos y otros la afección exclusiva de dedos (lo que se llama *esclerodactilia*). En este grupo de pacientes, el fenómeno de Raynaud puede darse muchos años antes de la aparición de otros síntomas (en general, ni se acuerdan cuándo empezó). La capilaroscopia pone de manifiesto la presencia de capilares muy dilatados (*megacapilares*), pero, por regla general, no llega a haber disminución importante de su número. A un subgrupo de pacientes con esclerosis sistémica limitada se les denomina tipo CREST, porque en ellos coinciden calcinosis, Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias. La afección de órganos internos en la forma limitada es menos frecuente que en la difusa (aunque en algunos pacientes con estas formas pue-

1. Algunas veces, se la llama *esclerosis sistémica localizada*, pero es mejor evitar este término, porque puede confundirnos con la *esclerodermia localizada* o *morfea* (lesiones cutáneas, habitualmente, en forma de placas aisladas), que, recordemos, no es una enfermedad sistémica.

de aparecer hipertensión arterial pulmonar o malabsorción intestinal en etapas tardías de la enfermedad). Salvo para estos últimos pacientes, el pronóstico es mejor que en la forma difusa. En un porcentaje alto de las formas limitadas, se detectan otros anticuerpos, también muy específicos: los *anticuerpos anticentrómero* (denominados, habitualmente, ACA). La afección esofágica y el resto de las manifestaciones descritas de la enfermedad son comunes en ambas variantes.

6.3. Esclerosis sistémica *sine* esclerodermia

La esclerodermia, en las épocas iniciales del conocimiento científico de la enfermedad, se pensó que *siempre* afectaba la piel. Recordemos que algo parecido pasaba con el lupus. Más aún, la Asociación Americana de Reumatología (ARA) estableció, en 1980 (hace nada, como quien dice), unos *criterios diagnósticos*² para la esclerosis sistémica que se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para la esclerodermia (ARA, 1980)

Criterio mayor	Esclerodermia proximal
Criterios menores	1. Esclerodactilia 2. Úlceras en las puntas de los dedos 3. Radiografía de tórax con fibrosis pulmonar

Se acepta el diagnóstico de esclerodermia si se cumple el criterio mayor o dos o más criterios menores

Comprobamos que, para que un paciente con esclerosis sistémica *cumpla* esos *criterios*, es necesario que tenga *inexcusablemente* la piel afectada de una u otra manera (*esclerosis difusa*, como criterio mayor, o bien, *esclerodactilia* y/o *úlceras digitales*, como menores).

La aplicación rígida de esos criterios llevaba a situaciones realmente incómodas: pensemos en un paciente imaginario, con un fenómeno de Raynaud, una

2. Los llamados criterios diagnósticos no sirven, realmente, para diagnosticar. Son las condiciones mínimas que exige la comunidad científica (mediante consenso) para que podamos incluir a nuestros pacientes en una publicación o en un estudio.

fibrosis pulmonar, una capilaroscopia alterada y unos anticuerpos antitopoisomerasa (o anticentrómero) positivos, pero que *nunca* ha tenido induración ni úlceras cutáneas. ¿De qué lo diagnosticaríamos? Evidentemente, suena a *esclerosis sistémica* o, hilando más fino, a *esclerosis sistémica sine* (*sine* = "sin", en latín) *esclerodermia*. Bien, pues queda establecido el concepto: se aplica este diagnóstico a los pacientes que tengan *fibrosis de un órgano distinto de la piel* (pulmón, esófago, riñón) y, junto a ello, síntomas de afectación vascular (fenómeno de Raynaud o capilaroscopia alterada), o bien, positividad para uno de los autoanticuerpos que hemos mencionado.

6.4. Preesclerodermia

Con esta palabra nos referimos a aquel grupo de pacientes en los que no encontramos induración cutánea ni fibrosis de ningún órgano, pero en los que coexisten alteraciones vasculares (ya sabemos, fenómeno de Raynaud y/o capilaroscopia alterada) junto con positividad de los anticuerpos específicos para esclerodermia (ACA o antitopoisomerasa-I). Se trata de cuadros muy poco sintomáticos (casi nunca se diagnosticaban) y habitualmente benignos, que no suelen *ir a peor* (ni siquiera es frecuente que se desarrolle una esclerosis sistémica clásica). Por eso, el nombre de *preesclerodermia* no nos parece muy adecuado, ya que no siempre es el *precedente* de esta enfermedad.

6.5. Formas asociadas

Ya nos hemos referido a ellas con anterioridad (enfermedad mixta del tejido conectivo, esclero-miositis o asociación con síndrome de Sjögren) y a las relaciones de dichas entidades con determinados autoanticuerpos (anti-RNP, PM-Scl y SSA/SSB, respectivamente).

7. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Lo fundamental en el tratamiento de la esclerosis sistémica es la prevención. No tenemos un tratamiento definitivo, hoy por hoy, para lograr su curación, aunque, como veremos más adelante, las últimas investigaciones abren un panorama muy prometedor. Hay dos aspectos fundamentales en la enfermedad hacia los que tenemos que dirigir nuestros esfuerzos: las alteraciones vasculares y la

tendencia a la fibrosis. Y para que estos esfuerzos sean fructíferos, es imprescindible la colaboración mutua y constante entre paciente y médico.

7.1. Las alteraciones vasculares

7.1.1. Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud primario (el benigno, el que no se asocia a ninguna otra enfermedad) apenas precisa ningún tratamiento. En la esclerodermia, es muy diferente. Sin tratamiento, los pacientes con fenómeno de Raynaud intenso pueden sufrir lesiones muy graves, tanto de partes blandas (úlceras) como, incluso, óseas (acro-osteolisis). Por ello, es muy importante luchar contra todo aquello que incremente la tendencia al espasmo vascular y a la lesión del endotelio.

- a) Protección contra el frío y cambios bruscos de temperatura. Utilización de guantes y calcetines gruesos en invierno. Evitar manipulación de congelados. Cuidado escrupuloso de la piel.
- b) Suprimir por completo el tabaco. La nicotina es un estímulo muy intenso para la constricción de los vasos sanguíneos y empeora mucho el fenómeno de Raynaud (además de que produce efectos adversos sobre el sistema circulatorio y pulmonar).
- c) Controlar todo lo posible los otros factores de riesgo vascular, además del tabaco, que ya hemos citado anteriormente: obesidad, hipertensión, sedentarismo, diabetes.
- d) Evitar determinados medicamentos (*betabloqueantes*, empleados para la hipertensión o para la enfermedad coronaria, o *ergotamínicos*, para las jaquecas) que pueden provocar espasmos vasculares.
- e) Emplear, bajo control del médico (cuando todo lo anterior no es suficiente), los medicamentos adecuados, entre los que se incluyen, sobre todo, los calcio-antagonistas (*nifedipino*) y los prostanoídes orales (*misoprostol*) en primera línea.

f) Tratamiento cuidadoso de las úlceras. Si, pese a lo anterior, han aparecido, *consulte de inmediato con su médico*. Las úlceras tienen que tratarse, localmente, con antisépticos diluidos (nunca con cremas) y con antibióticos por vía oral (nunca localmente). En casos con úlceras activas, los medicamentos vasodilatadores empleados (*prostanoides*, por vía intravenosa, en régimen de hospitalización durante la fase aguda; y *antagonistas de endotelina*, por vía oral, para la fase de mantenimiento) son semejantes a los que se utilizan en la hipertensión arterial pulmonar.

7.1.2. Crisis renales

Lo fundamental es la *prevención*. Controlar la aparición de hipertensión arterial. Todo paciente con esclerosis sistémica debe tomarse la tensión, por regla general, una vez al mes, como mínimo (con los modernos sistemas de autocontrol en domicilio, mejor una vez a la semana), *aunque no sea hipertenso*. Si, en algún momento, detecta elevación de la presión arterial (máximas superiores a 130 mm o mínimas superiores a 80 mm de mercurio), *consulte con su médico*. En el caso de que el paciente ya sea hipertenso, el tratamiento para mantener cifras normales debe ser muy estricto: evitar los excesos de sal, tomar la medicación adecuada y, una vez más, controlar el resto de los factores de riesgo vascular (especialmente, *nada de tabaco*). En todo episodio de hipertensión no controlada, hay que hacer las valoraciones analíticas adecuadas para descartar o confirmar una *crisis esclerodérmica*. Se trata de una situación muy grave, en la que se precisa ingreso hospitalario. Las nuevas armas con las que contamos, como *IECAs* (fármacos antagonistas del enzima conversor de angiotensina) o técnicas de *plasmaféresis* (recambio plasmático), han mejorado considerablemente el pronóstico de estos episodios (con una alta mortalidad hasta hace unos años).

7.1.3. Hipertensión arterial pulmonar

Desde que comenzamos a tener capacidad para resolver las crisis esclerodérmicas, la *hipertensión pulmonar* pasó a ser la primera causa de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica (Leroy llamó a la hipertensión pulmonar *la Bestia Negra de la esclerodermia*, ya que la supervivencia de los pacientes no llegaba a alcanzar los tres años en el 50% de los casos).

Sin embargo, las cosas han cambiado muchísimo. Desde finales de los años 90, contamos con medicamentos (*prostanoides*, *antagonistas de receptores de endotelina*, *inhibidores de fosfodiesterasa*) cada vez más eficaces para el tratamiento de este problema, con lo que hemos logrado obtener una supervivencia y una calidad de vida en los pacientes realmente notable. El empleo de dichos fármacos es bastante complicado (por lo que no procede explicarlo con detalle en un libro de estas características). Sólo puede llevarse a cabo desde unidades muy especializadas y con amplia experiencia, como es la nuestra. Una vez más, la vigilancia estrecha (estudio ecocardiográfico cada año, o antes, si aparecen síntomas, que es el protocolo que seguimos) es la fórmula adecuada para detectar y tratar precozmente la hipertensión pulmonar.

7.2. Fibrosis

7.2.1. Fibrosis pulmonar

Tenemos dos métodos fundamentales para detectar la presencia de fibrosis en el pulmón: la radiología (radiografía simple y TC de tórax) y el estudio funcional respiratorio. Todos ellos nos aportan datos *cuantitativos* (mayor o menor grado) de agresión del pulmón. Pero además, la TC nos proporciona datos *cualitativos*. Nos da una idea acerca de si hay predominio de *inflamación activa* o, por el contrario, de fibrosis (sustitución del tejido pulmonar normal por *cicatrices*). Esto es muy importante, ya que, en el primer caso, podemos utilizar unos métodos de tratamiento muy parecidos a los que describimos en los pacientes con lupus (consultemos el capítulo correspondiente) y afectación visceral grave (bolos de glucocorticoides y de ciclofosfamida o tratamiento oral con ácido micofenólico). Para el tratamiento de la fibrosis establecida (y de su progresión), nuestras posibilidades de tratamiento son muy escasas en la actualidad, aunque hay en marcha una intensa labor de investigación con medicamentos muy prometedores, algunos de los cuales, como *imatinib* (un fármaco empleado inicialmente en oncología, pero con potentes efectos antiproliferativos y antifibróticos), estamos empezando a utilizar. Aparte de la valoración protocolizada de la función pulmonar, la aparición de disnea o su empeoramiento debe ponerse en conocimiento del médico.

7.2.2. Fibrosis cutánea

Para controlar el componente fibrótico en la piel, se han empleado diferentes medicamentos con resultados variables (*colchicina*, *d-penicilamina*). La piel es muy sensible a la isquemia, por lo que las medidas para controlar el fenómeno de Raynaud favorecen su integridad. Todo lo dicho en cuanto a nuevos fármacos para la fibrosis pulmonar es aplicable, también, en este campo.

7.3. Otras medidas

En los pacientes que padecen *síntomas esofágicos*, es importante adoptar medidas *anti-reflujo gastroesofágico*: elevar la cabecera de la cama durante la noche (tacos de madera de 10-15 cm debajo de las patas de la cabecera de la cama), evitar comidas copiosas (aumentar el número de tomas y disminuir la cantidad de las mismas), no acostarse hasta dos horas después de las comidas, evitar bebidas gaseosas. Si es necesario, se emplearán medicamentos para reducir la acidez (*omeprazol*) o para acelerar el vaciamiento del estómago (*metoclopramida*). El tratamiento de los *síntomas articulares* es semejante al de los pacientes con lupus. Para el del *síndrome de Sjögren*, remitimos al capítulo correspondiente.

El empleo de métodos anticonceptivos no tiene por qué ser diferente con respecto a la población general. En general, el embarazo no empeora la esclerodermia, aunque algunos síntomas, como el reflujo gastroesofágico o los cardiopulmonares, pueden acentuarse durante su desarrollo. En el capítulo acerca del lupus, se detallan los efectos que algunos medicamentos pueden tener sobre el embrión. El embarazo no es aconsejable en caso de afectación pulmonar avanzada; en presencia de hipertensión pulmonar, está totalmente contraindicado.

Capítulo quinto

Artritis reumatoide

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica que se caracteriza por inflamación de las articulaciones (*artritis*), que puede dar lugar a su destrucción progresiva con deformidad y deterioro grave de su funcionamiento. Aunque lo fundamental y característico de esta enfermedad es la artritis, también se pueden afectar otros órganos (piel, ojos, pulmón y corazón, entre otros) y constituir una verdadera enfermedad sistémica.

2. UNA HISTORIA LLENA DE MISTERIO

La artritis reumatoide es la forma más común de inflamación articular, pero... ¿siempre ha sido así? El primer misterio con el que nos encontramos al bucear en la historia de esta enfermedad es que no encontramos ninguna referencia segura (a pesar de lo llamativo de sus síntomas, que, teóricamente, permitirían reconocerla con facilidad) *¡antes del siglo XIX!* Para el lupus, recordemos que tenemos reseñas desde hace más de un millar de años, y también para la esclerodermia hay referencias más o menos confusas desde hace siglos. El análisis paleontológico de esqueletos y los datos procedentes de los escritos médicos y de los testimonios artísticos (literarios, pictóricos y escultóricos) nos permiten afirmar que nuestros antepasados ya padecieron otras formas de inflamación articular, como la gota, la espondilitis anquilosante o la artrosis, *desde hace más de 4.000 años*. Pero para la artritis reumatoide... nada de nada (al menos, nada que sea evidente). La primera descripción indiscutible que conocemos es la de Landré-Beauvais, quien, en 1800, publicó sus observaciones (sobre nueve pacientes) en una tesis y llamó a la enfermedad *gota asténica primitiva*, diferenciándola claramente de la *gota común*. En 1859, Sir Alfred Garrod propuso el nombre de *artritis reumatoide* para sustituir las diversas denominaciones utilizadas hasta entonces (*gota reumática, reumatismo nudoso, artritis reumática crónica...*).

Segundo misterio. Si la artritis reumatoide es una enfermedad *nueva*, ¿cómo y por qué empezó hace algo más de dos siglos? La Paleontología arroja alguna luz sobre este asunto. Estudios realizados en esqueletos de indios americanos hallados en Alabama y Kentucky (de 3.000 a 5.000 años de antigüedad) han puesto de manifiesto lesiones osteoarticulares típicas de artritis reumatoide. La enfermedad pudo pasar a Europa a partir de 1492, como ocurrió con la sífilis

(a la vez que los europeos *exportábamos* la gripe, el sarampión y la viruela a tierras americanas).

3. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

Ya hemos visto que la artritis reumatoide es la causa más frecuente de enfermedad inflamatoria articular. Se calcula que afecta hasta al 1% de la población (aunque este cálculo probablemente sea exagerado, esté influido por los criterios de diagnóstico empleados y su auténtica frecuencia sea inferior). La enfermedad tiene distribución mundial y es más frecuente entre mujeres, con una proporción varón/mujer 1 a 2 o 1 a 3. Esta diferencia entre sexos disminuye con la edad. Su frecuencia aumenta con la edad; suele iniciarse entre los 30 y los 50 años, con aumento progresivo hasta los 70 años; a partir de esa edad, la frecuencia disminuye.

4. ETIOPATOGENIA

La causa de la enfermedad es aún desconocida. Probablemente, como en el resto de las enfermedades sistémicas, participan múltiples factores en su aparición, tanto *genéticos* como *ambientales*.

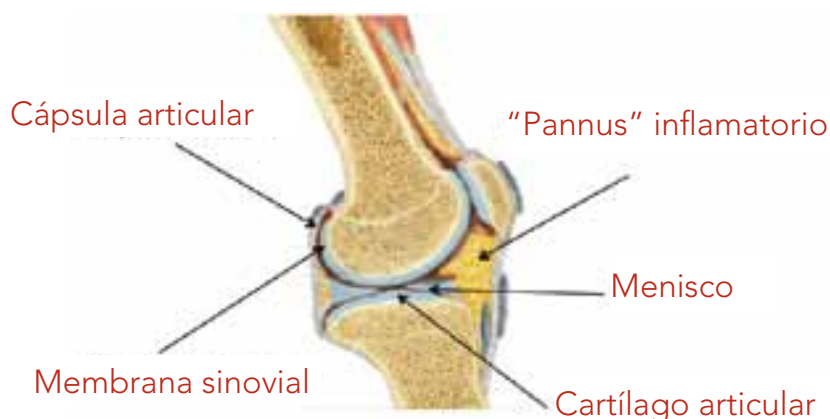
- a) *Factores genéticos*. Su importancia se deduce a partir de estudios que ponen de manifiesto la mayor frecuencia de la enfermedad entre familiares de pacientes que en la población general (lo que se conoce como *agregación familiar*), un fenómeno común, como recordaremos, dentro de las enfermedades autoinmunes. Igualmente, se ha comprobado un alto grado de *concordancia* (coincidencia de la enfermedad), de hasta el 30%, en parejas de gemelos monocigotos. Numerosos genes se han asociado a la mayor susceptibilidad para padecer artritis reumatoide. La familia de genes más estudiada es la del *complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)*, estrechamente relacionados con la respuesta inmune (podemos revisar estos conceptos en el primer capítulo). Algunas de sus variantes, sobre todo, *HLA-DR4*, se han asociado significativamente al desarrollo de artritis reumatoide.

- b) *Factores ambientales*. Los factores ambientales que se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad son muy variados. Estos factores actuarían,

como en múltiples enfermedades autoinmunes, únicamente sobre personas con predisposición genética. La enfermedad es más frecuente en mujeres, de modo que los estrógenos parecen importantes en la modulación de los mecanismos inflamatorios. Por motivos que se desconocen, el riesgo de padecer artritis reumatoide (además de otros múltiples problemas de salud) es mayor entre fumadores. Finalmente, la posibilidad de que un agente infeccioso participe en el desarrollo de la enfermedad es muy atractiva (como era de prever, en las fases iniciales del conocimiento de la artritis reumatoide, se pensó que estaba producida por la tuberculosis o la sífilis, que eran los culpables, entonces, de casi todo). Posteriormente, se ha intentado implicar a varios microorganismos, sin resultados concluyentes. Se piensa que la infección puede ser *el primer estímulo* (como ya dijimos, en pacientes *genéticamente predispuestos*), provocando una reacción cruzada o cualquiera de los mecanismos de agresión autoinmune de los que tratamos en el primer capítulo. Pero después, la enfermedad cursa independientemente de dicho estímulo, que ya se ha quitado de en medio (*hit-and-run* = "golpea y escapa").

c) *Factores inmunológicos*. Las articulaciones son estructuras en las que interaccionan los huesos para permitir la movilidad corporal. Sus extremos están recubiertos por una superficie lisa de un tejido diferente, el *cartílago*, cuyas características facilitan el desplazamiento de un hueso sobre otro. Las articulaciones están envueltas por la *membrana sinovial*, que protege y nutre a los componentes de la articulación y produce el *líquido sinovial*, cuya función es lubricar la articulación (figura 1). Sea cual fuere la causa inicial de la artritis

Figura 1. Esquema de una articulación inflamada (artritis reumatoide)



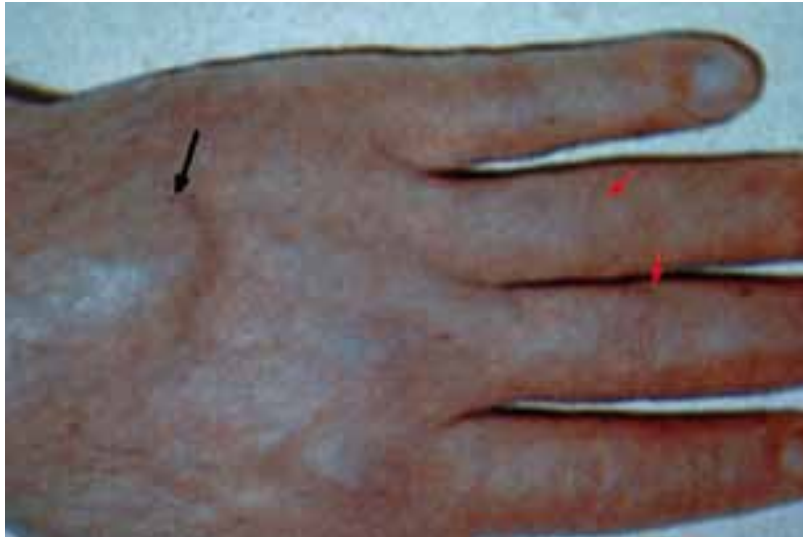
reumatoide, desencadena una reacción inmune (*autoinmune*) dirigida fundamentalmente contra las articulaciones. Su diana fundamental es la membrana sinovial. En la reacción inflamatoria intervienen tanto la *inmunidad humoral*, con la generación del conocido *factor reumatoide*, como la *inmunidad celular*, que, en esta enfermedad, es el componente más activo del sistema inmune. Como consecuencia, se liberan numerosas moléculas con efecto inflamatorio, entre las que se encuentran *radicales libres de oxígeno*, *prostaglandinas* y *citoquinas* (especialmente, *interleuquina 1 [IL-1]*, *interleuquina 6 [IL-6]* y *factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]*), puntos de ataque (o dianas) fundamentales para los nuevos tratamientos recientemente desarrollados. Como resultado de la inflamación crónica (*sinovitis*), la membrana sinovial se engruesa y prolifera (*pannus*) e invade, destruyéndolos, el hueso y el cartílago. La consecuencia final de todo el proceso es la pérdida de función articular. El tratamiento adecuado se dirige a frenar la inflamación sinovial e impedir la progresión del daño articular lo más precozmente posible, ya que las lesiones óseas y cartilaginosas establecidas no son reversibles.

5. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD

5.1. Síntomas articulares

La sintomatología característica de la artritis reumatoide es la articular. Consiste en una *poliartritis* (inflamación simultánea o acumulativa de varias articulaciones) *simétrica* (las mismas articulaciones del lado izquierdo y el derecho) y *distal* (predilección por las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies). En las manos, las *metacarpofalángicas* (que unen los huesos de las manos o *metacarpianos* a la primera *falange*) e *interfalángicas proximales* (entre la primera y la segunda falange), mientras que suelen estar respetadas las *interfalángicas distales* (figura 2). Es frecuente la participación de *tendones* (*tendinitis*) o la asociación de *síndrome del túnel carpiano* (trastornos de la sensibilidad en las manos debidos a *atrapamiento* de los nervios por la inflamación de los ligamentos de la muñeca). Son características de la artritis reumatoide avanzada la *desviación cubital* de los dedos (hacia fuera, si ponemos la palma hacia abajo (figura 3). La afectación de los pies también es frecuente; en ellos, pueden desarrollarse igualmente deformidades como *hallux valgus* (*juanetes*) o *dedo en martillo*. Junto a los signos típicos de la inflamación articular (recordemos: *dolor*, *tume-*

Figura 2. La afectación inflamatoria simétrica de las manos es típica de la artritis reumatoide



Se observa una tumefacción inflamatoria en el dorso de la mano (flecha negra) y en las articulaciones interfalángicas proximales de los dedos (flechas rojas).

Figura 3. Artritis reumatoide muy evolucionada. Desviación cubital de los dedos



facción, enrojecimiento, calor), aparece *rigidez matutina* (dificultad para cerrar completamente las manos o hacer funcionar cualquier otra articulación) que, habitualmente, dura más de una hora. Aunque las citadas son las articulaciones

más frecuentemente afectadas (en realidad, las primeras en afectarse suelen ser las muñecas), puede inflamarse *cualquier otra*: rodillas, caderas, hombros o codos. La columna vertebral también puede estar implicada, sobre todo, en la región cervical. La artritis *cricoaritenoides* (de los huesecillos de la laringe) puede condicionar dolor en la garganta o ronquera.

