

Rotación del residente
de Medicina Familiar
y Comunitaria por
Reumatología

COORDINADORES
Alejandro Muñoz Jiménez
Esteban Rubio Romero

Esta información es de carácter científico y técnico y está dirigida a los profesionales de la salud facultados para prescribir o dispensar medicamentos en España con finalidades formativas y educativas siendo, por tanto, necesaria una formación especializada para su correcta interpretación (en adelante Contenidos). Los Contenidos están compuestos por opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores que figuran como tal en cada una de las partes del mismo, reproducidos de una manera fiel y honesta con respecto a la información profesionalmente analizada por los mismos en estricto cumplimiento de la normativa vigente y respetando los derechos de propiedad intelectual que pudieran existir sobre los mismos. Los Contenidos pueden no coincidir necesariamente con la documentación científica o ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes, recomendándose encarecidamente su contraste con la información científico-técnica disponible en cada momento y su consulta con el departamento científico correspondiente. MUNDIPHARMA únicamente recomienda el uso de sus productos de acuerdo con el contenido de sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas. Oxiconona LP/naloxona LP está indicada para dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxiconona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.



Edición y Diseño:

YOU & US, S.A. 2016

Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta

Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com

Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-945705-4-4

DL: M-29359-2016

Rotación del residente
de Medicina Familiar
y Comunitaria por
Reumatología

COORDINADORES

Alejandro Muñoz Jiménez
Esteban Rubio Romero

*Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

ÍNDICE de AUTORES

- C. Aguilera Cros.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- C. Blanco Rubio.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Las Palmeritas” (Sevilla).
- M. J. Borrego Gómez.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Las Palmeritas” (Sevilla).
- A. Cano Rodríguez.** Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- R. Cobos Romana.** Anestesia, Reanimación y Unidad del Dolor. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- T. Crespo Rivero.** Medicina Física y Rehabilitación. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- L. Domínguez Baena.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Montequinto” (Sevilla).
- M. Fernández Alba.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- C. Fernández Bonilla.** Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- P. Fernández Domínguez.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Mairena del Aljarafe. Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla).
- C. de Francisco Montero.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Las Palmeritas” (Sevilla).
- F. Gallo Puelles.** Reumatología/Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar (Murcia).
- S. García Morillo.** Medicina Interna. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- A. García Olloqui.** Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- N. Garrido Puñal.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. Huesa Andrade.** Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- A. S. Jiménez Sarmiento.** Medicina Física y Rehabilitación. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- M. León Luque.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- P. León Rubio.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. Lisbona Muñoz.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- J. López Suárez.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Olivar de Quinto” (Sevilla).
- J. M. López Chozas.** Medicina Interna. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. F. López Rodríguez-Pacheco.** Centro de Salud “La Candelaria” (Sevilla).
- R. Martínez Pérez.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- R. Menor Almagro.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- J. M. Morales Pérez.** Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- V. Moreira Navarrete.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- A. Muñoz Jiménez.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
- J. Quijada Carrera.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. Requena Albiñana.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “La Candelaria” (Sevilla).
- E. Rodríguez Lora.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Montequinto” (Sevilla).
- A. Rodríguez-Morcillo Guardia.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “San Pablo” (Sevilla).
- E. Rubio Romero.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- A. Ruiz Román.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. Sagristá González.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Mairena del Aljarafe. Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla).
- E. Sánchez Parejo.** Farmacia. Universidad de Sevilla.
- A. Santos Calonge.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “La Candelaria” (Sevilla).
- A. Sosa Orts.** Anestesia, Reanimación y Unidad del Dolor. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- E. Torres Guerrero.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “Montequinto” (Sevilla).
- C. Toro Cortés.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “San Luis” (Sevilla).
- M. Pérez Quintana.** Medicina Interna. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- J. Povedano Gómez.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- I. Pulido Ruiz.** Radiodiagnóstico. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. J. Valenzuela.** Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).
- M. Viedma Sánchez.** Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud “San Pablo” (Sevilla).