Éste es el cuadro clínico típico, pero la forma de comienzo es variable. Pueden predominar inicialmente los *síntomas generales* (fiebre, cansancio, malestar general y rigidez matutina) sobre los articulares, aunque la fiebre es menos frecuente que en el lupus; las manifestaciones clínicas pueden instaurarse en unos pocos días o a lo largo de semanas o, incluso, meses. La artritis puede ser persistente o cursar con episodios de apenas unas horas o unos días de duración (en los que se inflaman varias articulaciones), entre los que se intercalan periodos asintomáticos, o puede limitarse durante un tiempo a una sola articulación.

5.2. Síntomas extraarticulares

Aunque la afectación predominante es la articular, la artritis reumatoide es una *enfermedad sistémica* y pueden asociarse síntomas no articulares: *astenia* (o falta de vitalidad), *anorexia* (o falta de apetito) y *fiebre* (más a menudo, febrícula). Los *nódulos reumatoides* son una manifestación característica, consistente en abultamientos dependientes de los tejidos blandos bajo la piel (*tejido celular subcutáneo*), no dolorosos, que se localizan sobre zonas de presión (como los codos) o sobre los tendones (como el Aquileo, en el talón); son más frecuentes en pacientes con *factor reumatoide* positivo y pueden desarrollarse también en el seno de otros órganos internos. Se pueden afectar estructuras periarticulares (es decir, de los tejidos blandos que rodean la articulación propiamente dicha), con desarrollo de *bursitis* y *tendinitis*. El *síndrome de Sjögren* representa una asociación clínica frecuente y sus características se describen en otro capítulo de este libro. Pueden desarrollarse manifestaciones *oculares* (*escleritis* y *episcleritis*, es decir, inflamación de la esclera, la parte blanca que vemos en la superficie del ojo), *pulmonares* (*derrame pleural*, *nódulos reumatoides*, *fibrosis pulmonar* y, muy raramente, *hipertensión arterial pulmonar*), *cardíacas* (*pericarditis*, *insuficiencia cardíaca* y *arritmias*) o *neurológicas* (*neuropatía periférica* o compresión de la *médula espinal*, en caso de afectación de la columna vertebral). La *vasculitis* es infrecuente, se asocia a niveles elevados de factor reumatoide y puede afectar tanto a la piel

como a órganos internos. Pero recordemos, la artritis reumatoide es un proceso *fundamentalmente articular*. Todo este catálogo de *desastres* extraarticulares que acabamos de enumerar es mucho menos frecuente y, lógicamente, no todas estas complicaciones suelen aparecer en un mismo paciente.

5.3. Comorbilidad

Los pacientes con artritis reumatoide, como los de lupus eritematoso sistémico, tienen un riesgo aumentado de sufrir enfermedades cardiovasculares. Riesgo que depende tanto de los factores de riesgo clásicos, que hemos enumerado ya varias veces (hipertensión arterial, colesterol elevado, obesidad o tabaquismo), como de otros especiales para estos pacientes: el estado inflamatorio crónico, el consumo prolongado de glucocorticoides, además de otros mal conocidos.

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Datos de laboratorio

La prueba diagnóstica más extendida es la determinación del *factor reumatoide*, que resulta positivo hasta en el 70% de los pacientes. No es específico de la artritis reumatoide y puede ser positivo en otras enfermedades sistémicas autoinmunes, hepáticas o infecciosas y, también, en el 5% de la población sana, porcentaje que se incrementa de forma importante a partir de los 60 años (más del 20%). Es decir: *positividad de factor reumatoide no es (no tiene por qué ser) igual que padecer la enfermedad*. El factor reumatoide es útil para clasificar a los pacientes con artritis reumatoide en *seropositivos* y *seronegativos*. En general, los seronegativos (aunque no siempre es así) tienen un pronóstico y una evolución más favorable. Los pacientes con alteración importante del estado general, vasculitis, nódulos y otros tipos de afectación extraarticular suelen tener el factor reumatoide positivo. Más recientemente, se han descubierto los *anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC)*, que tienen gran utilidad diagnóstica, sobre todo, en los casos con factor reumatoide negativo. Otras alteraciones analíticas frecuentes y que están relacionadas con la intensidad de la inflamación son la *anemia*, la elevación de la *velocidad de sedimentación* y la positividad de la *proteína C reactiva*. Son muy útiles para valorar (junto con los datos clínicos) la eficacia del tratamiento. Los *anticuerpos antinucleares* pueden

ser positivos, habitualmente a baja concentración, pero los más específicos para el lupus (anti-DNA y anti-Sm) son negativos. Las concentraciones de *complemento sérico* (y ésta es otra diferencia con el lupus) son normales.

6.2. Radiografías

En la radiografía (figura 4) pueden aparecer alteraciones características, con *aumento de la densidad los tejidos blandos* (lo que traduce la existencia de inflamación de la sinovial y la tumefacción periarticular), *disminución de la interlínea articular* (el espacio entre los extremos de un hueso y otro) por destrucción del cartílago y *pérdida de la mineralización* (mayor transparencia) de dichos extremos. Entre todas estas características, la más llamativa es la presencia de pérdida de sustancia en la superficie articular del hueso (*erosión marginal*). La erosión y desestructuración de las articulaciones provocan distorsión en el alineamiento de los huesos: es muy característica la desviación *hacia fuera* de los dedos (cuando los miramos desde el dorso de las manos; *desviación cubital*, figura 3). La artritis reumatoide, al contrario de, por ejemplo, el lupus, es una *artritis erosiva* (destruccionista), aunque en algunos pacientes, sobre todo, en fases iniciales, puede que no se observen erosiones. Ya vemos que, en Medicina (parafraseando a Campoamor) "...nada es verdad ni es mentira". Al menos, no siempre.

Figura 4. Radiografía de la mano en un paciente con artritis reumatoide grave



Están afectadas, principalmente, las articulaciones de la muñeca (carpo) y las interfalángicas proximales

6.3. Criterios diagnósticos

El diagnóstico se fundamenta siempre a partir de los *síntomas* y se ve apoyado por el hallazgo de positividad para el *factor reumatoide* o los *anticuerpos anti-PCC* y los datos de las *radiografías*, a la vez que se descartan, razonablemente, otros diagnósticos diferentes. Se ha desarrollado, también aquí, un *sistema de criterios diagnósticos*, resumido en la tabla 1, que fue elaborado por la *Asociación Americana de Reumatología (ARA)*¹ en 1987 y corregido en 1988. Se considera que el diagnóstico de artritis reumatoide es *definitivo* cuando un paciente cumple, al menos, cuatro de esos criterios. Recordemos que estos criterios, más que para *diagnosticar*, sirven para que los médicos *nos pongamos de acuerdo* (cosa, a veces, nada fácil) en lo que consideramos artritis reumatoide. Como ejemplo, hasta 1935, no se logró un consenso con los clínicos americanos, que llamaban *artritis atrófica* a lo que los europeos denominaban *artritis reumatoide*, para escoger esta última denominación.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la artritis reumatoide

1. Rigidez matinal de, al menos, 1 hora de duración*
2. Artritis simultánea de, al menos, 3 articulaciones* #
3. Artritis de las articulaciones de las manos* #
4. Artritis simétrica
5. Presencia de nódulos reumatoideos
6. Factor reumatoide positivo
7. Alteraciones radiológicas típicas en las manos

(*) Durante 6 o más semanas. (#) Observado por el médico

Para que se acepte el diagnóstico deben cumplirse, al menos, cuatro de los siete criterios

7. PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad suele evolucionar entre brotes y remisiones. El pronóstico depende, fundamentalmente, del daño articular establecido, que condicionará la

1. Actualmente la *American Rheumatology Association (ARA)* ha pasado a llamarse *American College of Rheumatology (ACR)*.

capacidad funcional. Por ello, es importante instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible. Si se hace así, la mayoría de los pacientes podrá desarrollar una actividad normal o con escasas limitaciones. En lo que respecta a la relación entre enfermedad y embarazo, durante la gestación suele remitir la actividad inflamatoria, pero con riesgo importante de reactivación durante los meses posteriores al parto, cuando puede, incluso, manifestarse el proceso por primera vez.

8. TRATAMIENTO

El objetivo es alcanzar la remisión completa con el menor deterioro de la capacidad funcional. Por ello, el tratamiento debe ser *lo más precoz posible*, pues el daño articular se instaura en los primeros años de evolución.

8.1. Medidas no farmacológicas

Es importante mantener una dieta equilibrada (ideal, la *dieta mediterránea*; encontramos más detalles en el capítulo sobre el lupus). Algunos estudios apuntan al efecto favorable del pescado azul, rico en ácidos grasos *omega-3*, por sus propiedades antiinflamatorias y de protección cardiovascular. El *reposo* sólo se aconseja durante los episodios de artritis aguda. Una actividad física regular, con fisioterapia cuando esté indicado, facilita la conservación de la movilidad articular y el tono muscular.

8.2. Medicamentos

Los *antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)* o los *glucocorticoides* son pilares básicos para el control del dolor y la inflamación. Junto a ellos, se introducirán los *FAME (fármacos modificadores de la evolución)*, responsables de inducir o mantener la remisión y frenar la evolución de la enfermedad. Actualmente, el FAME de elección es el *metotrexato*.

Otras alternativas para asociar al metotrexato o sustituirlo en caso de intolerancia o ineficacia son *hidroxicloroquina*, *sulfasalazina*, *ciclosporina* y, sobre todo, *leflunomida*. Es aconsejable vigilar periódicamente las cifras de glóbulos rojos y de leucocitos, así como los marcadores de lesión hepática (transaminasas), en los pacientes tratados con estos medicamentos. Cuando no se consigue contro-

lar con ellos la actividad inflamatoria, está indicado iniciar una *terapia biológica*, habitualmente en asociación con metotrexato.

La terapia biológica consiste, fundamentalmente, en la utilización de anticuerpos (fabricados mediante ingeniería genética) dirigidos contra determinadas moléculas que tienen un importante protagonismo en la reacción inflamatoria. Su mecanismo general de acción consiste en *secuestrar* la molécula en cuestión y, de esta manera, bloquear la reacción inflamatoria. Los primeros en utilizarse, y los más difundidos, son los fármacos *anti-factor de necrosis tumoral alfa* (*anti-TNF α*), grupo al que pertenecen *infliximab*, *adalimumab* y *etanercept*. Cada uno de ellos tiene sus características particulares diferenciadoras (mecanismo de acción, vida media y vía de administración). *Anakinra* bloquea la unión de *interleuquina-1* a su receptor. *Rituximab* es un anticuerpo monoclonal que elimina a un subtipo de células inmunes, los linfocitos B, implicados tanto en la producción de anticuerpos como en otras funciones del sistema inmune. *Abatacept* actúa interfiriendo con la activación de otra línea de células del sistema inmune, los linfocitos T. *Tocilizumab* es el último agente biológico introducido hasta ahora para el tratamiento de la artritis reumatoide y actúa bloqueando la acción de *interleuquina-6*.

Con la terapia biológica ha cambiado de manera extraordinaria la calidad de vida de un subgrupo de pacientes que, hasta ahora, eran totalmente resistentes a todo tipo de tratamiento conocido. Otros muchos agentes están en investigación y, probablemente, algunos de ellos se introducirán en la práctica clínica en los próximos años. En este mismo libro le dedicamos un capítulo especial a esta nueva modalidad de tratamiento.

8.3. Gestación y natalidad

No hay inconvenientes para emplear cualquier método anticonceptivo. Durante el embarazo, no tiene por qué haber más complicaciones que en la población general y suele mejorar la actividad de la artritis reumatoide (aunque es frecuente una reactivación tras el parto). Lógicamente, hay que evitar embarazos durante periodos muy activos, en los que sería necesario el empleo de citostáticos. Es necesario evitarlo también mientras la paciente esté en tratamiento con *leflunomida*. Por el contrario, no es necesario interrumpir el tratamiento con antipalúdicos.

9. ADDENDUM. LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Incluimos aquí un breve apartado dedicado a una enfermedad cuya expresión clínica recuerda, por un lado, a la artritis reumatoide (por la intensidad de sus manifestaciones articulares), y por otro, al lupus eritematoso sistémico (por la intensidad y variedad de sus manifestaciones extraarticulares).

La *enfermedad de Still del adulto* es de causa desconocida y afecta a personas jóvenes (generalmente, entre 18 y 45 años), con la misma frecuencia entre hombres y mujeres. Se inicia de forma aguda con fiebre alta, que predomina por las tardes, y se suele acompañar de dolor de garganta. Además, cursa con *artritis*, *exantema* (manchas cutáneas) con lesiones pequeñas y fugaces, de color asalmonado que predomina en el tronco, *adenopatías* (agrandamientos de los ganglios linfáticos), *hepatomegalia* y *esplenomegalia* (agrandamiento del hígado y el bazo, respectivamente) y *derrame pleural* o *pericárdico*.

Como en otros procesos sistémicos autoinmunes, en la analítica destacan datos de inflamación general, como *elevación de la velocidad de sedimentación* y de la *proteína C reactiva* y *anemia*. La cifra de *leucocitos* suele estar muy aumentada y también pueden alterarse los análisis que indican lesión hepática (*transaminasas*). Es muy característica la elevación de la *ferritina* (proteína que interviene en el metabolismo del hierro) muy por encima de los niveles que se esperarían en cualquier otro proceso inflamatorio. Los *anticuerpos antinucleares* y el *factor reumatoide* son habitualmente negativos.

El diagnóstico (dado que la enfermedad puede imitar a otras muchas) se realiza mediante la *exclusión de otras causas* que pueden provocar síntomas similares, al no existir ningún dato específico para el diagnóstico de la enfermedad de Still, ni entre sus síntomas ni entre los exámenes complementarios.

La enfermedad evoluciona de forma crónica o recurrente remitente (recaídas-mejoría), con predominio de los problemas articulares, en más de la mitad de los casos. El tratamiento se basa en la combinación juiciosa de *antiinflamatorios no esteroideos*, *glucocorticoides* y, si es necesario, *inmunosupresores*, que permiten el control adecuado de la enfermedad con *ahorro* de glucocorticoides. Los fármacos *anti-TNF* son una nueva opción en casos refractarios a los medicamentos habituales.

Capítulo sexto

Síndrome de Sjögren

1. INTRODUCCIÓN

En varias ocasiones, en los capítulos precedentes, nos hemos referido al *síndrome de Sjögren*¹, el fiel compañero de viaje de la mayoría de las enfermedades autoinmunes. El síndrome de Sjögren consiste en una inflamación crónica, de causa desconocida y de naturaleza autoinmune, de las glándulas de secreción externa (especialmente, lacrimales y salivares), que provoca la disminución de la producción de lágrimas y de saliva y, consecuentemente, una sequedad mantenida, intensa y molesta de la boca y de los ojos.

2. UNA HISTORIA MUY ANTIGUA... RENOVADA

Los antiguos griegos llamaban *xeroftalmía* (*ξηρός* = "seco" y *οφθαλμός* = "ojo") a la sequedad ocular llamativa; uno de sus médicos más eminentes, Hipócrates (siglos V-IV a.C.), el *padre de la Medicina*, clasificó las enfermedades de los ojos en *húmedas* y *secas* y describió las úlceras asociadas a estas últimas. El médico romano Celso (siglo I d.C; el mismo que describió magistralmente los signos de la inflamación) hablaba de *lippitudo sicca* (legañosidad seca) y, en su tiempo, ya se utilizaban colirios para los ojos secos. Hay descripciones completísimas de la sequedad ocular debidas al grecorromano Galeno (siglo II d.C.) o a médicos medievales, como Pablo de Egina (siglo VII), pero después... muy pocos avances. Hasta la segunda mitad del siglo XIX y primera del siglo XX, cuando comienza un acúmulo vertiginoso (y, muchas veces, confuso) de conocimientos acerca de ese problema y, sobre todo, de la relación entre sequedad oral y ocular.

Destacan varios nombres: el ucraniano Jan Mikulicz (en 1892), el francés Henri Gougerot (en 1920) y el sueco Henrik Sjögren (en 1933) describen por separado un mismo proceso, consistente en inflamación de las glándulas salivares y lacri-

1. En Medicina, *síntoma* (del griego *σύμπτωμα*, que significa algo así como "infortunio") es la *señal* de una enfermedad *percibida por el paciente* (dolor, vértigo, náuseas...). Es, en cierto modo, lo opuesto a *signo* (del latín *signum* = "marca" o "huella"), que es la *señal* de la enfermedad *que percibe el médico* (soplos cardíacos, color de la piel...). *Síndrome* (del griego *συν* = "con, unión" y *δρομος* = "que corren juntos") es un *conjunto de síntomas y signos que van siempre asociados*. Un *mismo síndrome* puede estar producido por *diferentes enfermedades*.

males cuya consecuencia era la combinación de *ojos secos* y *boca seca*. Sjögren (cuyo nombre se pronuncia algo así como *Jégren* o *Chégren*) tuvo, además, el mérito de llamar la atención, en su tesis doctoral (*Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca*), acerca de la gran frecuencia con la que estos pacientes sufrían, a la vez, inflamación crónica de las articulaciones. Es decir, que se trataba de una *enfermedad sistémica*.

3. VARIANTES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren, en el 50% de los casos, aproximadamente, aparece de forma aislada, es decir, sin asociarse a ninguna otra enfermedad (*síndrome de Sjögren primario*). En el otro 50%, va unido a otras enfermedades (*síndrome de Sjögren secundario*), predominantemente sistémicas. Se observa su presencia entre un 15% y un 30% de los pacientes con lupus y, con una frecuencia semejante, en pacientes con artritis reumatoide o con esclerodermia (tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades asociadas al síndrome de Sjögren (síndrome de Sjögren secundario)

Lupus eritematoso sistémico

Esclerodermia

Artritis reumatoide

Vasculitis

Polimiositis/Dermatomiositis

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Enfermedad de Still del adulto

Enfermedades tiroideas

- Tiroiditis

- Enfermedad de Graves

Enfermedades hepáticas autoinmunes

- Cirrosis biliar primaria

- Hepatitis crónica autoinmune

¿Enfermedades víricas crónicas?

- ¿SIDA?

- ¿Hepatitis C?

4. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

Se puede considerar el síndrome de Sjögren como la variante más frecuente de enfermedad sistémica (a partir de distintos estudios, se calcula una frecuencia del 2% al 5% de la población geriátrica). Afecta a nueve mujeres por cada hombre y suele comenzar a partir de la tercera y cuarta década de la vida (aunque puede observarse a cualquier edad).

5. ETIOPATOGENIA

Una vez más, aconsejamos que, previamente, se consulte el primer capítulo. La respuesta inmunitaria anómala está dirigida contra las células que recubren el interior de las glándulas de secreción externa (*epitelio glandular*), posiblemente dañadas de manera previa por un agente externo (¿virus?) y siempre sobre individuos con *predisposición genética* (es frecuente en ellos la presencia de determinados *marcadores HLA [DR2/DR3]*). Las hormonas femeninas (estrógenos) deben jugar algún papel (predomina en mujeres). En nuestra Unidad, hemos comprobado el desarrollo del síndrome de Sjögren, con gran frecuencia, en personas que han trabajado en empresas que utilizan *sílice molida* (fábricas de detergentes). La respuesta autoinmune inicial depende de la acción de *linfocitos T activados* (se observa en las biopsias la destrucción directa de células epiteliales por estos linfocitos), pero la liberación de *citoquinas* da lugar, a su vez, a la proliferación de *linfocitos B*, que es causante de la producción incontrolada de numerosos autoanticuerpos (actividad *policlonal*), puesta de manifiesto por la *hipergammaglobulinemia* y la formación de *anticuerpos antinucleares*, de *factor reumatoide* y de otros *autoanticuerpos* dirigidos contra distintos órganos, hallazgo muy común en estos pacientes. En un pequeño número de ellos, un *clon* único de linfocitos B, hiperestimulado, puede hacerse (por así decirlo) autónomo (activación *monoclonal*) y dar lugar a un *linfoma*. En la figura 1 (modificada de Ramos-Casals y Font) se esquematiza este proceso.

6. SÍNTOMAS

Destacan, entre todos, la sequedad de la boca (*xerostomía*; figura 2.A) y la de los ojos (*xeroftalmía*; figura 2.B). Especialmente estos últimos son muy sensibles a la falta de humedad que provoca la carencia de lágrimas, que llega a des-

Figura 1. Mecanismos patogénicos en el síndrome de Sjögren

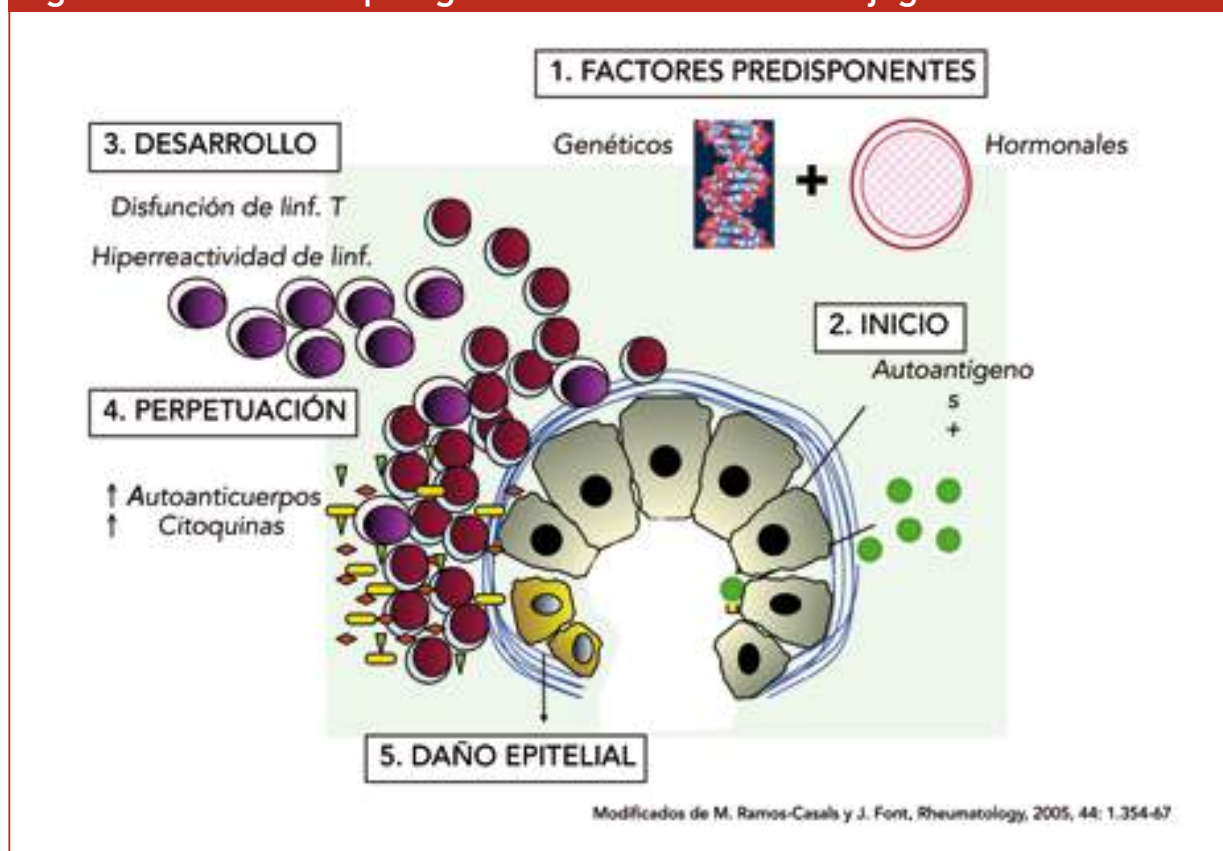


Figura 2.

A. Sequedad oral intensa: la lengua aparece lisa, brillante y seca



B. Queratoconjuntivitis: el ojo está irritado, con escasa producción de lágrimas; se observan úlceras (de color blanquecino) en la córnea



C. Tumefacción de la glándula parótida delante de la oreja



encadenar irritación de la *conjuntiva* (membrana transparente que cubre toda la zona visible del ojo) y lesiones ulceradas en la *córnea* (la zona circular transparente más exterior del ojo): lo que se denomina *queratoconjuntivitis seca*. La sequedad oral, además de ser extraordinariamente molesta, dificulta la deglución de los alimentos y facilita las infecciones de encías y dientes por hongos y bacterias (la saliva contiene sustancias antisépticas que faltan en los pacientes con síndrome de Sjögren). Los pacientes pueden presentar, a simple vista, tumefacción de las glándulas salivares. Especialmente, las parótidas (figura 2.C), situadas por delante de las orejas; las mismas que se hinchan en las *paperas* (o *parotiditis vírica*).

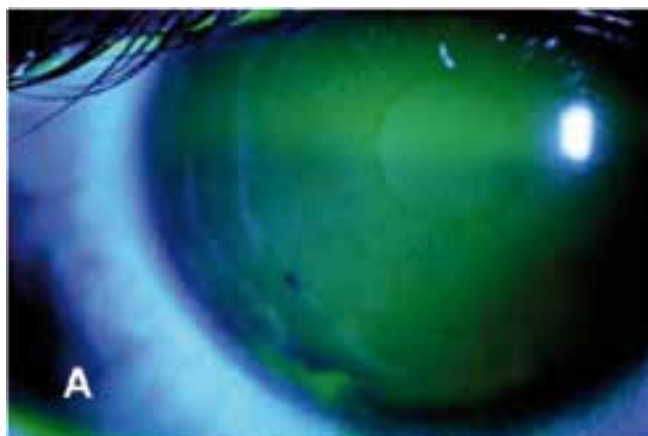
Las salivares y lacrimales no son las únicas glándulas afectadas. Disminuyen las secreciones (y por tanto, la humedad) cutánea, bronquial (lo que da lugar a *tos irritativa*) y vaginal, lo cual, nuevamente, favorece el desarrollo de infecciones y causa molestias durante las relaciones sexuales (*dispareunia*). Entre un 30% y un 50% de pacientes con síndrome de Sjögren primario, generalmente aquellos que presentan mayores datos de hiperfunción de linfocitos B (hipergammaglobulinemia, altas concentraciones de autoanticuerpos y de factor reumatoide), tienen manifestaciones *extraglandulares*, entre las que destacan las articulares (artralgia o artritis), las cutáneas (fundamentalmente, lesiones de *vasculitis*, muy relacionadas con la presencia de unos anticuerpos que tienen la característica de *precipitar* o coagular con el frío: las *crioglobulinas*), las pulmonares o renales (en forma de infiltrados que, generalmente, producen poca sintomatología), las neurológicas y el aumento de tamaño de los ganglios, del hígado o del bazo. Los *linfomas*, que ya hemos mencionado, se desarrollan en un porcentaje bajo (1-2% de los casos). Hay signos que nos avisan de su posible desarrollo: aumento de tamaño acelerado de las glándulas salivares, de los ganglios, del bazo o del hígado e incremento en sangre de las *crioglobulinas*, de las *gammaglobulinas* (especialmente, si son todas idénticas, lo que se llama *hipergammaglobulinemia monoclonal*) y de otros marcadores biológicos, como la *beta-2-microglobulina*. El riesgo de desarrollar linfoma se atenúa considerablemente tras los diez primeros años de evolución de la enfermedad. En los casos de síndrome de Sjögren secundario, estarán también presentes los síntomas relacionados con la enfermedad asociada.

7. DIAGNÓSTICO

Aunque la sequedad de ojos y boca resulta, a veces, suficientemente llamativa para establecer una sospecha bien fundada (especialmente, si hay una enfermedad sistémica asociada, lo que ya nos pone sobre la pista), para un diagnóstico seguro (sobre todo, en formas leves) es necesario recurrir a distintos procedimientos complementarios: medida de la cantidad de saliva producida (*flujo salivar no estimulado*), examen oftalmológico para investigar la presencia de *queratoconjuntivitis* y medir tanto la *cantidad* de lágrimas producidas (*test de Schirmer*, figura 3.B) como su *calidad* (tiempo de ruptura lacrimal; *BUT*, en inglés, figura 3.A), *gammagrafía de glándulas salivares* y, en casos seleccionados en los que no podamos llegar al diagnóstico de otra manera, *biopsia* de las pequeñas glándulas (casi microscópicas) que hay en la parte interna de los labios. En el síndrome de Sjögren es muy frecuente la positividad de una determinada variante de anticuerpos antinucleares: *anti-Ro (SSA)* y *anti-La (SSB)*. Otros datos

Figura 3.

A. La utilización de un colorante permite ver con más facilidad si existen erosiones en la córnea. Además, el tiempo que tarda en romperse la continuidad de la película de colorante (*BUT*) nos informa acerca de la calidad de la lágrima



B. Valoración de la cantidad de lágrimas producidas en 5 minutos (*test de Schirmer*): se mide la zona humedecida de una tira de papel



que nos proporcionan frecuentemente los análisis son la positividad del *factor reumatoide* (sin que necesariamente haya una artritis reumatoide asociada) y el incremento de las gammaglobulinas (*hipergammaglobulinemia*).

Hay varias enfermedades, como la *sarcoidosis* (enfermedad inflamatoria benigna de los órganos linfáticos), la *hepatitis crónica por virus C* y la infección por virus del *SIDA*², que imitan los síntomas del síndrome de Sjögren y deben descartarse siempre cuando se valora por primera vez a estos pacientes. Además, siempre es necesario descartar, por parte del médico, la confusión con otras situaciones diferentes del síndrome de Sjögren, *no inflamatorias*, que pueden causar sequedad óculo-bucal: fundamentalmente, *menopausia* y *senilidad* (son las causas más frecuentes), *diabetes*, *deshidratación*, *ansiedad*, toma de determinados medicamentos (sobre todo, *diuréticos*, *hipotensores*, *beta-bloqueantes*, *antihistamínicos*, *anticolinérgicos*, *antiparkinsonianos*, *anti-depresivos...*) o radioterapia local. El examen por parte del oftalmólogo es indispensable, ya que puede poner en evidencia otras causas diferentes del síndrome de Sjögren puramente oculares, que también producen sequedad. Incluso, procesos *tántalicos*³, en los que existe suficiente producción de lágrimas, pero no son útiles, por falta de contención o por evaporación: *exoftalmos* (protrusión hacia delante de los ojos, en el hipertiroidismo, que no permite cerrar adecuadamente los párpados), parálisis o cicatrices de los párpados, *polución atmosférica*, *aire acondicionado...* En todas estas situaciones, hablamos de *síndrome seco*, pero *no* de síndrome de Sjögren (reservamos esta última denominación sólo para aquellos casos de síndrome seco que sea *de origen autoinmune*).

2. Por definición, el síndrome de Sjögren es de *causa desconocida*. A pesar de ello, algunos autores consideran que pueden incluirse dentro de este síndrome los casos de síndrome seco *producido* por infecciones crónicas víricas (SIDA y hepatitis C).

3. Tántalo, rey de Frigia en la mitología griega, le hizo innumerables barrabasadas a los dioses. Éstos, hartos de él, lo sometieron a diferentes castigos. El más sonado fue condenarlo a estar para siempre en una laguna con el agua hasta la barbilla (y con árboles frutales delante de sus ojos). Tenía agua y comida abundante a su alrededor, pero no podía utilizarlas. Cada vez que quería beber o comer, el agua y los frutos se retiraban fuera de su alcance.

Igual que ocurre con otras enfermedades sistémicas, se ha establecido un sistema de *criterios diagnósticos* para el síndrome de Sjögren (criterios de Vitali). Es cierto que su aplicación es un poco compleja (por eso, no los reproducimos aquí), pero los vamos a resumir (desde un punto de vista práctico y sólo aproximado). En un paciente que *se queje de sequedad oral u ocular*:

a) Para aceptar el diagnóstico de *síndrome de Sjögren primario* es necesario:

1. Que *se compruebe objetivamente* sequedad oral u ocular por cualquiera de las pruebas que hemos mencionado (medida de flujo salivar, gammagrafía, examen oftalmológico...).
2. Y que sean *positivos* uno de los dos siguientes:
 - I. Anticuerpos anti/SSA o anti/SSB.
 - II. Biopsia de glándula salivar.

b) Para aceptar que se trate de un *síndrome de Sjögren secundario* es necesario:

1. Que se haya establecido el *diagnóstico firme* de cualquiera de las enfermedades que figuran en la tabla 1.
2. Y que sea *positiva* cualquiera de las pruebas (ya mencionadas) de sequedad oral u ocular, o bien, la *biopsia* (aunque aquí es excepcionalmente necesaria).

Todo ello, siempre que no contemos con una explicación alternativa y haciendo las mismas consideraciones acerca de los sistemas de criterios que hemos expuesto en otros capítulos. Por tanto y resumiendo, el diagnóstico del síndrome de Sjögren se realiza en tres pasos consecutivos, aunque interrelacionados:

a) Descartar o confirmar *síndrome seco*.

b) Diferenciar entre síndrome seco *a secas*, valga la redundancia (*no inmunológico*), y síndrome de Sjögren (*inmunológico*).

c) Aclarar si se trata de un síndrome de Sjögren *primario* o *secundario*.

8. TRATAMIENTO

En el síndrome seco (sea de origen inmunológico, lo que hemos llamado síndrome de Sjögren, o no), predominan las molestias derivadas de la xerostomía y xeroftalmía. Nos dedicaremos especialmente al tratamiento de ambas. Tratamiento que, en su mayoría, es sintomático (actúa aliviando los síntomas y evitando complicaciones), pero no sobre los mecanismos concretos de la enfermedad. Para el control de las manifestaciones extraglandulares, se emplean antiinflamatorios, antipalúdicos, glucocorticoides, inmunosupresores o agentes biológicos, dependiendo de la intensidad de la inflamación y de la relevancia del órgano afectado, de forma semejante a lo que hemos visto en los capítulos anteriores.

8.1. Normas generales

Es fundamental evitar la utilización de medicamentos (ya mencionados) que favorezcan la sequedad de las mucosas. Recientemente, se ha introducido un nuevo tipo de antidepresivos (los llamados *de tercera generación*, principalmente *fluoxetina*, *paroxetina* o *sertralina*) que carecen de los molestos efectos secundarios tan comunes de los antidepresivos clásicos (sequedad de mucosas, palpitaciones, estreñimiento) y están especialmente indicados en pacientes con síndrome de Sjögren. Es conveniente procurar una humedad ambiental adecuada (evitar el exceso de calefacción y disponer recipientes planos con agua en las habitaciones, para lograr una humidificación constante con su evaporación).

8.2. Xerostomía⁴

La necesidad continua de beber que experimentan muchos pacientes tiene consecuencias muy molestas (la obligación de orinar frecuentemente llega a ser muy desagradable durante la noche). Es conveniente limitarse a enjuagues, sin tragar el agua, siempre que sea posible. Los extractos ácidos con sabor a limón, bien disueltos en el agua, bien en caramelos o chicles, ayudan a estimular la secreción de saliva. No deben llevar azúcar, para no favorecer el desarrollo

4. Nuestro agradecimiento por su ayuda a los doctores Gómez de la Mata, padre (*in memoriam*) e hijos.

de caries. Existen pastas dentales especiales para personas con síndrome seco (*Biotene, Sensodyne, Xerolácer, Bioxtra*). Es conveniente utilizarlas varias veces al día y, tras el último cepillado, antes de acostarse, realizar un enjuague incompleto para que el producto siga actuando durante la noche y estimule la producción de saliva. Algunos productos hiperfluorados (*Elmex Gel*) protegen especialmente de las caries. Los pacientes con síndrome seco son propensos a las micosis. Puede afirmarse que, en ellos, la sensación de dolor-ardor en la boca indica, *casi con seguridad*, infección por hongos (*candidiasis*). Se tratan con facilidad haciendo enjuagues, varias veces al día, con solución de *nistatina* (*Mycostatín*). Un pequeño truco, de gran eficacia, es disolver en la boca un comprimido vaginal de nistatina dos veces al día. Suena un poco extravagante, pero resulta más útil que el enjuague. También es útil el *miconazol*, tanto en gel (*Daktarín Oral-gel*, 2 medidas cada 6 horas) como en comprimidos para disolver en la boca (*Daktarin Oral-comprimidos*, 125 mg cada 6 horas).

Los hongos, además, colonizan con frecuencia las prótesis dentales: si las utiliza, lávelas frecuentemente. La limpieza de la prótesis se debe hacer con un cepillo de uñas y cualquier jabón, una vez al día y enjuagando después cuidadosamente con agua sola. La utilización de hipoclorito sódico (que no es más que lejía) al 1% es muy eficaz para destruir los hongos, pero puede dañar las prótesis. Durante el descanso nocturno, las prótesis deben ser introducidas en un vaso de agua con un poco de detergente de lavadora, ya que los enzimas que contiene hacen a la resina, de la que están hechas, inhóspita para los hongos. Se han comercializado muchos productos especiales. Naturalmente, en todo caso, debe seguir los consejos de su dentista.

Se han diseñado muchos sucedáneos de la saliva (más o menos efectivos). Nosotros recomendábamos hace años la siguiente fórmula (nos la facilitó un médico, ya muy mayor, que la elaboraba para su esposa) para enjuagues bucales:

Acido cítrico	12,5 gramos
Esencia de limón	20 centímetros cúbicos
Glicerina	completar hasta 1 litro
Natreen	1 tableta por litro

Actualmente, resulta más cómodo utilizar algunos preparados comerciales, como *Bucohidrat* o *Bucalsone*, en frascos nebulizadores, u *Oralbalance*, en forma de gel. Los mucolíticos (sustancias que rompen las fibras de mucina incluidas en la saliva), tales como ambroxol (*Mucosán*), pueden aliviar también la sequedad.

Otros productos actúan estimulando directamente la secreción salivar. Algunos de ellos, como *anetol-tritiona* (*Sonicur*) o *eleidosina* (*Eloisín*), son ya clásicos, pero su utilidad es reducida en casos de sequedad intensa. El *sorbitol* (*Secrecime*) es un azúcar no atacable por las bacterias y estimula la secreción de saliva. Pueden consumirse hasta 26 comprimidos al día, disolviéndolos lentamente en la boca. Mucho más eficaz es el empleo de fármacos *agonistas muscarínicos*, como la *pilocarpina* (*Salagén*), en comprimidos de 5 mg administrados cada 6-8 horas. La pilocarpina, además de activar los receptores especiales de las glándulas salivares y lacrimales (M3), actúa también sobre receptores distintos (M2, situados en el corazón, pulmón y otros órganos), lo que puede dar lugar a muchos efectos molestos, como sudoración, palpitaciones y empeoramiento de síntomas en asmáticos, coronarios o hipertiroideos. Otro fármaco de este grupo, la *cevimelina* (comercializado en EE.UU. y en Japón, pero aún no en España, con el nombre de *Evoxac*), que se une a los receptores M3 de una forma mucho mayor (40 veces), más selectiva y más duradera que la pilocarpina, posee una eficacia superior, junto a efectos secundarios mucho menores.

8.3. Xeroftalmía⁵

Las medidas de hidratación ambiental que mencionábamos más arriba son igualmente válidas para prevenir la sequedad ocular. Es importante utilizar *gafas protectoras*, especialmente en días de viento o cuando se permanezca al aire libre, en días calurosos o expuestos a aire acondicionado. En algunas ópticas pueden proporcionar gafas especiales, con una protección lateral que forma una cámara anti-evaporación. Hace algunos años, lo único parecido a esto eran las gafas de protección para soldadores, con unos resultados estéticos francamente malos. Hoy en día, se fabrican modelos mucho más aceptables (si no los encuentra, puede informarse llamando por teléfono a nuestra sede).

5. Nuestro agradecimiento a la Dra. Priscila Rodríguez García.

La lágrima natural es un líquido muy complejo, constituido por varias capas sucesivas (de mucina, agua y grasas), producidas por una numerosa variedad de glándulas especializadas para formar una película persistente y homogénea que protege la delicada superficie del ojo. En los pacientes con síndrome seco, es necesario suplir la carencia de lágrimas con lubricantes artificiales (lágrimas, geles y pomadas). Es necesario insistir en que estos productos deben utilizarse para *prevenir* las consecuencias de la sequedad (que puede llegar a ulceraciones corneales), no basta emplearlos sólo para aliviar molestias. Por tanto, hay que utilizarlos sistemáticamente, con gran frecuencia. Las *gotas*, cada dos o tres horas; la aplicación de *geles* puede espaciarse más. Su mayor viscosidad hace que los geles sean más estables, pero esa misma viscosidad resulta molesta para muchos pacientes. Las *pomadas* (*Lacrilube* o *Lubriform*) deben aplicarse al acostarse (una cantidad como medio grano de arroz, debajo del párpado inferior de cada ojo). Los *insertos* (*Lacriset*) son preparados de *hidroxipilcelulosa* que se colocan bajo el párpado y liberan su contenido durante 6-8 horas.

Las lágrimas artificiales están constituidas por *agua* (en el 88%), una *sal* (*cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico...*) que le confiere una *osmolaridad* adecuada y una sustancia que *alarga su permanencia* en la superficie ocular (*metil-celulosa, povidona, hipromelosa, hialuronato sódico, alcohol de polivinilo...*). Pueden llevar o no *sustancias conservantes* (como el *cloruro de benzalconio*) que impiden la contaminación con microbios en el recipiente). Las que llevan conservantes son más baratas, pero pueden resultar muy irritantes cuando existe inflamación o ulceración ocular. En ese caso, es preferible utilizar lágrimas sin conservantes (en envases *monodosis*), a pesar de su mayor precio. El número de preparados y las variaciones en su contenido, para conferirles unas características fisicoquímicas semejantes a las de las lágrimas naturales, son muy amplios. Naturalmente, la elección del producto y el control del tratamiento corresponden al oftalmólogo, a quien hay que avisar inmediatamente si se nota que las molestias se acentúan a pesar de que se estén haciendo las cosas adecuadamente. Se ha intentado también, recientemente, el empleo de *inmunosupresores*, como *colirios de ciclosporina*, aplicados localmente en el ojo, con la intención de reducir la agresión autoinmune. En nuestra Unidad, ya habíamos observado unos resultados muy favorable con este fármaco (recogidos en la tesis doctoral de la Dra. Rodríguez García, realizada en 1991). En los casos graves, con un componente inflamatorio muy activo, se están empleando

fármacos inmunosupresores (*ciclofosfamida*) o biológicos (*rituximab*) mediante protocolos semejantes a los que se emplean para el lupus eritematoso, como indicábamos más arriba.

Otras técnicas, menos utilizadas, consisten en obstrucción (mediante cirugía o tapones) del conducto lacrimal. Si observamos detenidamente los párpados (mejor con un espejo de aumento), veremos que en el borde, muy cerca del ángulo interno del ojo, hay un orificio pequeñísimo. Es la entrada a los conductos lacrimales que drenan el exceso de lágrimas hasta el interior de la nariz (cuando se llora, podemos observar que se elimina líquido por ella: *llorar a moco tendido*). Con estas técnicas de obstrucción se intenta que las pocas lágrimas producidas permanezcan el máximo tiempo posible bañando el ojo.

8.4. Más sequedad

Los pacientes con síndrome seco pueden sufrir, además de xerostomía y xerofthalmia, sequedad de las *mucosas respiratorias*, sequedad de la *piel* o sequedad *vaginal*. Los lavados nasales y la humidificación ambiental (así como la prevención y el pronto tratamiento de infecciones respiratorias) son de utilidad en el primer caso. Para aliviar la sequedad de la piel, es conveniente aplicar sobre ella *aceites* y *cremas hidratantes*, pero siempre sobre la *piel húmeda*, preferentemente después del baño, con un secado ligero (es mejor envolverse en una sábana, en vez de utilizar toalla). Las cremas hidratantes no fabrican humedad, sólo la retienen actuando como una capa aislante. Por último, la sequedad vaginal se puede tratar con *óvulos* o *cremas* que contienen *estrógenos* (siempre con mucha prudencia en pacientes con lupus) o *espumas hidratantes* (prestando también aquí una atención especial a las infecciones por hongos). Una vez más, es el especialista correspondiente (dermatólogo, ginecólogo) el encargado de proporcionarnos ayuda y asesoramiento.

9. NATALIDAD Y GESTACIÓN

No existe contraindicación para el empleo de cualquier método anticonceptivo ni son necesarios cuidados especiales en pacientes con síndrome de Sjögren, a no ser que el síndrome esté asociado a un lupus eritematoso o a un síndrome antifosfolípido, en cuyo caso remitimos al capítulo correspondiente.

Del mismo modo, en el caso muy frecuente de que sean positivos los anticuerpos anti- Ro/SSA y anti-La/SSB, debe extremarse la vigilancia obstétrica, dado el riesgo de lupus neonatal.

Capítulo séptimo

Vasculitis sistémicas autoinmunes¹

1. Éste es, sin lugar a dudas, el capítulo más complejo de todos los que integran este libro. Obtener una visión clara del farragoso mundo de las vasculitis no es nada fácil, incluso para profesionales de la Medicina. Hemos intentado exponerlo de forma clara y ordenada, pero sin renunciar a incluir los avances más importantes en este terreno, tanto en los aspectos clínicos como en los relativos a los mecanismos fundamentales en el desencadenamiento de estas enfermedades.

1. INTRODUCCIÓN

Las *vasculitis sistémicas autoinmunes* (en adelante, para abreviar, las llamaremos simplemente *vasculitis*) constituyen un grupo muy complejo y variado de enfermedades que tienen en común la *inflamación* de los *vasos sanguíneos*. Cuando observamos al microscopio las lesiones provocadas por estas enfermedades, vemos que son muchos los vasos afectados (decimos que se trata de lesiones *difusas*), aunque, en cada uno de ellos, las lesiones no afectan a todo el vaso, sino a segmentos aislados (decimos que son *segmentarias*, es decir, que entre zonas lesionadas, aparecen zonas sanas). Estas lesiones provocan *obstrucción* y *necrosis* en el vaso (recordemos que *necrosis* significa muerte de células) y, consiguientemente, *isquemia* (*ἵσχειν* = "detener" y *αἷμα* = "sangre", es decir, falta de riego sanguíneo) en la zona irrigada por él.

Junto con estas *alteraciones anatómicas* (visibles en una biopsia mediante el microscopio), en los pacientes con vasculitis están presentes una serie de *síntomas* (lo que llamamos un *cuadro clínico*). Tanto *síntomas generales*, relacionados con la *inflamación sistémica* (fiebre, alteración del estado general...), como *síntomas locales*, relacionados con la obstrucción e isquemia de los vasos.

MUY IMPORTANTE: para diagnosticar con seguridad que un paciente tiene una vasculitis, es imprescindible que se cumplan estas dos condiciones:

- *Un cuadro clínico compatible*
- *Alteraciones microscópicas (biopsia) positivas*

Puesto que el órgano principal afectado (lo que llamamos *órgano diana*) de esta enfermedad es el vaso, es importante un breve recuerdo anatómico de su estructura.

2. ESTRUCTURA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

El sistema cardio-circulatorio está formado por el *corazón* (que bombea la sangre) y por los *vasos* (por donde circula la sangre). Las *arterias* son vasos que *salen* del corazón; las *venas* son vasos que *van hacia* el corazón (ésta es una explicación demasiado simple, pero nos vale para empezar). Las grandes arterias,

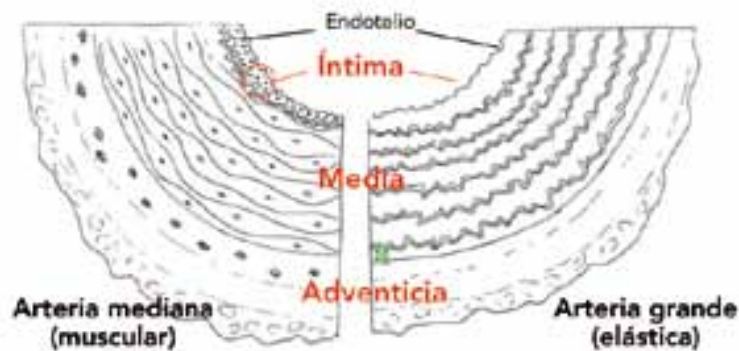
aorta (la que sale inmediatamente del corazón) y sus ramas, se van dividiendo sucesivamente en otras más pequeñas (*arteriolas* y *metaarteriolas*), hasta llegar a constituir vasos microscópicos denominados *capilares*². De los capilares, la sangre pasa a pequeñas venas (*vénulas*) que desembocan en otras de mayor calibre, hasta constituir los grandes troncos venosos que conducen la sangre de retorno al corazón.