Rotación del residente de Medicina Familiar y Comunitaria por **Reumatología**

COORDINADORES: **A. Muñoz Jiménez** y **E. Rubio Romero**

La Reumatología y la Atención Primaria__5

J. Povedano Gómez

Osteoartrosis generalizada__7

E. Rodríguez Lora, C. Toro Cortés y V. Moreira Navarrete

Artritis reumatoide__13

L. Domínguez Baena, M. Lisbona Muñoz y C. de Francisco Montero

Artritis psoriásica__27

A. Ruiz Román, E. Rubio Romero y N. Garrido Puñal

Espondilitis anquilosante__37

P. Fernández Domínguez, M. Sagristá González y J. Quijada Carrera

Artropatías microcristalinas__47

C. Blanco Rubio, M. J. Borrego Gómez y M. Fernández Alba

Patología del metabolismo óseo. Osteoporosis__55

M. Viedma Sánchez, A. Rodríguez-Morcillo Guardia y P. León Rubio

Conectivopatías__67

M. León Luque, A. Muñoz Jiménez y C. Aguilera Cros

- Lupus eritematoso sistémico__67
- Esclerosis sistémica__81
- Síndrome de Sjögren__91
- Vasculitis sistémicas__98

Pruebas de laboratorio en Reumatología__111

A. García Olloqui, M. Huesa Andrade y C. Fernández Bonilla

ÍNDICE (cont.)

Pruebas de imagen en Reumatología__123

I. Pulido Ruiz, A. Cano Rodríguez y J. M. Morales Pérez

Fármacos en Reumatología__137

- Analgésicos opioides__137
R. Cobos Romana y A. Sosa Orts
- Antiinflamatorios no esteroideos__148
J. López Suárez y J. M. López Chozas
- Uso de corticoides en enfermedades autoinmunes sistémicas__157
S. García Morillo y M. Pérez Quintana
- Hipouricemiantes y otros fármacos usados en la gota__166
M. J. Valenzuela, E. Rubio Romero y E. Sánchez Parejo
- Fármacos moduladores de la enfermedad__173
M. F. López Rodríguez-Pacheco, M. Requena Albiñana y R. Martínez Pérez

Infiltraciones más comunes en Reumatología__183

T. Crespo Rivero, A. Santos Calonge y A. S. Jiménez Sarmiento

- Rodilla__186
- Hombro__189
- Trocánter__192
- Fascia plantar__194
- Codo__195

Terapias biológicas__199

E. Torres Guerrero, F. Gallo Puelles y R. Menor Almagro

La Reumatología y la Atención Primaria

J. Povedano Gómez

Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

La Reumatología es una especialidad joven, pero muy dinámica, que se ocupa de la patología no quirúrgica del aparato locomotor.

Dada la escasa implantación de la especialidad en nuestro país, el reumatólogo no ha podido prestar todo el servicio que se requiere de nosotros por parte de la población en general, y la Atención Primaria en particular, y nos hemos tenido que centrar mayoritariamente en las enfermedades inflamatorias y sistémicas, por lo que otras áreas de conocimiento han prestado esta asistencia, lo que genera desconocimiento de nuestras posibilidades entre los médicos de Atención Primaria por una parte y escasa comunicación y trasvase mutuo de conocimientos, necesidades y expectativas.

Poco a poco, el reumatólogo se está implicando más en la atención a patologías benignas del aparato locomotor, que tradicionalmente se encargaban al traumatólogo, y en años venideros se verá un acercamiento cada vez mayor del reumatólogo a todas las patologías que puede cubrir nuestra especialidad, por lo que la aproximación con los médicos de Atención Primaria deberá ser más estrecha que nunca.

La colaboración entre ambos niveles debe ser fluida, colaborativa, fuente de riqueza formativa bidireccional y con estrategias compartidas. Una mayor y mejor aproximación entre nosotros conseguirá el fin último de todo médico: la mejor atención al paciente.

El presente libro, escrito con una enorme ilusión, pretende dar un paso más en esta simbiosis tan necesaria entre todas las especialidades que nos ocupamos del bienestar de la enorme cantidad de personas que sufren de estas patologías.



Osteoartrosis generalizada

E. Rodríguez Lora. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Montequinto". Sevilla

C. Toro Cortés. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "San Luis". Sevilla

V. Moreira Navarrete. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La artrosis es el prototipo de enfermedad biomecánica en el ser humano y presenta una compleja fisiopatología en la que integramos aspectos mecánicos, biológicos, inmunológicos e inflamatorios, factores externos e internos. Es una patología con importante impacto social y económico. Desde el punto de vista epidemiológico, la artrosis es la enfermedad articular más frecuente y es la causa más importante de discapacidad entre los ancianos de países occidentales. Recientes estudios hablan de mayor frecuencia de artrosis radiológica frente a sintomática, de hecho, se calcula que más del 70% de los mayores de 50 años tienen algún signo de artrosis radiológica, sea cual sea la localización.