Es importante dar un paso más y analizar cómo está constituida la pared de los diferentes vasos sanguíneos:

- *Arterias* (figura 1). Constan de tres capas (o tunicas).
 - *La capa íntima*. La parte de la íntima que está directamente en contacto con la sangre es el *endotelio* (un *pavimento* cuyas baldosas son las *células endoteliales*). El endotelio descansa sobre una base de tejido conjuntivo más o menos gruesa (según el tamaño del vaso).
 - *La capa media*. Es diferente según se trate de arterias grandes o arterias de mediano-pequeño calibre.
 - En las *arterias grandes* (aorta y sus ramas), también llamadas *elásticas*, es rica en *tejido elástico*. Está *diseñada* para soportar la alta presión de la sangre que sale del corazón.

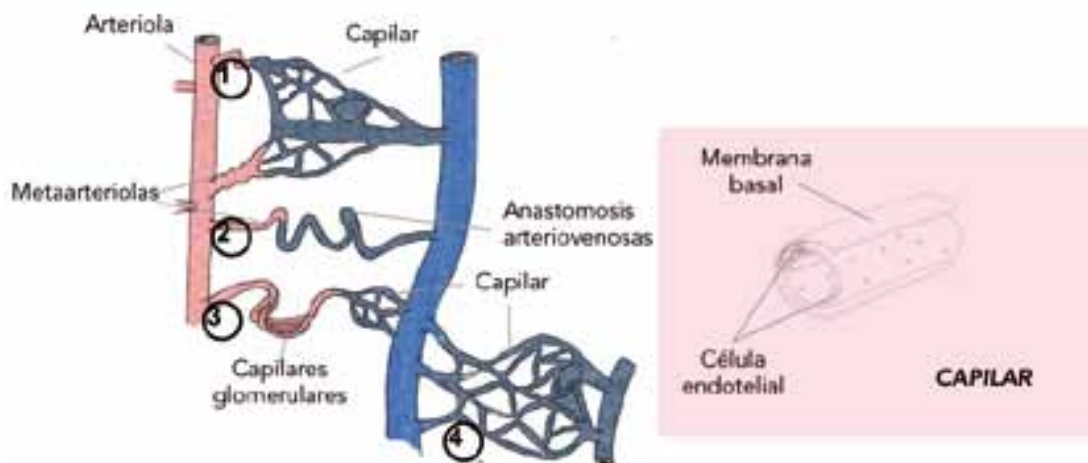
2. De *capillum* = “cabello”, en latín. La verdad es que un cabello, que por término medio tiene unas 70 μm (*micras*, milésimas de milímetro), es unas 10 o 12 veces más grueso que un capilar. Los vasos inmediatamente *anteriores* a los capilares (en el sentido de la circulación de la sangre) son las *arterias*; los que están *más allá* son las *venas*. Esta definición marca la diferencia entre *arterias* y *venas* mucho más exactamente que lo de *ir* y *venir* respecto al corazón, que decíamos antes, aunque... también tiene sus excepciones. Las principales entre estas excepciones son las siguientes: en la piel hay arterias que desembocan directamente en venas; en el riñón hay arterias que proceden de capilares; en el hígado hay venas que se ramifican en capilares que, a su vez, dan lugar a venas (véase el esquema de la figura 2).

Figura 1. Estructura de la pared vascular de arterias de mediano tamaño (izquierda) y de gran tamaño (derecha)



La túnica media de una arteria muscular tiene mayoritariamente músculo liso, mientras que la túnica media de las arterias elásticas está formada por capas de músculo liso intercaladas con láminas elásticas. La capa adventicia y la porción externa de la media poseen vasos sanguíneos pequeños (vasa vasorum) y fibras elásticas y colágenas.

Figura 2. Microcirculación



Tipos de microcirculación formados por pequeños vasos sanguíneos

1. Secuencia habitual: arteriola → metaarteriola → capilar → vénula → vena.
2. Anastomosis arteriovenosa.
3. Sistema porta arterial, como en el glomérulo renal.
4. Sistema porta venoso, como en el hígado.

(Reproducido de R.V. Krstić: *Illustrated Encyclopedia of Human Histology*, Springer-Verlag, 1984)

- En las *arterias medianas y pequeñas* (llamadas *musculares*), está formada fundamentalmente por *células musculares lisas* dispuestas en capas concéntricas. Por su capacidad de contracción, sirven como *compuertas* para redirigir la sangre a las zonas que más lo precisen (al músculo durante el ejercicio, al estómago durante la digestión...).
- *La capa externa o adventicia*. Está constituida por tejido conectivo y contiene sus propios *vasa vasorum* (*vasos de los vasos*, en latín).
- *Capilares*. Constan simplemente de un endotelio rodeado de una tenue capa conjuntiva subendotelial. Es en esta *microcirculación* donde el oxígeno y los nutrientes transportados por la sangre pasan a los tejidos y donde, recíprocamente, pasan a la sangre los desechos de la respiración y el metabolismo de las células.
 - *Venas*. Su estructura es similar a la de las arterias, pero la túnica media está muy poco desarrollada y, en algunas de ellas (en las extremidades inferiores), existen *válvulas* (láminas de tejido conjuntivo) que favorecen el retorno venoso (es decir, impiden que la sangre vaya *hacia atrás*).

3. UNA HISTORIA CORTA PERO TREPIDANTE

Podemos encontrar indicios acerca de estas enfermedades desde la antigüedad clásica (Grecia, Roma) y en muchas referencias de la literatura médica posterior, aunque las descripciones son parciales o incompletas. La visión actual acerca de las vasculitis tiene poco más de un siglo.

Carl Seufard era un sastre de 27 años que acudió al hospital de Freiburg con un conjunto de síntomas intrigante y fue atendido por un médico de gran prestigio: el doctor Adolf Kussmaul. El joven se quejaba de fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, dolor, parestesias (hormigueo, alteración de la sensibilidad) y paresias (dificultad para el movimiento) en los miembros; se comprobó que perdía proteínas por la orina. Al salir del hospital, su situación continuó agravándose progresivamente hasta el punto de no poder trabajar. La policía lo detuvo pidiendo limosna y lo envió de nuevo al hospital, donde permaneció durante un mes, cada vez peor. Días antes de fallecer, le aparecieron unos bultos rojizos

y dolorosos bajo la piel, en el pecho y en el vientre. El diagnóstico que se había establecido, aún en vida, fue el de *marasmo clorótico*³. Un anatomopatólogo⁴ eminente, el doctor Rudolf Maier, realizó la autopsia del joven Carl y encontró que los mismos bultos que había observado Kussmaul aparecían también en las arterias de muchos órganos (hígado, corazón, estómago, riñón, músculos...). Cuando estudió al microscopio estas lesiones, Maier vio que se caracterizaban por zonas de inflamación en arterias de *mediano y pequeño calibre*. Ambos, en 1866, llamaron a esta entidad (después de estudiar con biopsia en vivo un segundo caso) *periarteritis nodosa* (nombre que fue cambiado por el de *panarteritis nodosa* [PAN, en forma abreviada] por Ferrari, en 1903).

FIJÉMONOS EN LAS ENSEÑANZAS DE ESTA HISTORIA: para diagnosticar con seguridad que Carl Seufard sufría una vasculitis, fue imprescindible comprobar que se cumplían las dos condiciones en las que insistimos al principio del capítulo:

- *Un cuadro clínico compatible (Kussmaul)*
- *Unas alteraciones microscópicas positivas (Maier)*

Esto es necesario para toda vasculitis.

3. La *clorosis* (de *χλωρός* = "verde amarillento", en griego) fue un diagnóstico muy utilizado desde los siglos XVIII y XIX. Debía su nombre al color pálido-verdoso de la piel. Afectaba fundamentalmente a mujeres jóvenes (la llamaban *la enfermedad de las vírgenes*) de clase media y se caracterizaba por febrícula mantenida, palidez, cansancio intensísimo, inapetencia, adelgazamiento, dismenorrea (menstruaciones dolorosas) o amenorrea (ausencia de menstruación), tristeza y síntomas depresivos (*mal de amores*). En cierto modo, era la *enfermedad de moda* del Romanticismo. El diagnóstico de *clorosis desaparece bruscamente* en el siglo XX (aunque, en nuestros años de estudiantes de Medicina, aún oíamos decir a algún venerable profesor que "...no les quepa a ustedes duda de que las clorosis existen"). ¿Qué había debajo de todo ello? Se supone que todos los casos tenían en común una anemia ferropénica (por falta de hierro), pero que su causa era enormemente variada: pérdidas menstruales, infecciones crónicas (especialmente tuberculosis), desnutrición por anorexia nerviosa o por diferentes trastornos psiquiátricos...
4. Especialista en *Anatomía Patológica*, rama de la Medicina que estudia, mediante biopsias y autopsias, las alteraciones producidas por las enfermedades en las células y en los tejidos.

Durante años, panarteritis (o poliarteritis) nodosa y vasculitis fueron una misma cosa. Pero el asunto se fue complicando cada vez más a lo largo del siglo XX. En los años 30, se comprobó (Arkin) que existía una forma especial de panarteritis que *sólo afectaba a arteriolas de pequeño (no de mediano) tamaño*, la *poliangeítis microscópica*, que tiene unas características peculiares. En los años 40 y 50, se describió (por Rich y por Zeek, respectivamente) una forma de vasculitis que *afectaba solamente a vasos muy pequeños (capilares y vénulas)* y que se denominó *angeítis por hipersensibilidad*. Dos nuevos tipos de vasculitis, la *granulomatosis de Wegener* (1936) y el *síndrome de Churg-Strauss* (1951), nombre de los investigadores que las definieron, se caracterizan por la presencia, junto a vasculitis de vaso pequeño, de *granulomas* (consisten en una disposición especial del infiltrado celular inflamatorio que se distingue muy bien con el microscopio). Estos dos tipos de *vasculitis granulomatosas* (junto con la ya citada *poliangeítis microscópica*) se caracterizan por unos marcadores especiales: la presencia muy frecuente de *anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)*, importantísimos para el diagnóstico, que fueron descubiertos por Davis en 1982.

Pero... *¿hay más?* Sí, hay mucho más; aunque vamos a limitarnos sólo a un último escalón histórico. Aparte de las vasculitis de vasos medianos, pequeños y pequeñísimos sin o con granulomas, con ANCA o sin ANCA, se descubrieron, en años muy cercanos a los de Kussmaul y Maier, dos tipos de vasculitis que afectan a *vasos muy grandes*. Una de ellos, la *arteritis de células gigantes (o arteritis de la temporal)*, descrita por Hutchinson en 1890 y propia de personas muy mayores, afecta sobre todo a las arterias temporales⁵. La otra, la *enfermedad de Takayasu*, descrita en 1908, es, por el contrario, más propia de mujeres jóvenes y afecta a las grandes arterias que salen de la aorta y van (sobre todo) hacia la cabeza y hacia los brazos (*troncos supraaórticos*).

5. Pálpese con paciencia en las sienas y notará un latido: son las *arterias temporales*. Si padece usted jaqueca, *tiene suerte*, porque entonces las encontrará con mucha más facilidad. La región de las sienas se llama *temporal* porque es allí donde aparecen las huellas del tiempo: las canas (*sólo en los hombres, las mujeres no tienen*).

4. ETIOPATOGENIA

Aunque la causa de las vasculitis es desconocida, cada vez se conocen mejor los mecanismos y los factores (ambientales, genéticos e inmunológicos) implicados en el desencadenamiento de la enfermedad. Como ya hemos dicho, en estas enfermedades el elemento fundamental es la inflamación de la pared vascular y parece ser que el punto de ataque del proceso (la *diana*) es la *célula endotelial*.

4.1. Factores ambientales

- *Agentes infecciosos*. Algunas infecciones pueden actuar como desencadenantes. Concretamente, algunos casos de *PAN* (no todos) pueden estar desencadenados por infección con el *virus de la hepatitis B*. El *virus de la hepatitis C* es el principal desencadenante de un tipo de vasculitis que afecta a vasos muy pequeños (vasculitis que acompaña a algunos casos de *crioglobulinemia mixta*).
- *Fármacos*. El consumo de numerosos fármacos (anfetaminas, antibióticos, sulfamidas, propiltiouracilo, hidralazina...) se ha relacionado también con el desarrollo de vasculitis, sobre todo, con *vasculitis exclusivamente cutánea*. Quizás ésta sea la vasculitis más frecuente y, por lo general, desaparece tras la retirada del medicamento que la provoca.

4.2. Factores genéticos

La frecuencia de algunas vasculitis varía de acuerdo con la zona geográfica. La enfermedad de *Takayasu* y la de *Kawasaki* son especialmente frecuentes entre japoneses (como era de esperar por sus nombres, los de los médicos que las descubrieron). Se ha descrito también asociación con genes del sistema *HLA* en la *arteritis de células gigantes*.

4.3. Factores inmunológicos

Las alteraciones inmunológicas existentes en las vasculitis son de una complejidad excesiva para estudiarlas aquí con detalle. La inflamación de las vasculitis está favorecida por una serie de moléculas. Unas son *inespecíficas* (es decir, favorecen la inflamación en cualquier terreno): las *citoquinas* (y otras) que ya he-

mos mencionado. Otras son específicas (es decir, reconocen unas moléculas muy concretas): los *autoanticuerpos*. El aumento o la aparición de unas y otros están desencadenados o favorecidos por la agresión de alguno o algunos de los *agentes ambientales* ya mencionados (u otros que no conocemos) y perpetuados por anomalías de la respuesta autoinmune, que depende de *características genéticas* concretas (hereditarias) de cada persona. Los autoanticuerpos a los que más importancia se atribuye son los dirigidos frente al *endotelio* y los *ANCA*.

- *Anticuerpos anti-células endoteliales (AACE)*. Están presentes en un gran número de vasculitis pero también en el lupus y en la enfermedad mixta del tejido conectivo. Actualmente se piensa que son más bien una consecuencia que una causa del daño endotelial.
- *Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA)*. Davies, en 1982, y Hall, en 1984, describieron separadamente la presencia de anticuerpos que reaccionaban con elementos del citoplasma⁶ de los leucocitos y de los macrófagos en pacientes con nefritis y con vasculitis sistémica. Van der Woude, en 1985, descubrió que los ANCA son elementos útiles para el diagnóstico de la granulomatosis de Wegener. Poco después, Falk y Jennette, en 1988, identificaron dos variantes distintas: los *c-ANCA*, y los *p-ANCA*.
 - Los *c-ANCA* van dirigidos contra una molécula concreta (*PR 3*) de los gránulos de secreción y se asocian fuertemente a la granulomatosis de Wegener. En general, las concentraciones son mayores cuanto más activas y extensas son las lesiones de vasculitis.
 - Los *p-ANCA* van dirigidos fundamentalmente (pero no únicamente) a la *mieloperoxidasa (MPO)* y se asocian a poliarteritis microscópica, aunque también pueden ser positivos en otros tipos de vasculitis (de Churg-Strauss, de células gigantes, de Kawasaki...), en el lupus o en la esclerosis sistémica.

6. Todas las células están rodeadas por una cubierta: la membrana celular. En su interior se distingue un corpúsculo, el *núcleo*; el resto de su contenido es el *citoplasma*, que, a su vez, contiene un gran número de elementos (vacuolas, mitocondrias, gránulos de secreción...).

Pero los ANCA no son solamente unos *marcadores* de la enfermedad. Los ANCA activan directamente los *neutrófilos*⁷, dando lugar a liberación de *radicales libres* y elementos enzimáticos nocivos, todo ello responsable de la lesión del *endotelio* al que se adhieren.

En algunos tipos de vasculitis, la lesión se produce por *depósito vascular de inmunocomplejos* (mecanismo al que ya nos referimos en el capítulo primero). Esta circunstancia se observa, preferentemente, en vasculitis de pequeño vaso (*vasculitis por hipersensibilidad*) o vasculitis asociada a otras enfermedades autoinmunes (como el *lupus*).

Hemos mencionado ya, en este capítulo, la importancia de la *célula endotelial* en el desarrollo de las vasculitis. La estimulación de las células endoteliales por la acción de los autoanticuerpos y las citoquinas, que hemos citado más arriba, las transforma en elementos liberadores de más citoquinas, que, a su vez, amplifican y perpetúan la inflamación vascular.

5. DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS MÁS IMPORTANTES DE VASCULITIS

La expresión clínica de cada uno de los tipos de vasculitis depende, en gran parte, del mayor o menor *calibre* de los vasos afectados, de las características de la lesión inflamatoria (*con o sin granulomas*) y del *tipo de órgano* que se afecte con mayor frecuencia en cada una de ellas. Basándose en todo ello, numerosos autores han establecido diferentes clasificaciones de las vasculitis para intentar poner orden y, muy importante, para racionalizar los tratamientos. Vamos a utilizar la clasificación que figura en la tabla 1, que resume, de forma simplificada, la de autores como Fauci (de 1978) o Lie (de 1994), algo más complejas en su forma original.

7. Un tipo de leucocitos (el más abundante de los que circulan en la sangre). Especie de *perros de presa* del sistema inmunitario, especializados en *devorar* y *digerir* (mediante las enzimas que contienen) sustancias nocivas o innecesarias.

Tabla 1. Clasificación (simplificada) de las vasculitis

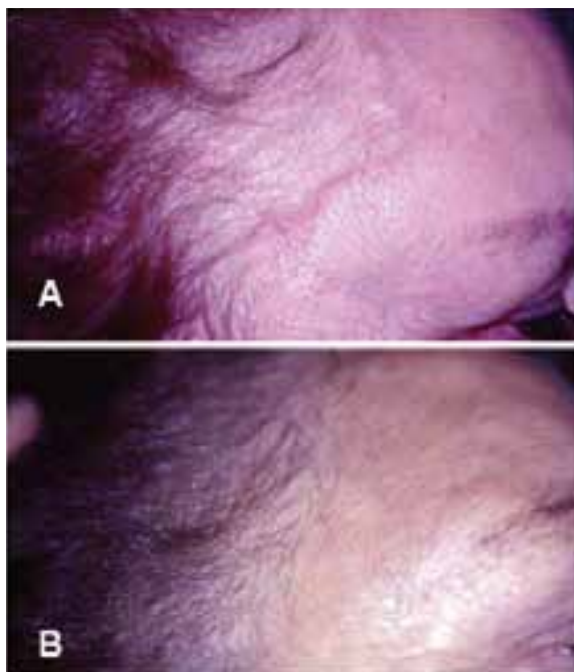
De GRAN TAMAÑO (predominante)	1. Enfermedad de Takayasu 2. Arteritis de células gigantes
De PEQUEÑO TAMAÑO (predominante)	1. Vasculitis por hipersensibilidad 2. Poliangeítis microscópica
De MEDIANO/PEQUEÑO TAMAÑO (predominante)	1. Sin granulomas Poliarteritis nodosa 2. Con granulomas Granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg-Strauss

5.1. Vasculitis con afectación predominante de vasos grandes⁸

La sintomatología fundamental de estas variantes, como ya comentamos, es de tipo *troncular* (es decir, dependiente de la oclusión, con la consiguiente disminución del riego sanguíneo, de un tronco arterial importante).

- *Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal)*. Es una entidad relativamente frecuente (considerando la escasa frecuencia de las vasculitis): alrededor de 10 casos por cada 100.000 habitantes. Afecta a personas mayores de 50 años (la frecuencia aumenta con la edad) y, predominantemente, a mujeres. La inflamación se localiza, sobre todo, en las *arterias carótidas externas*. Las *temporales* (figura 3) son su tramo final. Los síntomas fundamentales son *cefalea* (dolor de cabeza) *muy intensa*, *fiebre* y *alteración del estado general*. Es frecuente un cansancio intenso (*claudicación*) de los músculos que intervienen en la masticación (su vascularización depende de las arterias *facial* y *maxilar*, también ramas de la carótida externa). Puede haber isquemia del nervio óptico, con el consiguiente riesgo de ceguera (este nervio está irrigado por la *arteria oftálmica*, rama de la *carótida interna*). En el 50% de los casos, la arteritis de la temporal se asocia a la *polimialgia reumática* (no se confunda con la llamada

8. La separación entre los distintos tipos de vasculitis no es tajante. En cada clase, *predomina* un tipo de vaso (grande, mediano, pequeño...), pero pueden afectarse *también* vasos de muy distinto calibre.

Figura 3. Arteritis de la temporal

A. Se observa un engrosamiento tortuoso, con signos inflamatorios y muy doloroso, de la arteria temporal

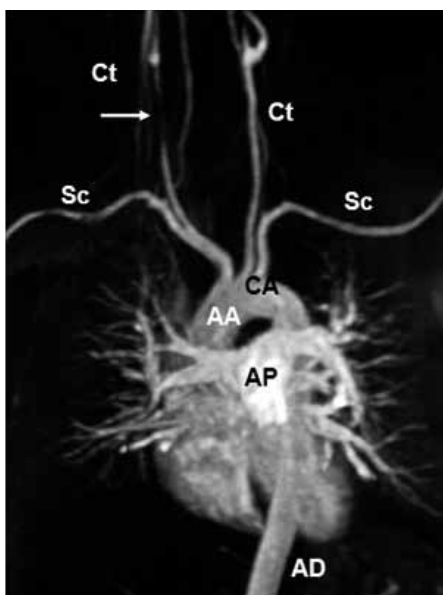
B. Tres meses después de iniciado el tratamiento han desaparecido los síntomas

fibromialgia), que se define por *sinovitis* (inflamación de la *sinovial*, la membrana que reviste la cavidad articular), dolorosísima y localizada en grandes articulaciones, fundamentalmente hombros y caderas (la *polimialgia reumática* puede aparecer también de forma aislada, sin arteritis de la temporal). El diagnóstico de la arteritis de células gigantes se establece con seguridad por la biopsia de la arteria temporal, que es característica. Resultan de gran ayuda algunos datos de laboratorio, como una velocidad de sedimentación muy alta y una anemia de trastorno crónico. Los síntomas dolorosos de la *polimialgia reumática* responden espectacularmente (en horas) al tratamiento con glucocorticoides, generalmente a dosis bajas, que hay que mantener un promedio de año y medio. Una vez resuelta, *no tiene tendencia a la recaída*⁹.

9. Hay una opinión muy extendida de que este tipo de vasculitis puede presentar recaídas hasta en el 50% de los casos. La nuestra es muy distinta: estamos convencidos, basándonos en nuestra experiencia, de que los pacientes correctamente diagnosticados y adecuadamente tratados *no recaen prácticamente nunca*.

- *Enfermedad de Takayasu*. Es muy poco común en nuestro medio (2,6 casos por millón de habitantes), pero mucho más frecuente en Japón. Afecta fundamentalmente a niños y jóvenes (siempre menores de 50 años) y con claro predominio femenino. Las lesiones se localizan, sobre todo, en la aorta y sus ramas principales. Los síntomas predominantes, como en la variante anterior, son los *tronculares*, por lo que se le ha llamado *la enfermedad sin pulso*: soplos, claudicación de miembros, isquemia renal (con hipertensión arterial) o coronaria. Los síntomas generales (fiebre, cansancio, inapetencia) pueden estar presentes al inicio de la enfermedad y suelen ser de baja intensidad. Tiene tendencia a la recaída. El diagnóstico se establece con técnicas de imagen (TC, resonancia magnética..., figura 4), ya que, en general, no se pueden hacer biopsias de las grandes arterias afectadas (aorta, renales...). Para el tratamiento, se emplean glucocorticoides y, en caso de que no sean suficientes para el control de la enfermedad, inmunosupresores.
- *Vasculitis aisladas del sistema nervioso central*. También son excepcionales y se caracterizan por afectar, exclusivamente, a vasos intracraneales (cerebrales, meníngeos). El diagnóstico es difícil; las técnicas radiológicas son de eficacia muy limitada y puede ser necesario realizar biopsias de meninges (las membranas, muy vascularizadas, que envuelven el cerebro).

Figura 4. Arteritis de Takayasu (angiorresonancia)



Del ventrículo derecho del corazón, situado en el centro, sale la arteria pulmonar (AP), de la que podemos ver sus ramas. Del ventrículo izquierdo sale la aorta ascendente (AA) que se curva a continuación, formando el cayado aórtico (CA), y que continúa como aorta descendente (AD).

Del cayado aórtico salen los troncos supraaórticos, cuyas ramas principales son las arterias subclavias (Sc), que van a los miembros superiores, y las carótidas (Ct), que se dirigen a la cabeza.

Podemos observar una estenosis inflamatoria, que casi no deja pasar el contraste (flecha) a lo largo de la carótida derecha.

5.2. Vasculitis con afectación predominante de vasos medianos y pequeños

En este grupo de enfermedades, los síntomas predominantes son los generales (recordemos los que presentaba Carl Seufard, el primer paciente diagnosticado de *panarteritis nodosa*): fiebre, malestar general, pérdida de peso; y, junto a ello, datos de alteración simultánea o sucesiva de muy diferentes órganos (piel, riñón, articulaciones, sistema nervioso...) y datos analíticos de enfermedad inflamatoria (anemia de trastorno crónico, aumento de los leucocitos, de la velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva, presencia de autoanticuerpos...). Este conjunto, muy variable, de síntomas, de signos y de anomalías analíticas es lo que llamamos *síndrome vasculítico*.

- *Panarteritis nodosa*. Es poco frecuente (4,6 casos por millón de habitantes). Predomina en varones y suele iniciarse hacia la cuarta década de la vida. Los síntomas fundamentales son los que hemos mencionado como integrantes del *síndrome vasculítico*. Predomina la alteración del estado general. Es frecuente la hipertensión arterial y el daño renal por afeción de vasos de mediano calibre del riñón. Nunca hay afeción pulmonar. La *mononeuritis múltiple* (inflamación de nervios aislados de varios territorios) es muy frecuente, así como la afeción articular e intestinal. Mucho menos comunes son las manifestaciones cutáneas, como nódulos o úlceras (lógico: la panarteritis nodosa afecta, sobre todo, a vasos medianos, y menos, a los pequeños, que son los que predominan en la piel)¹⁰. A diferencia de lo que ocurre en otros tipos de vasculitis, en la panarteritis nodosa no contamos con ningún anticuerpo específico que nos sirva de *marcador de la enfermedad*. Para confirmar el diagnóstico de sospecha, es necesario realizar una biopsia. Generalmente, se hace en el lugar donde se sospeche, de acuerdo con los síntomas, que están las lesiones (riñón, intestino...). Los músculos contienen muchos vasos de mediano calibre; son buenas zonas para realizar biopsias cuando los síntomas de localización no están muy claros (no olvidemos que se trata de una enfermedad sistémica). El pronóstico de la panarteritis nodosa era malísimo, hasta que, a principio de los pasados años 80, se establecieron unas nuevas estrategias

10. Volvemos a insistir en que, en el campo de las vasculitis (como en todo lo biológico), los límites entre una y otra enfermedad nunca son tajantes.

de tratamiento, debidas fundamentalmente a Anthony Fauci, que combinan glucocorticoides con inmunosupresores (fundamentalmente ciclofosfamida) y que seguimos empleando en la actualidad, con algunas modificaciones. El protocolo de tratamiento que empleamos, en general, es muy semejante al que hemos expuesto acerca de la nefritis en el capítulo del lupus. Este tratamiento se mantiene durante un promedio de año y medio. Se consigue muy buena respuesta y, por lo general, no hay recaídas.

- *Vasculitis relacionadas con los ANCA*. Al contrario de lo que vimos en el caso de la panarteritis nodosa, las vasculitis que consideraremos a continuación se caracterizan por la presencia de un marcador especial, los *anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA)*, a los que ya nos hemos referido al principio de este capítulo. Lo característico de este grupo es que las lesiones asientan preferentemente en vasos de pequeño calibre (también en los medianos e, incluso, grandes; pero lo esencial, insistimos, es la afectación de los pequeños). Las tres entidades incluidas en este grupo son la *poliangeítis microscópica*, el *síndrome Churg-Strauss* y la *granulomatosis de Wegener*. Aparte de lo dicho hasta ahora, tienen en común (y a diferencia, de nuevo, de lo que vimos para la panarteritis nodosa) la frecuente afectación del *pulmón* y de los *glomérulos (los pequeños vasos) del riñón* (la afectación conjunta del riñón y el pulmón se llama *síndrome neumorrenal*, situación que reviste una especial gravedad). Desde el punto de vista de la respuesta al tratamiento, tienen también en común su tendencia a la recaída. Aunque los ANCA constituyen una herramienta de gran ayuda para el diagnóstico, sigue siendo necesario realizar biopsia (con las mismas consideraciones que en la PAN) para confirmar el diagnóstico.
- *Síndrome de Churg-Strauss*. Se estima una incidencia de dos casos por millón de habitantes y año, sin claras diferencias entre hombres y mujeres. También es más frecuente en la vida adulta (entre 38 y 42 años). La vasculitis es más variada que en el caso de la poliarteritis nodosa: afecta a vénulas, capilares y vasos de pequeño y mediano calibre. La biopsia se caracteriza, además de por la presencia de vasculitis, por la existencia de *granulomas* (ya se describieron como nódulos microscópicos, constituidos por acúmulos de células inflamatorias), situados generalmente en la pared de los vasos o muy próximos a ella. En este tipo de vasculitis, las células que predominan en los granulomas son

los *eosinófilos* (una clase especial de leucocitos). Aparte de formar granulomas, los eosinófilos pueden infiltrar extensamente muchos órganos (piel, pulmón, aparato digestivo, corazón...). Clínicamente, la enfermedad suele desarrollarse en tres fases:

- *Alérgica*: es la forma habitual de empezar (se trata de una alergia que aparece en etapas tardías, en la vida adulta, y suele ser resistente a los tratamientos convencionales), de duración variable y que suele ir asociada a *rinitis* (inflamación de la nariz), con aparición de *pólipos*.
 - *Eosinofílica*, donde predominan los síntomas relacionados con la infiltración de tejidos por eosinófilos, como el pulmón (disnea, tos), gastrointestinal (diarrea, vómitos) o corazón (dolor por pericarditis, insuficiencia cardíaca).
 - *Vasculítica*, con predominio de manifestaciones cutáneas (úlceras, nódulos), articulares (artritis) y del sistema nervioso periférico (trastornos de la sensibilidad y del movimiento). En aproximadamente el 70% de los casos, los ANCA (concretamente, p-ANCA) son positivos. La afección cutánea y digestiva ocurre en el 50% de los casos y la renal es poco frecuente (25-40% de los casos).
- *Granulomatosis de Wegener*. Se calcula que su frecuencia es de 11,6 casos por millón de habitantes y afecta por igual a hombres y mujeres. Predomina en la cuarta década de la vida. Es, como el síndrome de Churg-Strauss, una *vasculitis granulomatosa* que también predomina en pequeños vasos (*capilaritis*), pero se diferencia de ella en que las células que constituyen los granulomas son fundamentalmente *macrófagos* (otra clase de leucocitos). Existe una *tríada* característica: la afección de *vías aéreas superiores* (senos paranasales, nariz, oídos), la de *vías aéreas inferiores* (laringe, tráquea, pulmón) y la del *riñón* (glomerulonefritis). Los *síntomas generales* son casi constantes al inicio de la enfermedad y la artritis aparece en el 30% de los casos, mientras que las manifestaciones cutáneas y neurológicas lo hacen con mucha menor frecuencia. Ya hemos comentado que puede haber afección simultánea de riñón y pulmón (síndrome neumorrenal). Lo más característico de la afección pulmonar es la aparición de nódulos (que, en la mayoría de los casos, responden con tratamiento). Existen formas limitadas de la enfermedad (*Wegener patérgico*), en las que se afectan

exclusivamente las vías aéreas superiores, que son de curso mucho más benigno. Los ANCA (habitualmente, c-ANCA) aparecen en el 70% de los casos (con menor frecuencia, en las formas limitadas de la enfermedad).

- *Poliangeítis microscópica*. Su frecuencia es de 11 pacientes por millón de habitantes. Tiene unas características peculiares: es una vasculitis de pequeño vaso (aunque puede extenderse también a vasos de mediano calibre, de forma semejante a lo que vimos en la panarteritis nodosa, *siempre* hay afectación de pequeño vaso), pero, a diferencia de las dos variantes anteriores (Churg-Strauss y Wegener), no es granulomatosa. Sin embargo, como ellas, afecta frecuentemente al riñón (glomerulonefritis, en el 90% de los casos, idéntica a la observada en la granulomatosis de Wegener) y al pulmón (es la causa más frecuente de síndrome neumorrenal). También tiene en común con las vasculitis granulomatosas la alta frecuencia de ANCA (p-ANCA): en el 80% de los casos. Es frecuente la presencia de síndrome constitucional (79%), el dolor articular, las manifestaciones gastrointestinales (50%) y, menos frecuentemente, del sistema nervioso periférico (20%). La tendencia a la recaída, como en las formas granulomatosas, es también grande (25% al 36%).

En cuanto al tratamiento, se aplican en general las mismas pautas que hemos comentado en el apartado acerca de la poliarteritis nodosa, con la consideración especial de que la vigilancia de estos pacientes tiene que ser muy estrecha, debido a la frecuente aparición de recaídas y por la posibilidad de desarrollo de un síndrome neumorrenal, que reviste, como hemos dicho, una especial gravedad y debe ser atacado con intensidad y prontitud (incluso antes de que la biopsia nos confirme el diagnóstico).

5.3. Vasculitis con afectación predominante de vasos pequeños

En ellas, la inflamación se localiza preferentemente en los *capilares* y, sobre todo, en las *vénulas*. El aspecto más característico de este grupo de vasculitis es la *púrpura palpable*¹¹ (figura 5). Describiremos las variantes más características.

11. Con la palabra *purpura* los romanos denominaban a determinados moluscos (*Murex*), emparentados con nuestras *cañaíllas*, de los que se extraía un tinte carísimo, de color

Figura 5. Púrpura palpable

- A. En un caso de vasculitis cutánea simple
B. En un niño con síndrome de Schönlein-Henoch



La poliangeítis microscópica podría incluirse perfectamente en este apartado, pero tiene unas características propias (clínicas, inmunológicas) que la hacen semejante a las vasculitis de mediano (y pequeño) tamaño, por lo que la hemos cambiado de lugar. No importa: no existe ninguna clasificación de las vasculitis (y ya hay unas cuantas) que sea perfecta.

- *Vasculitis cutánea leucocitoclástica*. Típicamente limitada a *los vasos pequeños de la piel* y, por tanto, la más benigna y, además, la más frecuente. Se relaciona fundamentalmente con diferentes fármacos o con infecciones. Por regla general, las lesiones aparecen de forma más o menos simultánea tras la exposición al agente que las desencadena: son las manchitas rojo-violáceas que predominan en las piernas y que aparecen en algunas personas días después de haber empezado a tomar determinado medicamento (completamente dis-

cercano al morado y que servía exclusivamente para teñir los ropajes de reyes y emperadores: la púrpura. En Medicina, denominamos púrpuras a las manchas violáceas que aparecen en la piel por rotura de los capilares, que dejan escapar sangre. En las vasculitis que nos ocupan, los capilares lesionados se rompen, pero, además, están inflamados, por lo que las lesiones purpúricas hacen un pequeño resalte que se aprecia al tocarlas, incluso a ciegas: *púrpura palpable*.

tintas de los habones de urticaria que aparecen en casos de alergia). Suelen ser autolimitadas (se quitan solas) o desaparecen cuando conseguimos identificar y eliminar la causa que las provoca (cosa que no siempre se logra). Observadas al microscopio, las lesiones tienen una característica especial: los pequeños vasos inflamados están rodeados de un infiltrado de leucocitos *polimorfonucleares* (neutrófilos: ya sabemos, especializados en fagocitosis). De muchos de estos leucocitos, destruidos, no queda más que un reguero de fragmentos del núcleo (*polvo nuclear*). Este fenómeno se denomina *leucocitoclasia*¹². La verdadera trascendencia de esta vasculitis es su posible confusión con otros procesos que también afectan a pequeños vasos (algunos casos de las vasculitis que hemos mencionado previamente, u otras enfermedades sistémicas, como lupus eritematoso, dermatomiositis o artritis reumatoide). Por tanto, realizar una buena historia clínica es, en estos casos, fundamental. En ausencia de otros síntomas, la valoración de estos pacientes con *vasculitis cutánea simple* sólo requiere estudios complementarios básicos y observación, si son persistentes.

- *Síndrome de Schonlein Henoch*. Es una vasculitis sistémica de vaso pequeño, pero que, a diferencia de la variante anterior, suele afectar a otros órganos distintos de la piel (tubo digestivo, articulaciones y riñón) y está relacionada con el depósito de *inmunocomplejos* (cuyas inmunoglobulinas son característicamente de clase A). Tiene un curso habitualmente agudo y autolimitado y afecta, en el 90% de los casos, a niños, preferentemente varones (dos veces más que a niñas), con una edad media de 6 años. La incidencia en nuestro medio es de alrededor de 10 por cada 100.000 niños menores de 14 años. Suele aparecer después de una infección de garganta. Se caracteriza por la presencia de *púrpura palpable* (figura 5.B), que está presente en el 100% de los casos, *dolor abdominal* y *articular* y presencia de *hematíes* en el *sedimento urinario* (estos últimos, con menor frecuencia). Los pacientes pueden tener fiebre y alteración del estado general. En los adultos es mucho menos frecuente, pero en ellos es más común la afección renal y la tendencia a la recidiva. En general, el tratamiento se reduce a reposo y antiinflamatorios. El tratamiento con glucocorticoides o con inmunosupresores se reserva para los casos graves.

12. Del griego *λευκός* = "blanco", *κύτος* = "célula" y *κλάστης* = "romper": ruptura de células blancas (leucocitos).

- *Crioglobulinemia mixta "esencial"*. Se trata de una vasculitis de pequeño vaso, como todas las de esta sección (típicamente, una vasculitis leucocitoclástica), que se caracteriza por la presencia de una determinada clase de anticuerpos, las *crioglobulinas*, que pueden detectarse tanto en la sangre de los pacientes, como depositadas en las paredes de los vasos afectados, constituyendo inmunocomplejos. Las crioglobulinas (de *κρύος* = "frío") se llaman así por su capacidad de precipitar (coagular) a baja temperatura¹³. Lo de "esencial" (sin causa conocida, equivalente a *idiopático*) lo ponemos entre comillas porque, actualmente, sabemos que la mayoría (80-95%) de los casos de vasculitis asociada a crioglobulinemia se relacionan con *infección por el virus C de la hepatitis*. No quiere decir que esto ocurra en todos los casos de hepatitis por este virus. Se calcula que sólo la mitad, aproximadamente, de pacientes con hepatitis por virus C tienen crioglobulinas circulantes y que sólo en el 5% se desarrollará una vasculitis. ¿A qué se deben todas estas incongruencias? Ciertamente, no tenemos aún una respuesta definitiva; aunque algo hemos ganado. Hasta hace poco, disimulábamos nuestra ignorancia con el término "esencial". Ahora, ya sabemos que hay un agente desencadenante (un virus) y una respuesta autoinmune (las crioglobulinas), pero... todo ello no es suficiente para provocar la enfermedad. En los capítulos anteriores, hemos repetido en varias ocasiones que las enfermedades autoinmunes consisten en una *respuesta inflamatoria*, dependiente de mecanismos autoinmunes, que está desencadenada por un *agente externo* (infeccioso o de otro tipo) sobre un *terreno genéticamente predispuesto*. De este último aspecto, de la *variabilidad genética* (no hay dos personas con genes iguales), se piensa que depende, en último extremo, que se desarrolle o no la enfermedad.

13. Las crioglobulinas son proteínas circulantes, incluidas dentro del grupo de las gammaglobulinas, que tienen la peculiaridad de precipitar (coagular) en presencia de frío y de redisolverse al subir de nuevo la temperatura. Pueden ser de clase IgG o IgM. Se describen tres variantes: el tipo I, monoclonal (es decir, todas las crioproteínas son idénticas, producidas por un único *clon* de linfocitos), que se asocia a enfermedades de la sangre (mieloma y otras); el tipo II, mixto (contiene tanto moléculas policlonales de clase IgG como monoclonales de clase IgM), que es el que aparece en la vasculitis asociada a crioglobulinemia, de las que nos estamos ocupando; por último, el tipo III, también mixto, en el que ambas crioglobulinas, IgG e IgM, son policlonales, que se asocia a diferentes procesos autoinmunes y enfermedades hematológicas malignas.

Las manifestaciones clínicas más comunes son las *cutáneas* (púrpura palpable), *articulares*, *neurológicas* (polineuritis) y *renales* (glomerulonefritis, en un 30% de los pacientes).

Para el tratamiento es imprescindible evitar la exposición al frío y los cambios bruscos de temperatura (ya que pueden desencadenar episodios agudos de púrpura e, incluso, lesiones cutáneas ulceradas). El empleo de los mismos agentes utilizados en el tratamiento de la hepatitis por virus C (*interferón* y *ribavirina*) es muy útil en la mayoría de los paciente en los que se demuestre infección por dicho virus. En casos resistentes, se han empleado *glucocorticoides* (en general, poco eficaces aquí), *inmunosupresores* o *plasmaféresis*. Recientemente, se han conseguido muy buenos resultados con el empleo de *rituximab* en casos resistentes a tratamiento antiviral.

5.4. Miscelánea

Mencionaremos muy brevemente algunas otras formas de vasculitis que, al no ser claramente incluibles en las categorías anteriores, suelen considerarse como un grupo aparte.

- *Enfermedad de Buerger*. Es poco frecuente y afecta exclusivamente a fumadores, predominantemente varones. Los vasos lesionados son arterias de mediano y de pequeño calibre y venas en las extremidades. El síntoma fundamental es la *claudicación intermitente* de los miembros inferiores¹⁴ y, con menor frecuencia, de los superiores. La obstrucción puede ser completa (se forman trombos) y llegar a la aparición de *gangrena*, que suele comenzar por los tramos más distales (los dedos). También es característica la presencia de *tromboflebitis* y de *fenómeno de Raynaud*. No hay síntomas generales. El tratamiento consiste, principalmente, en *dejar de fumar* (es indispensable). En presencia de síntomas agudos, se utilizan fármacos vasodilatadores (véase el

14. La *claudicación* consiste en la aparición de dolor intensísimo en las piernas, que obliga al paciente a detenerse a poco de iniciar la marcha (*se paran delante de cada escalon*). La obstrucción de los vasos permite que llegue a los músculos una cantidad de sangre suficiente para mantener la oxigenación en reposo, pero no en ejercicio. Es algo parecido a lo que ocurre en el corazón en los episodios de angina de esfuerzo.

capítulo sobre la esclerodermia y el tratamiento del fenómeno de Raynaud). En casos graves, es necesario recurrir a la cirugía.

- *Síndrome de Cogan*. Es todavía más raro. Se caracteriza por manifestaciones oculares (*queratitis* = "inflamación de la córnea") y *audio-vestibulares* (*pérdida de audición y vértigo*) con afectación sistémica. Esta última no es constante y puede expresarse con síntomas que imitan a la enfermedad de Takayasu (cuando se afectan grandes vasos) o a la panarteritis nodosa (cuando se afectan vasos de mediano calibre). Existen formas atípicas, donde las manifestaciones oculares van más allá de la córnea (*epiescleritis, retinitis, neuritis óptica, edema de papila...*)¹⁵. El tratamiento adecuado consiste en glucocorticoides con o sin inmunosupresores, según la gravedad del caso.
- *Enfermedad de Kawasaki*. Es una vasculitis aguda que se caracteriza por la presencia de fiebre muy alta, lesiones en las mucosas (enrojecimiento de los labios y aspecto de fresa de la lengua), conjuntivitis, artritis, erupción cutánea, edema doloroso y rojizo de manos y pies y adenopatías (aumento de tamaño de los ganglios linfáticos). Aunque éstos son los síntomas y signos típicos, en realidad, pueden aparecer manifestaciones relacionadas con cualquier órgano. Afecta preferentemente a niños menores de 5 años (80%). En Japón, tiene una incidencia de 112 por 100.000 niños menores de 5 años; en EE.UU., de 6 por 100.000; y en España, aunque no hay datos seguros, tendría una incidencia aún menor. Se piensa que puede ser desencadenada por un agente infeccioso que pone en marcha una inflamación en vasos de mediano calibre, entre ellos, las arterias coronarias, lo que puede dar lugar al desarrollo de *aneurismas* (dilataciones por destrucción de la capa media), que, en ocasiones, pueden ser gigantes (mayores de 8 mm); esto supone un elevado riesgo de *infarto de miocardio* (favorecido, además, por un aumento considerable del número de *plaquetas* en estos niños). El diagnóstico precoz es fundamental, porque la administración de *gammaglobulinas*, a grandes dosis y por vía intravenosa, junto con *aspirina* (como antiinflamatorio y como antiagregante de las plaquetas), antes del décimo día de evolución, disminuye notablemente el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares. El empleo de glucocorticoides no

15. Términos definidos en el capítulo dedicado a la uveítis.

se aconseja, dado que parece que incrementan el riesgo de aneurismas y de trombosis coronaria. Debe considerarse su utilización en pacientes con miocarditis grave o en caso de recaídas, aunque estas últimas, una vez resuelto el primer episodio agudo, es raro que se presenten.

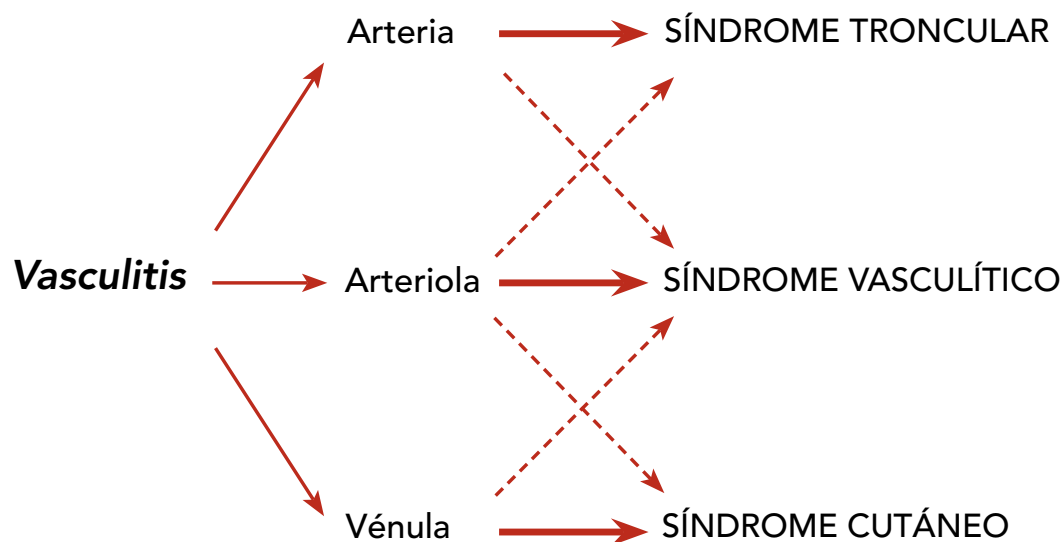
- *Enfermedad de Behçet*. Nos dedicaremos a ella en el capítulo sobre la uveítis, ya que las manifestaciones oculares constituyen el rasgo más importante de este tipo de vasculitis.