FISIOPATOLOGÍA

En la artrosis existe incapacidad de los condrocitos respecto a la creación de matriz extracelular de calidad debido a alteración en el equilibrio homeostático de esta estirpe celular, lo cual influye en la generación y degradación de diversos componentes de la matriz. No obstante, la patogenia de la enfermedad es compleja e influyen otros factores, que podemos diferenciar en modificables y no modificables.

- **Modificables:** obesidad, hipercolesterolemia e hiperglucemia, actividad laboral o deportiva profesional, el uso de calzado inadecuado, etc.
- **No modificables:** el déficit estrogénico, el sexo según la localización, las enfermedades por depósito de calcio, las alteraciones en la alineación de extremidades, etc.

Algunos estudios han concluido que la artrosis de manos en la mujer es la de mayor componente genético, mientras que la gonartrosis en varones es la que menor influencia de este tipo presenta.

Osteoartrosis generalizada

CLASIFICACIÓN

Históricamente, la artrosis se ha clasificado en dos subtipos, artrosis primaria y secundaria, haciendo referencia esta última a un factor desencadenante claramente identificado como anomalías anatómicas, traumatismos o enfermedades metabólicas. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha propuesto una nueva clasificación desde la Sociedad Española de Reumatología en tres grados; a saber, artrosis tipo I, definida genéticamente; artrosis tipo II, asociada al déficit estrogénico, y tipo III, relacionada con el envejecimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artrosis presenta manifestaciones clínicas muy variadas:

- El dolor es el síntoma cardinal y suele ser de características mecánicas. Puede ser intermitente y autolimitado al principio y más persistente conforme avanza la enfermedad, pudiendo adquirir un ritmo inflamatorio y llegar a generar gran discapacidad.
- La rigidez es característica después de periodos de inactividad; la rigidez matutina suele oscilar entre los 15 y 30 minutos, lo que permite establecer un diagnóstico diferencial con otros procesos inflamatorios.
- La disminución de la movilidad es otro de los síntomas predominantes, va asociada frecuentemente a la inestabilidad y a la limitación de la función articular.
- Existen otros síntomas, como el chasquido articular y la tumefacción articular.
- Cabe resaltar las peculiaridades de las distintas formas especiales de artrosis.

La espondiloartrosis es más frecuente en regiones cervical y lumbar debido al mayor estrés mecánico al que están expuestas, y puede ir acompañada de clínica neurológica.

La artrosis de hombro es más frecuente a medida que avanza la edad del paciente y produce dolor de gran intensidad con importante impotencia funcional asociada. El dolor típico en artrosis de cadera suele localizarse en ingle o en zona medial del muslo. En la gonartrosis aparece dolor a la deambulación si hay afectación del compartimento femorotibial, y al subir y bajar escaleras si el que está afectado es el femoropatelar.

En la artrosis de manos observamos una forma nodal con aparición de nódulos en articulación interfalángica proximal (nódulos de Bouchard) e interfalángica distal (nódulos de Heberden) y otra de carácter más erosivo e inflamatorio que nos obliga a establecer diagnóstico diferencial con artropatías inflamatorias.

Cuando se afecta la articulación trapeciometacarpiana (rizartrosis) la presentación suele ser bilateral y la limitación es mayor. Por último, la artrosis de pies y tobillos suele ser de tipo secundario (en respuesta a traumatismos previos) y el síntoma principal es el dolor, exacerbado durante la marcha.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física suponen la base principal para llegar al diagnóstico de artrosis, apoyándonos en la radiología como método de confirmación.

En la anamnesis es importante realizar una entrevista orientada al tiempo de evolución, antecedentes personales, familiares y actividad laboral. Desde el punto de vista clínico es interesante detectar la existencia de la sintomatología descrita, dando especial importancia al dolor.

En la exploración física debemos conocer que una exploración normal no excluye el diagnóstico de artrosis, sobre todo en fases iniciales.

La crepitación articular es un signo indicativo de artrosis, la tumefacción articular es notoria en articulaciones de fácil acceso, como manos y rodillas; en rodillas podemos objetivar la existencia de peloteo rotuliano y el signo de la oleada. Puede detectarse la existencia de osteofitos en la periferia de la articulación. Para las articulaciones de carga hay que explorar al paciente tumbado y de pie para detectar alteraciones en la alineación de extremidades.

La radiología nos servirá como método de confirmación y en ella podemos objetivar: pinzamiento o estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral, osteofitos, quistes subcondrales y luxaciones articulares y/o alteraciones del alineamiento óseo.

Existe la posibilidad del uso de ecografía para el diagnóstico de lesiones asociadas como bursitis, derrame articular, etc., y la utilización de la resonancia magnética (RM) en espondiloartrosis. Las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de artrosis no son útiles debido a la frecuente normalidad de los valores.

Osteoartrosis generalizada

TRATAMIENTO

Es importante destacar que el tratamiento de esta enfermedad debe ser individualizado y multidisciplinar. Los objetivos del tratamiento de la artrosis son:

- Fomentar la educación sanitaria en paciente y familiares.
- Manejo y alivio del dolor.
- Mantener o mejorar la función articular.
- Retrasar la progresión del daño estructural.

Tratamiento no farmacológico

En artrosis de rodilla, mano y caderas el tratamiento no farmacológico supone el eje central de la actitud terapéutica y siempre debe mantenerse; además, el tratamiento farmacológico será más efectivo si se mantienen las terapias no farmacológicas.

La educación sanitaria consiste en aportar información sobre autocuidado, ejercicios a realizar, nutrición y disminución o eliminación de factores de riesgo. Es muy importante abordar el sobrepeso. Existe evidencia sobre el beneficio de mantener la actividad física, concretamente ejercicios aeróbicos para mejorar función articular y sistema circulatorio y ejercicios isométricos en musculatura proximal. Recomendamos realizar ejercicio suave de forma regular, no menos de 20-30 minutos en cada sesión, al menos tres días en semana. Se recomienda el uso de bastón para evitar riesgo de caídas así como la utilización de calzado adecuado, corrigiendo defectos de alineación en miembros inferiores. La aplicación local de calor y frío mediante diferentes técnicas puede ser útil para aliviar el dolor.

Tratamiento farmacológico

Fármacos modificadores de síntomas:

- **Analgésicos.** La mayoría de las guías coinciden en el uso de paracetamol como primera línea de tratamiento a dosis ajustadas según la eficacia que observemos, no superando los 3-4 g/día. En segundo escalón podemos incluir opiáceos débiles como tramadol u opioides mayores en dosis baja, como por ejemplo oxicodona/naloxona de 5 mg/2,5 mg. En casos de dolor intenso se utilizarán opioides mayores, ajustando la dosis según precise cada paciente.
- **AINes (antiinflamatorios no esteroideos).** Este grupo constituye la segunda línea de tratamiento; son fármacos que deben usarse con precaución

debido a sus potenciales nefrotoxicidad, gastrolesividad y cardiotoxicidad. Conviene usar primero dosis analgésicas y posteriormente antiinflamatorias, individualizando el caso en cada paciente; se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones si hay riesgo de gastropatía, así como elegir el naproxeno ante un paciente de riesgo cardiovascular, por su mejor perfil de seguridad. Hay evidencia sobre el uso de AINE tópico (diclofenaco en gel) en artrosis de rodilla.

- *Antidepresivos*. Se han realizado estudios con fármacos de este grupo, obteniendo resultados beneficiosos respecto a placebo, del uso de duloxetina.
- *Moduladores del metabolismo óseo*. El ranelato de estroncio ha demostrado reducir el dolor y tener efecto de modificación estructural de la enfermedad, aunque su perfil de seguridad es bajo.
- *Fármacos modificadores de síntomas de acción lenta*. En este grupo incluimos: ácido hialurónico, condroitín sulfato, glucosamina y diacereína. Fueron fármacos muy utilizados en su aparición, por parecer que podrían actuar modificando la evolución de la enfermedad. Pese a ello, las revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en la actualidad no demuestran beneficio, por lo que se desaconseja su uso.
- *Glucocorticoides*. Su uso por vía sistémica no está indicado, sin embargo, sí existe evidencia respecto al uso de ellos en infiltración local en artrosis de rodilla en los siguientes casos: sinovitis aguda, paciente en espera de cirugía, pacientes a los que se les ha realizado artroscopia diagnóstica o terapéutica.