6. UNA VISIÓN GENERAL ACERCA DEL TRATAMIENTO

Aunque hemos comentado aspectos del tratamiento en diferentes tipos de vasculitis, es conveniente que hagamos un repaso global a vista de pájaro. Antes de iniciar el tratamiento, hay que estar seguros de que el paciente tiene, efectivamente, una vasculitis sistémica (recordemos: cuadro clínico compatible y biopsia de órgano afectado, siempre que sea posible). En segundo lugar, establecer el diagnóstico concreto de la entidad o, al menos, a qué grupo de vasculitis pertenece (vaso grande, mediano o pequeño), teniendo en cuenta que los límites entre las distintas categorías no siempre son claros (figura 6). En tercer lugar, determinar si hay o no repercusión sobre órganos vitales (riñón, pulmón, sistema nervioso...). Por último, distinguir si existe o no tendencia a la recidiva (circunstancia que varía dependiendo de los tipos de vasculitis).

- Si se trata de una vasculitis de pequeño vaso limitada a la piel, sólo tendremos que buscar el agente desencadenante (generalmente, fármacos o infecciones) y tratar de eliminarlo (suspendiendo el fármaco o tratando la infección). Habitualmente, se emplean antiinflamatorios para mitigar los síntomas. Pero, ¡atención a otras vasculitis con las que podemos confundirnos!
- En las vasculitis de vaso pequeño predominante, generalmente asociadas a ANCA, con repercusión visceral, además de conseguir el control de la actividad inflamatoria (remisión), hay que intentar evitar la recidiva.
- En las vasculitis en las que predomina la afección de vaso grande y mediano (a excepción de la enfermedad de Takayasu), a pesar de que puede existir

Figura 6. Correlación anátomo-clínica



Cada tipo de vasculitis (atendiendo al tamaño del vaso afectado) tiene sus síntomas característicos (tronculares, cutáneos o síndrome vasculítico), pero es frecuente el entrecruzamiento de dichos síntomas y la aparición de algunos que son mas propios de otra clase de vasculitis.

repercusión general y visceral grave, no hay tendencia a la recidiva. El objetivo del tratamiento será, exclusivamente, controlar la inflamación.

- El tratamiento de las formas graves (con compromiso de órganos vitales) consiste en una inmunosupresión, similar a la que se utiliza en el resto de enfermedades sistémicas. Además de los *glucocorticoides* (inicialmente en bolos, si la gravedad lo requiere), el fármaco de primera línea es la *ciclofosfamida*, que se utiliza de forma similar al tratamiento de los brotes graves de actividad del lupus eritematoso (véase el capítulo correspondiente). En caso de que no se obtenga respuesta o que ésta sea incompleta, se sustituirá o se combinará con otros fármacos: *micofenolato*, *azatioprina*, *metotrexato*... Algunos pacientes especialmente resistentes responden a tratamientos biológicos (*anti-TNF* o *rituximab*). En cualquier caso, y sobre todo, en las formas graves y con tendencia a las recidivas, estos pacientes deben ser tratados y controlados en unidades específicas con experiencia en el manejo de las vasculitis y en la utilización (a veces, muy compleja) de este tipo de fármacos.

7. A LA HORA DE LA VERDAD, ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO?

Es fundamental aclarar que las cosas han cambiado mucho desde la descripción inicial de la enfermedad. Carl Seufard (el sastre de 27 años que murió unos meses después del inicio de los síntomas de la panarteritis nodosa que describieron Kussmaul y Maier por primera vez), si hubiera sido diagnosticado ahora, se habría tratado con glucocorticoides y ciclofosfamida y habría vuelto a su taller después de una baja laboral más o menos larga (1-2 años). La supervivencia de los pacientes con vasculitis, como en el resto de enfermedades sistémicas, ha mejorado radicalmente. Tanto la arteritis de células gigantes como la poliarteritis nodosa (hablando de las entidades más frecuentes) se curan con tratamiento adecuado (aunque puede haber complicaciones relacionadas con la inmunosupresión) y tienen muy buen pronóstico. En el grupo de vasculitis de pequeño-mediano vaso relacionadas con ANCA, aunque en la mayoría de los casos se consigue la remisión, hay un alto porcentaje de recidivas (50% en cinco años); pero estas recidivas también son susceptibles de retratamiento y nuevas remisiones, aunque en algunos casos puedan quedar secuelas.

Capítulo octavo

Uveítis

the 1990s, the number of people who have been employed in the public sector has increased in all countries.

There are a number of reasons for the increase in public sector employment. One of the reasons is the increasing demand for public services. As the population ages, there is a need for more social security and health care services. Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers. A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

Another reason is the increasing demand for education. As the population grows, there is a need for more schools and teachers.

A third reason is the increasing demand for infrastructure services. As the economy grows, there is a need for more roads, bridges, and public utilities.

There are also a number of reasons for the increase in public sector employment in the 1990s. One of the reasons is the increasing demand for public services.

1. INTRODUCCIÓN

La *uveítis* es una inflamación de determinadas zonas del interior del ojo (que luego describiremos con más detalle). ¿Por qué en un libro acerca de enfermedades sistémicas (esto es, generalizadas) incluimos otras aparentemente tan localizadas (del ojo; más aún, de una parte del ojo)? Porque, aunque muchos de los casos de uveítis son de origen infeccioso, los restantes son de *causa desconocida* y de naturaleza *autoinmune* (volvamos a repasar, si es necesario, el capítulo primero del libro). Precisamente, en este último grupo, se incluyen:

- a) Uveítis aisladas (esto es, sin ninguna manifestación *fuera del ojo*), que se denominan *uveítis primarias*.
- b) Uveítis que son simplemente una manifestación más de una *enfermedad autoinmune sistémica*, lo que llamaremos *uveítis secundarias a...* (y aquí vendría el *apellido*).

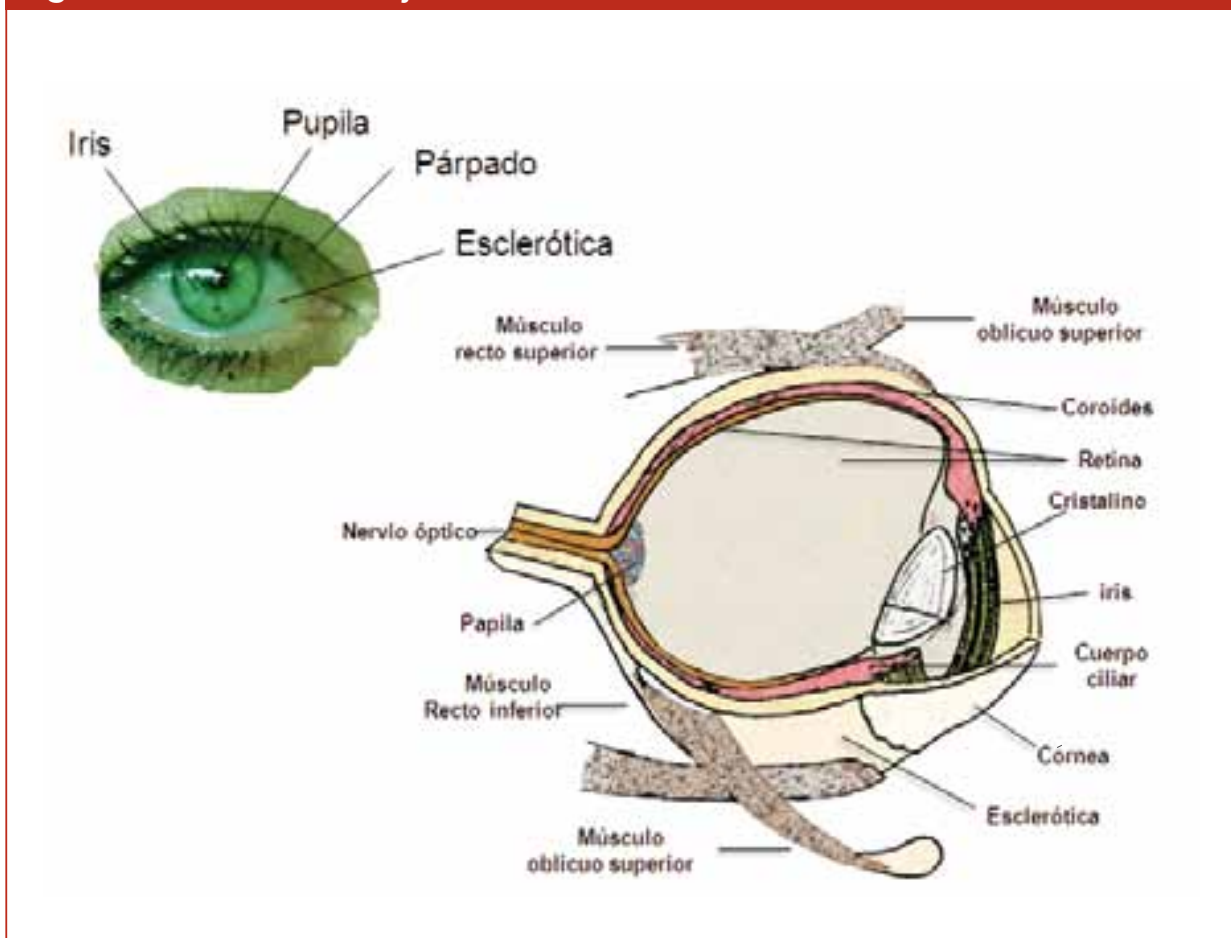
Entonces, nos dirán: “¿por qué no se limitan ustedes a hablarnos de los pacientes con uveítis sistémicas y no nos lían con todo lo demás?”. Pues porque, cuando se inicia un episodio de uveítis, casi nunca está claro (aunque, algunas veces, sí) si se trata de una uveítis infecciosa o autoinmune, ni si es primaria o secundaria. Los pacientes no llevan una etiqueta donde está escrito el diagnóstico y es necesaria una colaboración muy estrecha entre el oftalmólogo y nosotros, los internistas, para llegar a un diagnóstico lo más certero y rápido posible. Más preguntas: “¿por qué *certero*?”. Si ha tenido la paciencia de leer este libro hasta aquí, ya tiene usted la respuesta: para establecer el tratamiento adecuado, que, como ya sabemos, es completamente diferente para un proceso infeccioso y para un proceso autoinmune. Y... “¿por qué *rápido*?”. Porque está en juego uno de los dones más preciados que tenemos: *la vista*. Tanto es así, que, en muchas ocasiones, como veremos, es necesario instaurar el tratamiento urgentemente, incluso, con una idea muy general y aún incompleta de cuál es el origen de la uveítis, antes de que se produzcan lesiones irreparables.

Para poder entender con claridad *el mundo de las uveítis*, es imprescindible describir, antes que nada, los elementos fundamentales de la anatomía del ojo.

2. RECUERDO ANATÓMICO DEL OJO (figura 1)

El ojo es el órgano de la visión y tiene como objetivo captar, enfocar y procesar la luz para convertirla en imágenes precisas. Para ello, y a pesar de su pequeñez, comprende múltiples estructuras de una gran complejidad, que tienen como objetivo sostener y proteger los elementos encargados de esta función y encauzar los impulsos luminosos hacia los *fotorreceptores* (células especialmente dotadas para ello) que están en la *retina* (que no es más que una estructura especializada del sistema nervioso) y que convierten la luz (energía electromagnética) en impulsos nerviosos. Éstos, conducidos por los nervios ópticos, llegan a la corteza cerebral y se convierten en imágenes. Algo parecido a un tomavistas: el diafragma actúa adaptándose a la mayor o menor luminosidad; las lentes enfocan y encauzan la luz; la tarjeta recoge directamente esta información; y las conexiones la envían a la pantalla posterior para transformarlas en imágenes.

Figura 1. Anatomía del ojo



2.1. Capa externa (o túnica fibrosa)

Está constituida en su porción posterior (5/6 partes de la superficie) por la *esclerótica* (o *esclera*), que es blanca (lo blanco que vemos de los ojos), tiene función de sostén y es donde se insertan los músculos que mueven el globo ocular. La porción anterior (1/6 parte de la túnica fibrosa) es la *córnea*, que es transparente. La porción anterior de la esclerótica (la parte visible del globo ocular) está cubierta por la *conjuntiva*, una membrana delgada y transparente que recubre también la superficie interna de los párpados.

2.2. Úvea (o túnica vascular)

Está constituida por la *coroides* (pegada a la esclera), una membrana con muchos vasos sanguíneos y muy pigmentada (rica en melanina: el mismo pigmento que tiñe la piel). El *iris* y el *cuerpo ciliar* constituyen la prolongación anterior de la coroides y están íntimamente relacionados. Estos dos elementos dividen el ojo en dos partes: *cámara* (o *polo*) *anterior* y *posterior*. El iris es un *diafragma* musculovascular (equivalente al diafragma de nuestro tomavistas). Está coloreado de forma muy variable y a ello nos referimos al decir que alguien *tiene los ojos verdes, o azules, o negros...* El iris tiene una abertura central denominada *pupila*, que, a simple vista, aparece siempre de color negro¹, más o menos grande, según se contraiga o relaje el iris en respuesta a la intensidad de la luz (si iluminamos con una linterna el ojo de otra persona, veremos cómo la pupila se reduce rápidamente). Muy unido al iris y por detrás de él, está el cuerpo ciliar; en él se inserta un disco transparente, el *crystalino*; la contracción del cuerpo ciliar modifica la curvatura del cristalino (el cristalino actúa como una lente; la lente del tomavistas), lo que permite enfocar la visión. El cuerpo ciliar es especialmente rico en vasos sanguíneos, donde se produce un líquido transparente que llena la cámara anterior: el *humor acuoso*.

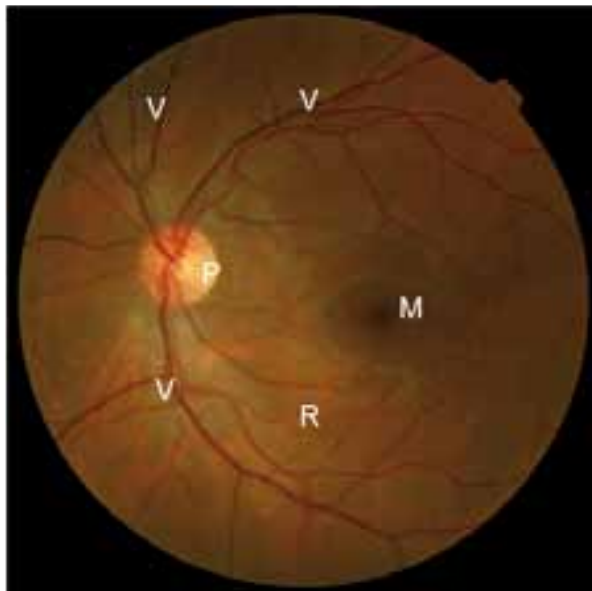
1. "¿Qué es poesía?, dices mientras clavas/ en mi pupila tu *pupila azul*." ¿Lo recuerda? Gustavo Adolfo Bécquer era un gran poeta, pero confundía la pupila (que siempre se ve negra) con el iris.

2.3. Retina

Constituye una capa delgada que está en íntimo contacto con la zona interna de la úvea, en el polo posterior (recordemos, por detrás del cristalino). Sería la tarjeta digital de nuestra cámara-tomavistas. En ella están los *fotorreceptores*, que captan la luz y la transforman en impulsos nerviosos que son enviados, a través del nervio óptico, al cerebro. Entre el cristalino y la retina, rellenoando toda la cavidad, está el vítreo. Es un gel transparente que constituye el 80% del peso del ojo y está integrado, principalmente, por fibras (colágeno y ácido hialurónico) y agua. La *mácula* es la zona central de la retina, donde hay una mayor concentración de *fotorreceptores*, y que es crucial para la visión. El *nervio óptico* está integrado por las numerosas fibras nerviosas que son las prolongaciones de los *fotorreceptores*. Sale del globo ocular, acompañado por los vasos sanguíneos de la retina (venas y arterias), a través del *disco óptico* o *papila* (no confundir con la *pupila*).

Todas estas estructuras pueden observarse con una gran nitidez, mediante instrumentos adecuados (el *oftalmoscopio* o la *lámpara de hendidura*). Son sistemas de lentes de aumento, junto a una fuente de iluminación, que nos permiten ver el *fondo de ojo* asomándonos a través de la pupila, previamente dilatada con unas gotas (*midriático*) que *paralizan* temporalmente el iris (cuando hacemos una foto con *flash* se ven los ojos rojos; esto se debe a que el chorro de luz penetra a través de la pupila, *pillada desprevenida*, e ilumina el interior). El fondo del ojo (ya sea sano o lesionado) es uno de los espectáculos más impresionantemente bellos de la naturaleza. Lo más probable es que no tenga usted un oftalmoscopio (además, la gente no se dejaría incordiar así, por las buenas), pero todo tiene remedio: entre en Internet y, desde *Google*, en la pestaña "Imágenes", busque "Fondo de ojo"; se va a asombrar (figura 2).

Ahora podemos definir, con más precisión, lo que entendemos por uveítis. Aunque, siendo estrictos, deberíamos utilizar el término uveítis *sólo* cuando se afecta la úvea, sin embargo, aplicamos este nombre a la inflamación de *cualquier estructura* del ojo situada por dentro de la lámina corneoescleral (el conjunto de la esclerótica y la córnea). Esto es: el iris, el cuerpo ciliar, la coroides, el vítreo, la retina, el nervio óptico y los vasos (coroideos y retinianos).

Figura 2. Imagen de un fondo de ojo normal (lo que se ve con el oftalmoscopio)

- P: papila
- V: vasos sanguíneos
(la venas de color rojo más intenso que las arterias)
- R: retina
- M: mácula

3. RECUERDO HISTÓRICO

La primera referencia de inflamación en el interior del ojo es de un oftalmólogo vienes, Johann Adam Schmidt (1759-1809), con el nombre de *iritis*. Pocos años más tarde, tanto August Bérard como François-Louis Taignot comienzan a utilizar el término *ciclitis* para definir la inflamación del cuerpo ciliar. A lo largo del siglo XIX, varios oftalmólogos europeos describieron los síntomas de la uveítis. En 1840, William Mackenzie, en un tratado sobre las enfermedades del ojo, hace la primera descripción detallada de la *oftalmía simpática* (del griego *συμπάθεια* = "padecer" o "sufrir juntos"): algún tiempo después de que se produzca una inflamación (por traumatismo o por cirugía) en un ojo, se desarrolla una inflamación *en el otro ojo*. Con el tiempo, fueron cambiando las opiniones acerca de las causas de la uveítis. A partir de la última década del siglo XIX y buena parte del XX, se pensaba que lo que la provocaba eran toxinas procedentes del intestino o de infecciones por bacterias. Por aquel entonces, parece que las principales causas de uveítis fueron (o se suponía que fueron) la tuberculosis y la sífilis. En 1830, otra vez Mackenzie enumeraba, como principales causas de uveítis, la sífilis, la gonorrea, la tuberculosis y las *enfermedades reumatológicas* (lo que nosotros llamamos, ahora, enfermedades sistémicas). Ya en aquellos tempranos

años, se sospechó el posible papel de la *hipersensibilidad* (causa autoinmune). Concretamente, Elschnig, en 1910, pensó que la *oftalmía simpática* estaba provocada por una respuesta inflamatoria contra *autoantígenos* liberados con los pigmentos de la *úvea* (mecanismo que ya comentamos en el primer capítulo). Desde la segunda mitad del siglo pasado, en los estudios que analizaban series amplias de pacientes con uveítis, se comprobó que, en una gran proporción de casos, era imposible encontrar la causa de la inflamación (lo que se llamaron *uveítis primarias*). A partir de 1980, Nussenblatt y otros autores realizan estudios de uveítis en experimentación animal (mediante la inyección en el interior del ojo de diversos antígenos procedentes de distintas estructuras intraoculares; entre ellos, de los *fotorreceptores* de la retina [denominado *Ag-S*] o de derivados de los *pigmentos* de la *úvea*), con lo que se adelantó enormemente en el conocimiento de los mecanismos que la provocan.

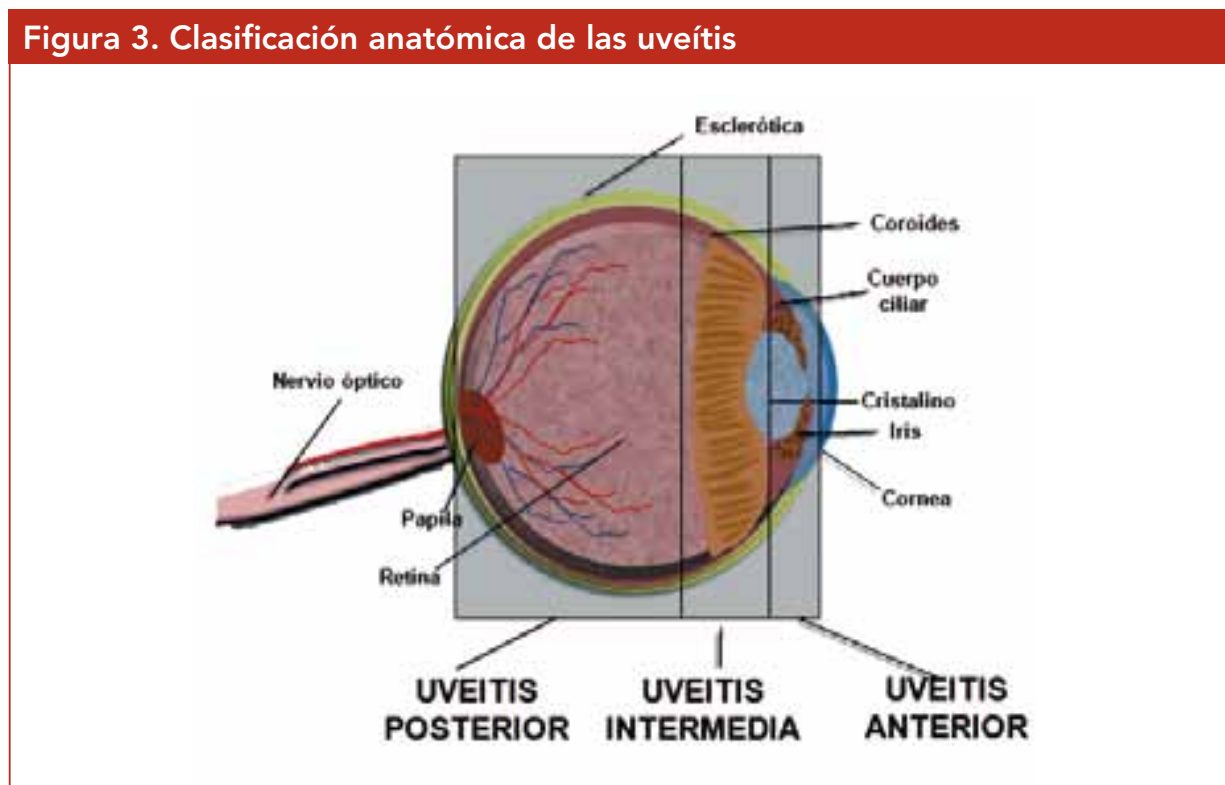
4. CLASIFICACIÓN DE LAS UVEÍTIS

La clasificación de las uveítis es de gran interés. Los datos de la exploración que realiza el oftalmólogo, la forma de evolucionar la enfermedad y las características del paciente (edad, sexo, procedencia geográfica, síntomas acompañantes) permiten establecer grupos con determinadas causas más probables, completar su estudio mediante pruebas concretas (análisis, radiografías, etc.) y orientar el tratamiento (muy diferente de un caso a otro). Por tanto y de acuerdo con lo que acabamos de exponer, existen distintas formas de clasificarlas:

4.1. Clasificación anatómica (figura 3)

- a) *Uveítis anterior (UA)*. Es el grupo más frecuente (60%). Afecta al *iris* y al *cuerpo ciliar* (hablamos, por tanto, de *iritis*, de *ciclitis* o de *iridociclitis*).
- b) *Uveítis posterior (UP)*. Pueden afectarse, en diferentes combinaciones, la *coroides*, la *retina*, los *vasos* o la porción posterior del *vítreo* (*coroiditis*, *coriorretinitis*, *retinocoroiditis*, *vitritis* y *vasculitis retiniana*) y constituyen el 15% de las uveítis.
- c) *Uveítis intermedia (UI)*. Afección inflamatoria de la porción posterior del *cuerpo ciliar* y de la porción anterior, muy cercana a éste, de la *retina* (*retina periférica*) con *vitritis* (4-15% del total de las uveítis).

Figura 3. Clasificación anatómica de las uveítis



d) *Panuveítis*. Se habla de panuveítis (PU) cuando se afectan *las tres partes* de la úvea (20% del total).

4.2. Clasificación según las características clínicas

- a) Por la *forma de presentación*. Comienzo *agudo* o comienzo *insidioso* (poco llamativo).
- b) Por la *duración*. *Limitadas* (menos de 3 meses) y *persistentes* (más 3 meses).
- c) Por la *evolución*. *Agudas* (inicio brusco y corta duración), *recidivantes* (episodios repetidos separados por períodos de inactividad, sin tratamiento, superior a 3 meses) o *persistentes* o *crónicas* (actividad mantenida o recaída en menos de 3 meses tras interrumpir el tratamiento).

4.3. Clasificación etiológica (una vez descartadas las causas infecciosas)

- a) *Primarias* (35-45%). no se encuentra ninguna causa o enfermedad asociada.

- b) *Asociadas a enfermedades sistémicas (25-45%).*
- c) *Síndromes oculares específicos (20-25%).* Entidades que presentan unas alteraciones tan características en la exploración, que los oftalmólogos las diagnostican, o al menos las sospechan, valga la redundancia, *de un vistazo* (aunque, posteriormente, requieran exploraciones específicas para confirmar el diagnóstico). Son de causa desconocida y sólo en algunas se necesita tratamiento inmunosupresor.

5. FRECUENCIA, EDAD, SEXO

La uveítis no es una entidad frecuente (15 a 17 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes), pero es una causa importante de ceguera (llegaba a producirse hasta en un 10% o 15% de los nuevos casos). Hoy en día, por el contrario, la ceguera es evitable, en la mayoría de los pacientes, con un tratamiento precoz y adecuado. La frecuencia de ciertos tipos de uveítis varía según las diferentes regiones del mundo, debido a factores infecciosos (en zonas del tercer mundo, las infecciones siguen siendo la causa más frecuente), alimentarios (frecuencia de *toxoplasmosis ocular* por consumo de carne de cerdo mal cocida) y genéticos (asociación de moléculas HLA con algunos tipos de uveítis en determinadas etnias). La uveítis es muy poco común en la infancia (5-10%), aunque algún tipo especial (como la asociada a la *artritis reumatoide juvenil*) predomina en niños. En la mayoría de los pacientes, aparecen los primeros síntomas entre los 20 y los 50 años de edad. La frecuencia vuelve a descender a partir de la sexta década de la vida. En la distribución por sexos, encontramos algunas asimetrías para algunas formas concretas: en la *mujer* es más frecuente la *uveítis crónica* asociada a *artritis reumatoide juvenil*; en el *hombre*, la *uveítis anterior aguda* asociada a *espondilitis anquilosante*. Sin embargo, en general, la frecuencia es igual en hombres y en mujeres.

6. ETIOPATOGENIA

Aunque todavía se desconocen muchos aspectos acerca de cómo se desencadenan las uveítis de naturaleza autoinmune, actualmente se sabe que el mecanismo fundamental de la agresión inflamatoria se produce, en el polo posterior, a través agresión por linfocitos T (inmunidad celular). Por el contrario, en el polo

anterior, la inflamación depende más bien de la presencia de inmunocomplejos (inmunidad humoral). Este hecho tiene especial trascendencia para la elección del tratamiento inmunosupresor, ya que los medicamentos actúan con diferente eficacia sobre uno u otro de estos mecanismos. Una vez más, recomendamos la consulta del primer capítulo.

Hemos mencionado anteriormente la *oftalmía simpática*: el desarrollo de una uveítis bilateral tras la agresión, traumática o quirúrgica, de uno de los ojos. Durante el desarrollo embrionario y en la vida adulta, determinadas estructuras intraoculares se han mantenido *ocultas* al sistema inmune. Tras la lesión en uno de los ojos, se liberan fragmentos que se convierten en antígenos, que el sistema inmune reconoce como *no propios*, y se desencadena la producción de anticuerpos que *también* agreden al *ojo adelfo* (el *otro ojo*, del griego *αδελφος* = "hermano"). En el resto de las uveítis, los mecanismos no están tan claros, pero se supone que son semejantes.

En el primer capítulo se mencionó el *sistema HLA* (sistema mayor de histocompatibilidad) como elemento fundamental en el fenómeno de rechazo y tolerancia inmunológica. Estas moléculas están en la superficie de las células, son muy variables de una persona a otra y son fundamentales para el reconocimiento del antígeno. Ya se ha dicho que cada sujeto tiene un determinado grupo de moléculas que es específico (*carnet de identidad*) para él. Se sabe que hay enfermedades que, de alguna manera, están relacionadas con ciertas moléculas HLA; dicho de otra forma, los sujetos que tienen determinadas moléculas HLA tienen *más probabilidades* de padecer algunas de ellas. Las enfermedades sistémicas que con más frecuencia se relacionan con uveítis son las *espondiloartropatías* (de *σπόνδυλος* = "vértebra", en griego). Constituyen un grupo de enfermedades que tienen en común la afección inflamatoria de la columna vertebral (con o sin artritis de grandes articulaciones fuera de la columna, como caderas, tobillos o rodillas) y pueden ir acompañadas de otras manifestaciones no articulares; entre ellas, la uveítis. A este grupo pertenecen, entre otras, la *espondilitis anquilosante*, la enfermedad de *Reiter*, la artritis asociada a la *enfermedad inflamatoria intestinal* y la *artritis psoriásica*. En todas ellas, la frecuencia de la molécula *HLA-B27* es muy alta (50-90%, según la entidad que se trate), mientras que en la población sana es sólo del 8%. La uveítis es muy frecuente dentro de este grupo de enfermedades (en el 30% de los pacientes con *espondilitis anquilosante* y,

con menor frecuencia, en las demás) y siempre se trata de una *uveítis anterior aguda recidivante*. Por otro lado, hay pacientes con uveítis anterior aguda que son HLA-B27 positivos pero que, en su mayoría, *no tienen* ningún rasgo de enfermedad sistémica asociada. En la figura 4 podemos comprobar que HLA-B27, espondilitis y uveítis se pueden asociar entre sí de forma muy variable. Entre los que hemos llamado síndromes oculares específicos, figura una entidad muy rara: la *coriorretinopatía de birdshot* ("perdigonada", en inglés; por el aspecto que ofrece el fondo de ojo en la exploración), en la que prácticamente todos los pacientes tienen la molécula *HLA-B29*. Por último, la *enfermedad de Behçet* (a la que luego nos referiremos) se relaciona con la molécula *HLA-B51*, aunque esta asociación es menos fuerte que las citadas anteriormente.

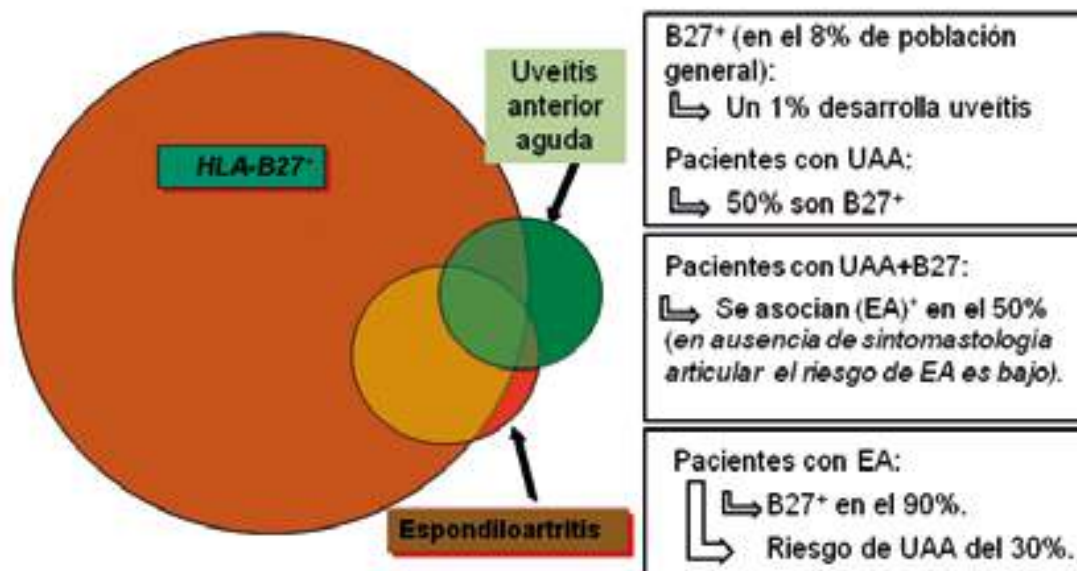
7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE UVEÍTIS

7.1. Uveítis anterior

7.1.1. Uveítis anterior aguda

Es, con mucho, la más frecuente de todas (90% en los servicios de asistencia primaria). Tiene un comienzo brusco, que consiste en dolor, enrojecimiento, fotofobia (la luz empeora los síntomas) y disminución de la visión (generalmente menos intensa que en otras formas). Son unilaterales y, en algunos casos, recidivantes con afectación de uno u otro ojo de forma alternante. Estas uveítis suelen ser muy benignas, se controlan habitualmente con tratamiento tópico (gotas de glucocorticoides) en servicios extrahospitalarios y suelen solucionarse en dos o tres días. Sólo llegarán al hospital las formas resistentes a tratamiento tópico, con curso muy desfavorable (recaídas muy frecuentes o aparición de complicaciones, como cicatrices que pueden afectar al cristalino o a la circulación del humor acuoso) o con síntomas extraoculares acompañantes. La variedad más frecuente es la *idiopática* (es decir, no asociada a ninguna otra enfermedad) y ya hemos mencionado que HLA-B27 está presente en la mitad de los casos. Los pacientes HLA-B27 positivos son, con gran frecuencia, varones jóvenes y son más propensos a sufrir secuelas y recaídas (la positividad de este marcador nos avisa de que hemos de extremar la vigilancia). No vamos a insistir acerca de las relaciones entre *uveítis anterior*, marcador *HLA-B27* y distintas *espondiloartropatías* (figura 4), pero queremos recalcar que, *en ausencia de síntomas*

Figura 4. Relaciones entre HLA-B27, uveítis anterior aguda (UAA) y espondiloartritis (EA)



(*). *Espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica y, también, enf. inflamatoria intestinal.*

típicos de inflamación articular o intestinal, el riesgo de enfermedad extraocular es muy bajo. Por tanto, no está justificado, en estas circunstancias, someter a un paciente con uveítis y HLA-B27+ a exploraciones (radiografías, resonancias, endoscopias...) molestas, costosas, no exentas de riesgos y, en la mayoría de los casos, inútiles. En la enfermedad de Behçet, de la que trataremos algo más adelante, la asociación con HLA se produce no con B27, sino con B51. Un dato muy evocador para el diagnóstico de esta enfermedad es la presencia de una uveítis anterior con *hipopion* (depósito inflamatorio en la cámara anterior, tal como puede verse en la figura 5.A).

7.1.2. Uveítis anterior crónica

Cursa con dolor discreto; el enrojecimiento y la fotofobia son mucho menos evidentes que en la uveítis anterior aguda, mientras que la turbidez visual es mucho mayor. Sin tratamiento, pueden aparecer secuelas graves que amenazan la visión: cicatrices en el iris, opacidad de la córnea (*cataratas*) o edema de retina.

Figura 5.



Uveítis anterior con hipopion (A) y aftas orales (B) en pacientes con enfermedad de Behçet. Decoloración de la piel (vitíligo, C), de las pestañas (poliosis, C) y del cabello (canicie de aparición brusca, D) en pacientes con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

La variedad más grave (y más frecuente en el niño) es la que se asocia a *artritis reumatoide juvenil*². Ésta consiste, en realidad, en un conjunto de enfermedades que afecta a los niños de varias formas (el grupo más frecuente se parece a la artritis reumatoide, otro se parece al lupus y otro a la espondilitis). Dentro del primer grupo, hay una variante que se caracteriza porque, en sus fases de comienzo, se afectan muy pocas articulaciones: la *forma oligoarticular* (un poco lioso, ¿no?). Justamente en esta variante es donde se desarrolla una *uveítis crónica anterior* con mayor frecuencia: en un 20% de los pacientes. Suelen ser niñas, en las que la artritis comienza antes de los 5 años de edad y la uveítis durante los cinco primeros del cuadro articular y con positividad de *anticuerpos*

2. La *artritis reumatoide juvenil*, según la definición de la ACR (en EE.UU.), se caracteriza por inflamación de una o más articulaciones, con una duración superior a seis semanas, en un paciente de 16 años o menos en el que se ha descartado otra causa de la artritis (lupus, vasculitis, dermatomiositis...). A veces, se emplean otras expresiones, como *artritis idiopática juvenil* o *artritis crónica juvenil* (EULAR, en Europa).

antinucleares (ANA). La uveítis es, habitualmente, bilateral, indolente y con muy pocos síntomas, hasta que se desarrollan complicaciones graves o pérdida de visión. La afectación ocular puede aparecer *antes de la articular*³ y no existe una proporción clara entre la intensidad de los síntomas articulares y la gravedad de la inflamación ocular. Sin tratamiento, puede llevar a la ceguera *antes de que los niños o los padres se den cuenta*, pero el pronóstico mejora radicalmente con un diagnóstico y un tratamiento precoz. Por tanto, preventivamente, se recomienda una valoración oftalmológica inicial en el momento del diagnóstico del cuadro articular y, posteriormente, vigilancia estrecha que se escalona en función de la gravedad y la frecuencia de las uveítis en los distintos grupos de artritis reumatoide juvenil. Una entidad que también se relaciona con este tipo de uveítis, aunque poco frecuente, es la *sarcoidosis*.

7.2. Uveítis intermedia

Afecta a la zona que incluye el *cuerpo ciliar*, el *vítreo* y la *parte periférica* (anterior) de la *retina*. La sintomatología inicial es muy inespecífica: visión borrosa, disminución de agudeza visual, *miodesopsias* (moscas volantes) sin dolor ni fotofobia. Presenta un amplio espectro de gravedad, desde formas banales a devastadoras. Es bilateral en el 75% de los casos, con actividad inflamatoria crónica indolente de bajo grado y reagudizaciones frecuentes. La complicación más grave y frecuente es el *edema macular*, que cursa con pérdida visual y puede ser irreversible. En un 16-18% de casos, se asocia a una enfermedad neurológica: la *esclerosis múltiple* (aunque, en nuestra experiencia, la frecuencia de esta asociación es mucho más baja). Inversamente, se describe una frecuencia de uveítis intermedia del 3% al 27% en los pacientes con esclerosis múltiple.

7.3. Uveítis posterior

En este grupo, las opciones diagnósticas son aún mayores y suelen tener una peor evolución en cuanto a recaídas y empeoramiento de la visión. Por regla

3. Un consejo que hemos oído muchas veces a la doctora Rueda, especialista en Oftalmología y gran experta en uveítis, con la que nos relacionamos muy estrechamente: "Niño con ojo rojo y sin legañas... ¡al oculista! Aunque, con legañas, también".

general, el único síntoma es la disminución de agudeza visual o turbidez (a no ser que se trate de una uveítis posterior con implicación de otras porciones del ojo). Lo más corriente es que se trate de una uveítis primaria o idiopática (una vez más: sin asociación aparente con ninguna otra enfermedad). La *toxoplasmosis* es la causa más frecuente de uveítis posterior y está causada por la reacción a un parásito: *toxoplasma gondii*. Se trata, por tanto, de una uveítis de causa infecciosa y no autoinmune. Sin embargo, su diagnóstico es bastante fácil de realizar, ya que en el ojo se aprecian lesiones (*retino-corooiditis*) con una pigmentación oscura muy característica (figura 6) y en la sangre suele ser positiva la determinación de anticuerpos anti-toxoplasma. De las enfermedades sistémicas que se asocian a uveítis posterior, la más conocida es la *enfermedad de Behçet*. Se sospecha por la presencia de una *tríada* característica: *úlceras orales, úlceras genitales y uveítis*⁴ (figura 5, A y B), aunque tiene otras muchas manifestaciones: cutáneas (eritema nudoso, foliculitis), articulares, digestivas, neurológicas y vasculares. La enfermedad es, por tanto, tan variable, que también se emplea, igual que vimos en otras enfermedades sistémicas, un *sistema de criterios* para que los médicos nos pongamos mínimamente de acuerdo en lo que entendemos por enfermedad de Behçet. En realidad, se han empleado varios de estos sistemas, pero, en todos ellos, dominan los elementos de la tríada de Behçet como pilares fundamentales. Para el diagnóstico es muy útil también, como mencionamos anteriormente, la frecuente asociación con HLA-B51.

Existe una enfermedad muy infrecuente en nuestro medio (al igual que la de Behçet, es mucho más común en Japón) que es (tiene un nombre rarísimo) la *enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada* (figura 5, C y D). Consiste en un conjunto de manifestaciones que dependen de una respuesta autoinmune frente a la *melanina*. Ya hemos mencionado que este pigmento se encuentra en la piel y en la úvea; pero también, en las meninges y en el aparato coclear (que está en el oído). Los síntomas fundamentales son, por tanto:

4. Hulusi Behçet, el dermatólogo turco que describió esta enfermedad y la tríada que comentamos, en 1937, consideró que la uveítis era *anterior* y, frecuentemente, presentaba *hipopion*. Hoy sabemos que predomina la forma posterior y la panuveítis. Posiblemente, si hubiera sido oftalmólogo en vez de dermatólogo, se habría *asomado* al fondo del ojo y se habría dado cuenta.

Figura 6. Uveítis toxoplásmica

Foco de coriorretinitis muy pigmentada (flecha). Se observan claramente la papila (zona de entrada del nervio óptico) y los vasos sanguíneos que emergen de ella.

- a) *Uveítis*. Suele cursar de forma muy brusca, es bilateral, tanto anterior como posterior, con una intensa pérdida de visión y un signo muy llamativo: el desprendimiento de retina.
- b) *Meningitis*. Inflamación de las meninges, no infecciosa.
- c) Zonas de *despigmentación* en la piel, en el pelo (canicie) y en las pestañas (poliosis).
- d) Disminución de la *audición* (especialmente, de los sonidos agudos).

La *sarcoidosis* también puede afectar al polo posterior (en realidad, puede afectar cualquier estructura del ojo). Muchas de las enfermedades sistémicas (lupus, vasculitis...) estudiadas en los capítulos anteriores pueden cursar con uveítis posterior. La clave para un diagnóstico correcto, aparte de la valoración por el oftalmólogo de los síntomas y signos de afectación ocular, es la interpretación adecuada de los síntomas y signos extraoculares. Por ello, es tan importante que colaboren con los servicios de Oftalmología internistas con experiencia en el terreno de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

7.4. Episcleritis, escleritis, esclerouveítis

Aunque anatómicamente está fuera de la úvea, la *esclerótica* tiene un íntimo contacto con ella y comparte la susceptibilidad a procesos inflamatorios y la frecuente asociación con enfermedades sistémicas o infecciosas. Su afectación cursa con importantes signos inflamatorios locales, tumefacción de vasos y dolor. Por regla general, la *epiescleritis* (limitada a capas más superficiales de la esclera) es un proceso de poca importancia, puede resolverse por sí solo y no es necesario realizar estudios complementarios. La *escleritis* (afectación extensa de la esclera), por el contrario, puede tener complicaciones oftalmológicas graves (*esclero-uveítis*, *catarata* y *glaucoma*). Puede estar asociada, en un 7% de los casos, a infecciones (como tuberculosis, herpes simple, varicela-zoster, sífilis y lepra), y en un 34-45%, a enfermedades sistémicas. Fundamentalmente, a artritis reumatoide (10-18%) y a enfermedad de Wegener (3,8-8%), pero también a cualquier vasculitis (panarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, arteritis de células gigantes, síndrome de Cogan), a artritis reumatoide juvenil, a lupus, a espondiloartritis, a enfermedad de Behçet, a sarcoidosis... Así mismo, se describe su asociación (en un 2%) a otros procesos no inflamatorios (gota, cáusticos, cuerpos extraños, alergia, acné rosácea o fármacos). Como puede verse, queda un porcentaje importante en el que no encontramos asociación con nada.

8. TRATAMIENTO

Antes de poner tratamiento a un paciente con uveítis, hay que estar seguro de que su causa no es una infección (*primum non nocere* = "lo primero es no perjudicar"), en cuyo caso, el tratamiento es el específico contra el germen que la esté provocando. Por el contrario, en las uveítis de naturaleza inflamatoria autoinmune, el tratamiento consiste en la *inmunosupresión*. Este tratamiento varía, dependiendo, entre otras cosas, de la localización de la uveítis (anterior o posterior), de su gravedad y de su evolución.

- a) La mayoría de los casos de *uveítis anterior*, como ya indicamos, responden favorablemente a tratamiento local con gotas que contienen *glucocorticoides* (para controlar la inflamación), *analgésicos* (para mitigar el dolor) y *midriáticos* (para dilatar la pupila y evitar *sinequias*, cicatrices que la peguen al cristalino). En ocasiones, son necesarios ciclos cortos de glucocorticoides por vía oral.

Los pacientes que no responden a tratamiento local, que tienen numerosas recaídas o que tampoco se controlan adecuadamente con glucocorticoides orales, responden muy bien a tratamiento con *azatioprina*. Por regla general, 50-100 mg al día durante 6 meses. En los casos resistentes a este tratamiento, utilizamos *ácido micofenólico*.

b) En las *uveítis posteriores, intermedias y panuveítis*, casi siempre es necesario emplear tratamiento más agresivo (en realidad, la agresiva es la enfermedad). Tienen tendencia a la recaída y son en sí mismas una amenaza para la visión. Inicialmente, se tratan con corticoides a dosis altas (incluso, en *bolos* intravenosos, si la gravedad lo requiere). Si al disminuir la dosis empeoran los síntomas, hay que introducir otros inmunosupresores que, por regla general, deben mantenerse durante largos periodos. Estos tratamientos deben vigilarse muy estrechamente y utilizarse sólo con la supervisión de centros especializados que tengan experiencia en su manejo. Los fármacos más utilizados son:

- *Ciclosporina A*. Asociada a *azatioprina*, mejoró considerablemente la prevención del rechazo de órganos trasplantados. Algo parecido ocurrió en el terreno de las *uveítis graves*. La *ciclosporina* marcó un antes y un después en su pronóstico, hasta límites anteriormente impensables. Es extremadamente eficaz, porque bloquea la producción de *interleuquina-2 (IL-2)*, citoquina que es necesaria para la actividad de los linfocitos T (recordemos que están especialmente implicados en la inflamación del polo posterior). Existe un fármaco con mecanismo de acción similar (*tacrolimus*), con menor toxicidad, que puede utilizarse si la *ciclosporina* produce efectos adversos. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que continúan siendo resistentes, por lo que la *ciclosporina* o el *tacrolimus* tienen que ser complementados o sustituidos por otros fármacos.
- *Ciclofosfamida*. Sólo se utiliza si no ha habido respuesta o se produce intolerancia al tratamiento convencional y con la misma pauta que en el tratamiento del *lupus* (véase el capítulo 2).
- *Interferón- α* . Se utiliza, fundamentalmente, en el tratamiento de las hepatitis crónicas por virus C de la hepatitis. En algunos casos de *uveítis*, ha sido muy útil añadiéndolo a la *ciclosporina*.

- *Tratamientos biológicos.* Se utilizan si no ha habido respuesta a tratamientos previos. Los de mayor eficacia son los *anti-TNF* (como ya se indicó anteriormente, al hablar de artritis reumatoide, bloquean la acción de TNF, una citoquina inflamatoria), de los que el más utilizado es *adalimumab*. Este fármaco es, además, extremadamente útil en la *uveítis anterior* de los pacientes con artritis reumatoide juvenil. Otro agente de este grupo, con el que hemos obtenido buenos resultados en este tipo de enfermos, es *daclizumab* (que bloquea el receptor de IL-2).