Tratamiento quirúrgico

Este apartado contempla el lavado articular, las osteotomías correctoras y las prótesis articulares. La primera tiene indicación en preoperatorio a cirugía protésica, la osteotomía se usa ante alteraciones de alineación y la cirugía protésica en casos de grave trastorno funcional, refractariedad a dolor y se recomienda en mayores de 65 años.

PRONÓSTICO

La artrosis debe ser considerada como una lesión crónica irreversible y progresiva, que generalmente evoluciona de una forma no lineal. Generalmente, este deterioro funcional va acompañando al envejecimiento del individuo, pero

Osteoartrosis generalizada

en ocasiones hay mejorías sintomáticas que pueden deberse a cambios en las demandas del enfermo. Posibles factores de mal pronóstico son la obesidad y la inestabilidad articular, situaciones que evitamos con dieta sana y la actividad física. Si ninguna de estas condiciones está presente, se puede dar a los enfermos un pronóstico relativamente optimista.

Existen situaciones que indican mala evolución del proceso: sinovitis, dolor en reposo y nocturno, cambio del ritmo del dolor, radiología atípica, bloqueo articular, afectación del estado general y deformidad articular severa. Por último, se están realizando estudios para detectar biomarcadores que puedan ayudar a determinar la evolución y el pronóstico en pacientes con artrosis.

BIBLIOGRAFÍA

Fisterra [sede web]. A Coruña: Atención Primaria en la Red; 2012 [actualizado 28 de febrero de 2012]. De Ana Castaño Carou. Guía Clínica de Artrosis. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/artrosis/>

NICE. Osteoarthritis: care and management. 2014(February): 8, 10.

Osakidetza. Condroprotectores en el tratamiento de la artrosis. Informes de Evaluación. 2014.

Richmond J, Hunter D, Irrgang J, Jones MH, Snyder-Mackler L, van Durme D et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on The Treatment of Osteoarthritis (OA) of the Knee. 2010;92(4):990-3.

Richmond J, Hunter D, Irrgang J, Morgan H, Snyder-Mackler L, van Durme D. The Treatment of Osteoarthritis (OA) of the Knee. Clinical Practice Guideline. American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2010.

Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Barcelona. Elsevier; 2014.

Artritis reumatoide

L. Domínguez Baena. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Montequinto". Sevilla

M. Lisbona Muñoz. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

C. de Francisco Montero. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Las Palmeritas". Sevilla

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta de forma simétrica a pequeñas y medianas articulaciones.

Aunque la lesión principal se localiza a nivel de la membrana sinovial de las articulaciones afectas, la AR puede asociar afectación sistémica extraarticular, que se expresa como inflamación de otros órganos y sistemas o como alteración sistémica no específica.

La AR no controlada se asocia en algunos estudios a una reducción de la esperanza de vida de 6-7 años, por lo que debemos destacar la importancia de un buen control de estos pacientes tanto en consultas especializadas como desde Atención Primaria.

FISIOPATOLOGÍA

Epidemiología

El estudio EPISER señala una prevalencia de la AR en España del 0,5% (intervalo de confianza al 95%: 0,2-0,8). Es más común en el sexo femenino, con una proporción 3:1. La edad de inicio suele comprenderse entre los 40 y los 60 años en mujeres y unos años más tarde en hombres, aunque puede aparecer a cualquier edad.

Etiopatogenia

La etiología de la AR es desconocida. Existe una importante base genética, sin embargo, la heterogeneidad de esta y de la clínica hace sospechar que la AR

Artritis reumatoide

pueda ser el resultado de diferentes combinaciones genéticas o genéticoambientales.

En la patogenia está implicado un componente genético poligénico, de modo que la incidencia se ve incrementada en familiares, con una concordancia del 20-30% en gemelos monocigóticos. Se conocen más de treinta genes relacionados con la susceptibilidad o gravedad de la enfermedad. El gen que ejerce una mayor influencia a la susceptibilidad de la enfermedad es el del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1.

Los alelos DR4 y DR5 de este gen presentan un epítipo compartido. Se trata de una secuencia de aminoácidos que se presenta igual en ambos alelos, y que está implicada en la unión y presentación de antígenos al receptor del linfocito T. Estos alelos están asociados concretamente al desarrollo de la AR con anticuerpos anti-CCP (anticuerpos antipéptidos citrulinados) positivos.

El tabaquismo es, hasta el momento, el factor de riesgo ambiental más importante asociado al desarrollo de la AR. Está implicado en el proceso de citrulinización, por ello va a constituir un factor de riesgo para aquella AR con anti-CCP (ACPAS) positivos, aunque aún no se conoce la base inmunopatológica de esta relación.

Actualmente no existen pruebas sólidas que impliquen a agentes causales infecciosos, aunque esto no descarta que puedan contribuir de alguna forma en personas genéticamente predispuestas.

Fisiopatología articular

La característica principal de la AR es la inflamación crónica de la membrana sinovial, secundaria a una activación anómala del sistema inmune.

La membrana sinovial es invadida por células mononucleares, principalmente macrófagos y linfocitos T y B. En menor medida, también la invaden mastocitos o células dendríticas. Es característica la formación de *pannus* o hipertrofia sinovial que recubre el cartílago articular. Esta hipertrofia sinovial se produce como consecuencia del crecimiento e hiperplasia de los sinoviocitos, que forman capas y se intercalan con macrófagos.

La membrana sinovial hiperplásica e infiltrada necesita un aporte nutritivo para su crecimiento, lo cual se lleva a cabo mediante un proceso de neoangiogénesis. El *pannus* está directamente relacionado con la destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral.

Inmunopatología

Existen tres pilares fundamentales en la inmunopatología de la AR: la creación de autoanticuerpos, las anomalías funcionales de los linfocitos T y las alteraciones epigenéticas. Una de las alteraciones más importantes es la formación inadecuada de células B autorreactivas y de autoanticuerpos, destacando el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP). El FR es un autoanticuerpo dirigido a la fracción cristalizante de la región constante de la inmunoglobulina G (IgG) humana. Los anticuerpos anti-CCP reconocen proteínas citrulinadas (la citrulinización es un proceso mediante el cual la arginina presente en algunas proteínas se transforma enzimáticamente en citrulina). La presencia de FR y anti-CCP y el aumento de los niveles de la proteína C reactiva (PCR) años antes de que aparezca la clínica, indican que la respuesta inmune que desencadena el desarrollo de la enfermedad se inicia años antes de los primeros síntomas. Se piensa que estos autoanticuerpos ejercen una función central en la patogenia de la AR, con formación de inmunocomplejos que activan a factores del complemento y a células efectoras, desencadenando así la cascada de acontecimientos que da lugar a la inflamación articular.

Otro aspecto destacado en la patogenia de la AR es la producción de respuestas anormales por parte de las células T. Prueba de ello es la implicación del gen del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB, que se relaciona con la presentación del antígeno a las células T. Además se han detectado otros genes también relacionados con esta misma función. Pero las respuestas T anormales que se generan no son específicas de los autoantígenos B conocidos. Por ello, se plantean otras opciones. Existe la posibilidad de que el desarrollo de los autoanticuerpos conocidos dependa de células T no específicas, y no de las células T primarias frente al autoantígeno.

La relación detectada entre factores ambientales, como el tabaquismo, y el desarrollo de la AR con anticuerpos anti-CCP podría ser la clave para esclarecerlo.

No hay conclusiones concretas que expliquen el origen de este proceso patológico. De momento solo existen hipótesis, más o menos sólidas, que apuntan al tabaco u otros agentes exógenos actuando a nivel del epitelio respiratorio, donde podrían desencadenar una respuesta inmune anómala mediada por autoanticuerpos y células T, pero se desconoce por qué se inicia la inflamación a nivel articular.

Por otro lado, también existen cambios epigenéticos presentes en las células inmunes y en los fibroblastos de la membrana sinovial de los pacientes con AR, como son la metilación del ADN y la acetilación de histonas, cuyo papel en

Artritis reumatoide

la patogénesis sería el de perpetuar en el tiempo las respuestas celulares anómalas. Ya se han probado tratamientos dirigidos a este hecho, con resultados prometedores.

CLÍNICA

La AR debe ser considerada una enfermedad sistémica ya que, aunque la artritis domina el cuadro clínico, también pueden producirse manifestaciones orgánicas. Es importante que tengamos en mente esta heterogeneidad clínica por la posibilidad de encontrarnos en la consulta de Atención Primaria con dichas manifestaciones extraarticulares tanto al inicio de la enfermedad como en la AR ya establecida.

Las manifestaciones clínicas más habituales de la AR son las siguientes:

- Dolor de características inflamatorias.
- Rigidez articular tras el reposo.
- Inflamación articular.
- Deformidad articular, que aparece en fases avanzadas, y que puede producir invalidez de forma progresiva.
- Debilidad y atrofia muscular por la menor movilidad y uso de las articulaciones.

Clínica articular

La artritis afecta principalmente a articulaciones de pequeño y mediano tamaño con una presentación simétrica. Las pequeñas articulaciones de la mano y el carpo son las localizaciones más típicas. Las metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP) son las más comúnmente afectadas, mientras que es rara la afectación de las interfalángicas distales (IFD). En fases avanzadas se observan las deformidades clásicamente descritas, como son la deformidad en cuello de cisne (hiperextensión de la IFP con hiperflexión de la IFD), dedos en ojal (hiperflexión de la IFP con hiperextensión de la IFD), pulgar en Z (similar al anterior) y ráfaga cubital (desviación cubital de los dedos por subluxación, con desviación volar de la mano).

Las articulaciones del pie, las metatarsofalángicas (MTF) y el tobillo también se afectan con frecuencia, sobre todo el antepié. Se produce un ensanchamiento

de este, que adquiere una forma triangular por la desviación en valgo del primer dedo y en varo del quinto dedo. Además, los dedos se desvían “en garra” (dedos en martillo).

Otras articulaciones que también se pueden ver afectadas en la AR son los *codos, hombros, rodillas, caderas y columna vertebral* (principalmente la articulación atloidoaxoidea). En articulaciones profundas es difícil apreciar la inflamación, por lo que los síntomas de alarma suelen ser el dolor y la limitación funcional.

Es también frecuente la afectación de los tendones próximos a las articulaciones afectadas, produciéndose tenosinovitis e incluso roturas tendinosas en algunos casos.

Clínica extraarticular

La clínica extraarticular de la AR depende tanto de las manifestaciones sistémicas de la propia enfermedad (tabla I) como de las comorbilidades asociadas (tabla II).

Tabla I. Manifestaciones sistémicas de la AR	
Pulmonares	Pleuritis (uni o bilateral), enfermedad pulmonar intersticial, nódulos pulmonares.
Cardiacas	Pericarditis.
Cutáneas	Nódulos subcutáneos, úlceras, atrofia.
Neurológicas	Síndrome del túnel carpiano, mononeuritis múltiple, mielopatía secundaria a subluxación atloidoaxoidea.
Hematológicas	Síndrome de Felty (AR + neutropenia + esplenomegalia), “pseudo síndrome de Felty” (leucemia de linfocitos grandes granulares).
Oculares	Síndrome de Sjögren, escleritis.
Renales	Glomerulonefritis focal mesangioproliferativa.
Musculoesqueléticas	Osteoporosis, fracturas óseas.
Oncológicas	Linfomas (relación con la intensidad de la actividad en la AR).
Otras	Vasculitis, amiloidosis (elevación de la proteína amiloide-A sérica en fases activas de la AR).

Artritis reumatoide

Tabla II. Comorbilidades asociadas a la AR	
Pulmonares	Neumonitis tóxica (por fármacos).
Cardiacas	Arteriosclerosis (cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, etc.).
Cutáneas	Atrofia (por uso de esteroides).
Hematológicas	Citopenias iatrogénicas.
Oculares	Cataratas (asociado a la toma de corticoides a bajas dosis de forma mantenida).
Renales	Toxicidad renal por fármacos.
Digestivas	Secundarias a la toma de fármacos: úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva y perforación.
Musculoesqueléticas	Debilidad y atrofia muscular, osteoporosis, fracturas óseas.
Oncológicas	Cáncer de piel no melanoma (en relación con terapias anti-TNF). Cáncer de pulmón (probablemente debido al hábito tabáquico de los pacientes).
Infecciosas	Artritis séptica, infecciones oportunistas.

Es importante destacar la relevancia de la actuación del médico de Atención Primaria en el buen control de