9. UNIDADES MULTIDISCIPLINARIAS DE UVEÍTIS

Con lo que llevamos dicho hasta ahora, queda claro que las uveítis:

- a) Son, en numerosas ocasiones, de origen autoinmune.
- b) Forman parte de una enfermedad sistémica en una alta proporción de casos.
- c) Son potencialmente graves, porque, en muchos casos y sin tratamiento adecuado, amenazan la visión.
- d) Su tratamiento es complejo y, en ocasiones, es necesario utilizar medicación inmunosupresora de difícil manejo.

Esto justifica la necesidad de colaboración entre oftalmólogos y otros especialistas (internistas, reumatólogos, pediatras...) y es la razón por la que, en los últimos años, han surgido unidades específicas de uveítis. El papel del *internista* (en nuestro caso) consiste en la colaboración con el oftalmólogo en el diagnóstico de la patología extraocular (bien asociada [enfermedad sistémica] o independiente [hipertensión arterial, diabetes...]), en la elección compartida del tratamiento (modalidad, estudio de posibles contraindicaciones, adaptación compartida a la respuesta y vigilancia de efectos secundarios o de interacciones medicamentosas). Esta colaboración tiene una especial trascendencia en todas las uveítis que afectan al polo posterior. En cuanto a uveítis anterior, nuestra colaboración suele requerirse para aquellas con recaídas muy frecuentes o curso crónico, tal y como hemos mencionado con anterioridad. Por el contrario, en las uveítis que corresponden a síndromes oftalmológicos específicos, el diag-

nóstico es exclusivamente oftalmológico; la colaboración del internista sólo es necesaria en la elección y seguimiento del tratamiento cuando el oftalmólogo lo cree pertinente.

Para que la colaboración entre ambos sea eficaz, tiene que haber una información recíproca muy fluida. Los datos aportados por el oftalmólogo son cruciales para la correcta orientación diagnóstica: localización (anterior-posterior-intermedia), lateralidad (unilateral-bilateral), curso evolutivo (agudo, crónico), impresión diagnóstica del oftalmólogo, gravedad y necesidad de tratamiento (diferida o inmediata).

La herramienta fundamental del internista es una historia clínica orientada a la patología extraocular más frecuentemente asociada a uveítis. Con ella, nuestra misión entraña, en primer lugar, como expresamos más arriba, una fase de aproximación diagnóstica para determinar si se trata de un proceso infeccioso o autoinmune. Como punto de partida, además de la impresión del oftalmólogo acerca de un posible origen infeccioso (rasgos muy típicos que ellos pueden descubrir en uveítis vírica o toxoplásmica), la presencia de determinadas características generales del paciente son de gran ayuda. Un *estado de inmunodepresión* (por SIDA, por determinados medicamentos, por desnutrición, por septicemia o por otras causas) o de *ruptura de la integridad ocular* (traumatismo o cirugía) va a favor de un *origen infeccioso*. La ausencia de estos rasgos apoya, por el contrario, un *origen autoinmune de la inflamación*.

En segundo lugar, nuestra función es aclarar si estamos ante una uveítis primaria o, por el contrario, englobada dentro de un proceso sistémico. Para ello es preciso establecer un sistema de prioridades para los estudios complementarios, basado estrictamente en los datos de la *anamnesis*⁵ y de la *exploración clínica* (para lo que hemos expuesto nuestra propia sistemática). Nuestro protocolo de estudio se ha ido reduciendo en los últimos años, de forma que, en todas las uveítis, solamente se solicitan sistemáticamente pruebas básicas. Éstas se

5. En griego, *ἀνάμνησις* = "recuerdo". Parte de la historia clínica que recoge toda la información (datos familiares y personales) que el médico obtiene del paciente antes de explorarlo.

complementan con estudios más complejos sólo si la historia clínica sugiere una enfermedad en concreto (recordemos la alusión al *teorema de Bayes* que hacíamos en el capítulo acerca del lupus).

No obstante, esta segunda fase no debe retrasar, cuando a juicio del oftalmólogo la gravedad del caso lo requiera, una actuación terapéutica precoz. Aunque sólo tengamos una primera impresión de que se trata de un proceso autoinmune y no infeccioso. El objetivo fundamental de una unidad de uveítis es *preservar la visión*, siempre muy por delante de *poner una etiqueta*. Cuando el oftalmólogo nos envía un paciente, siempre le hacemos, antes que nada, la siguiente pregunta (si no nos lo ha aclarado previamente): “¿Es urgente comenzar el tratamiento o podemos esperar?”.

Capítulo noveno

Nuevos tratamientos en enfermedades autoinmunes

1. INTRODUCCIÓN

En los capítulos dedicados a las diversas enfermedades autoinmunes (especialmente, el que se refiere al lupus eritematoso sistémico), hemos considerado los distintos tratamientos con los que contamos en la actualidad. Por aquello de que hay que procurar *que los árboles no nos impidan ver el bosque*, hemos considerado conveniente incluir un nuevo capítulo que nos proporcione una visión más general.

Desde los años 50 del pasado siglo, los *glucocorticoides* han constituido la piedra angular del tratamiento de las enfermedades sistémicas autoinmunes. Posteriormente, se sumaron diferentes fármacos *inmunosupresores*, cuya eficacia está hoy fuera de toda duda. Estos fármacos han permitido que la supervivencia de los pacientes afectados por este tipo de enfermedades haya mejorado progresivamente y que, hoy en día, tienda a igualarse con la supervivencia de la población general. Entre ellos, están los *antipalúdicos* (*cloroquina* e *hidroxicloroquina*)¹, el *metotrexato*, la *azatioprina* y la *ciclofosfamida*. En los últimos veinte años se han sumado progresivamente otros fármacos, cuyo uso en las enfermedades autoinmunes está hoy completamente asentado y que proceden, fundamentalmente, de la experiencia adquirida en el tratamiento preventivo del rechazo de órganos trasplantados. Así, las *inmunoglobulinas intravenosas*, la *ciclosporina* y el *micofenolato* (tanto de *mofetilo* como *sódico*) son actualmente moneda de uso común en la patología autoinmune. En la última década se han desarrollado otros fármacos, principalmente los *agentes biológicos*, que abren nuevas puertas al optimismo, tanto por su eficacia en pacientes que no han mejorado con los tratamientos *clásicos*, como por su mejor perfil de seguridad. Ampliaremos algunos detalles que nos parecen importantes (sin hacer un estudio exhaustivo) con respecto a algunos de estos agentes.

1. Puede parecer un tanto inadecuado considerar a los antipalúdicos como fármacos inmunosupresores. Hoy en día, conocemos muchos de sus mecanismos de actuación sobre la reacción inmunitaria. Ello nos permite, con toda lógica, incluirlos en esta categoría de fármacos.

2. ANTIPALÚDICOS

Los antipalúdicos son viejos protagonistas en el tratamiento tanto del lupus como de la artritis reumatoide. En los pacientes con lupus, está probada su eficacia para el control de los síntomas generales, cutáneos y articulares. En los últimos años se han acumulado cada vez más pruebas de que su efecto beneficioso trasciende más allá y, además de controlar la *actividad inflamatoria* de la enfermedad, ejercen importantes beneficios sobre el *metabolismo de la glucosa* (no provocan hiperglucemia, al contrario que los glucocorticoides) y de los *lípidos* (reducen los niveles de colesterol LDL, *el malo*, y de triglicéridos y aumentan los de colesterol HDL, *el bueno*) y tienen propiedades *antitrombóticas* (como la aspirina). Estas propiedades cobran especial relevancia al comprobarse que, tanto en el lupus como en la artritis reumatoide, la frecuencia de enfermedad cardiovascular sobrepasa a la esperada en la población general. Este riesgo aumentado parece relacionarse, en parte, tanto con el mantenimiento de una *actividad inflamatoria leve o de bajo grado*, como con el tratamiento prolongado con *glucocorticoides*². Por tanto, junto al control adecuado de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, colesterol elevado y tabaquismo), el tratamiento con antipalúdicos permite reducir el riesgo vascular de los pacientes con lupus al actuar sobre la inflamación y suprimir el tratamiento corticoideo.

3. LEFLUNOMIDA

Es otro fármaco de aparición reciente. Representa una alternativa al *metotrexato* para el control de la inflamación articular en artritis de muy diverso origen

2. Hoy en día, sabemos que la arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria y que la inflamación vascular, presente en la mayoría de las enfermedades sistémicas autoinmunes, es un factor que favorece su desarrollo. Los glucocorticoides, al controlar la inflamación, ejercen, en principio, una acción favorable. Pero, junto a ello, los glucocorticoides tienen un efecto paradójicamente perjudicial: provocan hiperglucemia, activación de las plaquetas, incremento de los lípidos, sobrepeso, hipertensión... todos ellos conocidos factores de riesgo para la arteriosclerosis. ¿Qué podemos hacer entonces? Utilizar los glucocorticoides en la fase aguda (a dosis tan altas como sea necesario) y retirarlos en cuanto sea posible, sustituyéndolos por otras opciones terapéuticas, si es necesario. Sobre todo, hay que huir de las dosis pequeñas y constantes de glucocorticoides como tratamiento de mantenimiento: ofrecen escaso beneficio, pero mantienen todos sus inconvenientes.

(como la artritis reumatoide, la asociada a psoriasis y, por supuesto, la del lupus). La asociación de ambos agentes potencia su eficacia. Se requiere, durante su utilización, llevar a cabo los mismos controles periódicos que utilizamos para el metotrexato (sobre todo, la analítica hepática y el recuento leucocitario), para detectar precozmente la aparición de efectos secundarios.

4. MICOFENOLATO

El *micofenolato* ha llegado a considerarse, durante la última década, uno de los inmunosupresores más eficaces en los pacientes con lupus eritematoso con nefritis. Dada esta eficacia, su empleo se va extendiendo a otras manifestaciones del lupus y a otras enfermedades autoinmunes, como la inflamación pulmonar de la esclerodermia, la miopatía inflamatoria, las vasculitis sistémicas o las uveítis. No se ha establecido que sea más eficaz que la ciclofosfamida, que es aún el inmunosupresor de referencia para el tratamiento de las enfermedades sistémicas autoinmunes con afección importante de órganos internos (riñón, pulmón, corazón, sistema nervioso), pero supone una alternativa de primera línea cuando la ciclofosfamida no se tolera bien o no consigue, con ella, un control adecuado de la actividad inflamatoria. En tal caso, puede sustituir a la ciclofosfamida o asociarse a ella, buscando con dicha asociación un efecto más potente que el de cada fármaco por separado. La experiencia que tenemos en nuestra Unidad con esta combinación es muy favorable. Los efectos secundarios observados con micofenolato parecen menos frecuentes que con ciclofosfamida, lo que estaría relacionado con una acción más selectiva (aunque no exclusiva) sobre los linfocitos, los protagonistas principales de la respuesta inmune. Su principal efecto adverso es la diarrea, que aparece con cierta frecuencia y obliga a la reducción de la dosis. En este aspecto, el micofenolato sódico sería más ventajoso que el micofenolato de mofetilo.

5. TOLERÁGENOS

Actualmente, están en fase de evaluación. Se trata de compuestos que actúan mediante la reducción del nivel de anticuerpos anti-DNA nativo, que son los autoanticuerpos más vinculados al desarrollo de daño renal en el lupus. Actuarían de modo muy parecido a *las vacunas* (inmunoterapia) utilizadas en el tratamiento de pacientes alérgicos: reduciendo la sensibilidad del sistema inmune a

una molécula (en este caso, el DNA) y, por tanto, la intensidad de la respuesta inmune. En concreto, se ha evaluado la eficacia de *abetimus* (LJP 394). Aunque la teoría indica que su empleo podría reducir el número de brotes graves y renales del lupus, los resultados obtenidos hasta ahora en los estudios realizados no han cumplido con las expectativas creadas.

6. AGENTES BIOLÓGICOS

Las *terapias biológicas* consisten en la administración de anticuerpos o receptores diseñados *a medida* para bloquear específicamente a diferentes moléculas que desempeñan un papel clave en la respuesta inmune. Este bloqueo permite frenar dicha respuesta y evitar el daño que ocasiona. Por tanto, estos tratamientos ofrecen la ventaja de interferir con mayor selectividad que los inmunosupresores convencionales con la reacción autoinmune, respetando el resto de funciones inmunitarias o alterándolas lo menos posible. Su uso ha proporcionado muy buenos resultados en los estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y se ha extendido en los últimos años a otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Su aplicación ha deparado resultados muy favorables en muchos casos en los que se había obtenido una mala o nula respuesta a otros inmunosupresores. Su principal problema es su elevado coste.

Los fármacos biológicos más extendidos son los *anti-TNF*, entre los que se incluyen *infliximab*, *adalimumab* y *etanercept*. Son medicamentos de gran eficacia en pacientes con artritis reumatoide en los que no ha sido útil el metotrexato. También han revolucionado el tratamiento de otras formas de artritis, la psoriasis asociada o no con artritis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se han empleado posteriormente en otras enfermedades, como lupus, uveítis o vasculitis sistémicas, y entre ellas, se ha mostrado particularmente eficaz en la afectación ocular (uveítis) de la enfermedad de Behçet. Entre sus efectos secundarios, el más destacado es el aumento en la aparición o reactivación de infecciones. Este riesgo existe, en general, con todos los inmunosupresores, pero la reactivación de algunas de estas infecciones es especialmente peligrosa en pacientes tratados con anti-TNF, sobre todo, para la tuberculosis. Por ello, es indispensable asegurarse de que el paciente no sufra una infección tuberculosa latente, que puede pasar inadvertida, y practicar previamente al tratamiento una radiografía

de tórax y un test de tuberculina (prueba de Mantoux). En caso de que esta última prueba resultara positiva, se debe iniciar un tratamiento de infección tuberculosa latente con isoniacida, previo al empleo de anti-TNF. Obviamente, este tratamiento estará contraindicado en caso de enfermedad tuberculosa activa, hasta haber realizado un tratamiento completo de ésta.

Anakinra es un agente que actúa bloqueando la acción de interleuquina-1 (actuando sobre su receptor). Se ha empleado también en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero sus resultados no han sido mejores que los que se logran con anti-TNF. Se intentó asociar estos dos agentes (*anakinra* + *infliximab*) con vistas a aumentar la eficacia que tienen por separado. El elevado número de infecciones que se observó con esta modalidad de tratamiento ha obligado a desistir de su empleo.

Otro medicamento biológico con el que se han obtenido muy buenos resultados, tanto en artritis reumatoide como en una amplia variedad de enfermedades sistémicas autoinmunes, es *rituximab*. Este fármaco reduce drásticamente la cifra de una clase de linfocitos, los linfocitos B, que tienen múltiples funciones dentro del sistema inmune. Entre ellas, destacan la fabricación de anticuerpos y la estimulación del otro tipo de linfocitos, los linfocitos T, para que proporcionen una respuesta inmune potente. Por tanto, la eliminación selectiva de los linfocitos B, que sólo dura unos meses, atenuará de manera importante la respuesta autoinmune. El tratamiento con *rituximab* está suponiendo una pequeña revolución en muchas enfermedades autoinmunes, como en la artritis reumatoide, en la que representa una alternativa a los fármacos anti-TNF, y sobre todo, en el lupus. En esta última entidad, nuestra Unidad acumula la mayor experiencia de España en tratamiento con *rituximab*, con resultados muy favorables. Aunque son enfermedades menos frecuentes, las miopatías inflamatorias idiopáticas y las vasculitis sistémicas también pueden beneficiarse del tratamiento con *rituximab*. A diferencia de lo que ocurre con los fármacos anti-TNF, con *rituximab* no se asocia un riesgo particularmente aumentado de infecciones.

Actualmente, se están desarrollando nuevos preparados biológicos, dirigidos a interferir con otros puntos de la respuesta inmune. *Abatacept*, un agente que interfiere con la estimulación de los linfocitos T, ya está disponible para el tratamiento de la artritis reumatoide, al igual que *Tocilizumab*, un bloqueante de la

acción de un mediador de la inflamación (interleuquina-6). *Daclizumab*, un bloqueante del receptor de interleuquina-2, es muy útil (también en nuestra propia experiencia) en el tratamiento de las uveítis. Aunque ha sido retirado del mercado muy recientemente, contamos ya con un perfecto sustituto *basiliximab*, que ejerce el mismo efecto sobre el receptor de interleuquina-2. Otros muchos, aún en fase de investigación, no tardarán en llegar al terreno de la clínica diaria.

Se abre así un panorama muy esperanzador para el tratamiento de los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes, aunque todavía toca ser pacientes. Es posible que el futuro pase por el tratamiento con asociaciones de varios de estos medicamentos, con las que interferir la reacción inmune de forma simultánea en distintos puntos, multiplicando así la eficacia que cada fármaco tendría por separado ¿Con menos efectos secundarios? Esta pregunta es aún difícil de contestar. Hoy por hoy, la utilización simultánea de dos o más agentes biológicos debe evitarse o emplearse con sumo cuidado (recordemos los inconvenientes que surgieron con la asociación de anakinra + infliximab). Alguien dijo que nuestro arsenal terapéutico, sin duda muy eficaz, puede convertirse en una nueva *caja de Pandora*³ si no actuamos con la debida prudencia. Pero no perdamos *la esperanza*.

3. *Pandora* (la primera mujer en la mitología griega) fue creada a instancias del dios padre, Zeus, con la colaboración de varios dioses que le infundieron todas las virtudes (*Πανδώρα* = "todos los dones") además de una enorme curiosidad. Zeus se la ofreció a Epimeteo, hermano de Prometeo (de quien Zeus quería vengarse por haber robado el fuego de los dioses). Pandora llevaba una caja cerrada que contenía todos los males, regalo de Zeus. Éste le había advertido que no la abriese bajo ningún concepto, pero a Pandora le faltó tiempo: la abrió y se escaparon, esparciéndose por el mundo, la envidia, el dolor, la enfermedad, la vejez, la muerte... Pandora tapó la caja para intentar evitar el desastre, pero sólo consiguió detener dentro... *la esperanza*.

Capítulo décimo

El paciente y su entorno¹

1. Ésta es una transcripción prácticamente literal del apartado con el mismo epígrafe de la versión anterior de este *Manual*, que estaba dedicado solamente al lupus.

El hombre es un *ser social*. Esto es tan importante y evidente que, cuando Platón (427-347 a.C.) intentó distinguir qué es lo que diferencia al hombre del resto de los seres, lo llamó *zoon politikon* (ζῷον πολιτικόν = "animal que vive en la ciudad"). No se comprende la naturaleza del hombre separado de los demás, aislado de la sociedad (la familia, los amigos o los compañeros).

Todo lo que le ocurre al hombre influye en su entorno y, a la vez, todo lo que sucede a nuestro alrededor también nos afecta. Precisamente es en los momentos difíciles (y la enfermedad es uno de ellos) cuando más importancia tiene sentir que están con nosotros. La ayuda y comprensión por parte de la familia, que siempre es de agradecer en todas las circunstancias, resulta enormemente beneficiosa para las personas que tienen lupus. No siempre es fácil esta colaboración. Un mismo paciente puede sentirse en determinados momentos (por ejemplo, durante un brote de actividad de su enfermedad) cansado, malhumorado, deprimido, aunque no tenga síntomas muy llamativos. Sin embargo, pocos días más tarde, puede sentirse perfectamente bien, activo y con ganas de trabajar. Si sus familiares no son capaces de *sintonizar* adecuadamente con estos cambios, es posible que aparezcan sentimientos de frustración: bien porque la familia no entiende lo malísimo que se encuentra el paciente (en el primer caso), bien porque lo atosiga con cuidados innecesarios cuando, en realidad, se siente muy bien (en la segunda situación). Nace entonces la desorientación, la desconfianza, la incompreensión. Vemos aparecer, a veces, entre el paciente y su entorno, un distanciamiento difícil de resolver.

Para que esto no ocurra, sólo es necesaria una cosa: comprensión. Por parte de la familia, por supuesto. Pero también (incluso diríamos: *sobre todo*), por parte del mismo paciente. Las relaciones de convivencia tienen que ser siempre activas. Convivir no es sólo estar juntos. Convivir es, además, dialogar y comprender. Aceptar que el otro (o uno mismo) se equivoque y ayudarlo (ayudarnos) a deshacer el error. Tenemos una capacidad innata para ello, porque (seguimos con Platón), además de ser un animal *sociable*, el hombre es *zoon retorikon* (ζῷον ρητορικόν = "animal retórico"): tiene una inclinación natural al uso de la palabra, al diálogo. Estas páginas van dirigidas tanto a pacientes como a familiares. Es nuestra obligación, como médicos, enseñar a unos y a otros a conocer la enfermedad. A perder el miedo y a sustituirlo por sensatez. A que los pacientes, y sólo ellos, tomen en sus manos el timón de sus vidas. A que los familiares

sean comprensivos y tolerantes, sin esclavizar ni ser esclavizados (que ya es difícil). Pero no es suficiente. No basta con que nosotros, los médicos, nos quedemos en exclusiva con el protagonismo: enseñar, aconsejar, animar... Nuestra experiencia nos demuestra que el paciente obtiene el mayor dominio sobre sí mismo y sobre su enfermedad cuando él es el verdadero protagonista. Cuando él es quien enseña, quien aconseja y quien anima. Dar él mismo muestras de serenidad, comprensión y optimismo es extremadamente *contagioso* para todos los que le rodean. Y esto llega a su máxima expresión cuando la persona a quien tiene que animar, ayudar o consolar un paciente... es otro paciente.

Porque pensábamos así, aprovechamos la presentación de la primera edición de este *Manual*, en julio de 1993, para proponer a un grupo de pacientes y a sus familiares (que nos parecían especialmente *guerrilleros*) que crearan una asociación. No nos equivocamos. La asociación de pacientes con enfermedades autoinmunes de Sevilla (*Asociación de Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla, ALUS*) es ahora un grupo de personas optimistas y luchadoras que no se parecen en nada a las que se reunieron con nosotros en aquel día de verano. Cuentan con un local social propio, editan una publicación para todos sus miembros, les asesoran en cuestiones laborales, sanitarias o sociales, tienen un turno para información y asistencia telefónica, organizan reuniones, congresos y actividades de todo tipo y, sobre todo, son un grupo de apoyo formidable para quien se enfrenta por primera vez con lo desconocido, con una enfermedad extraña y amenazadora que se llama "no sé qué".

ALUS ha servido de fermento para que aparezcan otras asociaciones de pacientes con enfermedades sistémicas (no ya sólo lupus) en otras provincias andaluzas, ayudándolas en todo lo que ha estado en su mano, y ha colaborado, junto con otras asociaciones provinciales, en la creación de la *Federación Española de Lupus (FELUPUS)*. Los médicos, con ALUS, hemos perdido gran parte de nuestro protagonismo. No lo lamentamos.

Si es usted un paciente (o familiar de un paciente), acercarse a ALUS puede ser el aspecto más importante de su tratamiento (o del de su familiar). Pero, le avisamos: *le van a explotar*. Dentro de muy pocos meses, es posible que alguien, al teléfono, tranquilice a una persona asustada, quitándole importancia a sus temores. Esa voz amable, serena y optimista, que actúa como la mejor medici-

na, porque está cargada de comprensión, puede que sea la de usted. Porque los de ALUS le hayan *largado* un turno de teléfono.

Pero merece la pena, se lo aseguramos. Marque el teléfono **954 53 11 55** o diríjase a ellos mediante el correo electrónico [alusevilla@alusevilla.org]. También, si lo prefiere, puede entrar en su página web [<http://www.alusevilla.org>]. No importa si no es usted de Sevilla, en ALUS le darán el teléfono y la dirección de la Asociación más cercana.

ESTE LIBRO SE TERMINÓ DE IMPRIMIR
EN LOS TALLERES DE CORIA GRÁFICA
EL QUINCE DE AGOSTO
FESTIVIDAD DE LA ASUNCIÓN DE LA VIRGEN



ALUS

Asociación de Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla

Ronda de Capuchinos, 2, local 16, E2 · 41003 Sevilla

Teléfono y fax: 954 53 11 55

alusevilla@alusevilla.org · www.alusevilla.org



ALUS
Asociación de Autoinmunes
y Lúpicos de Sevilla

Colabora:

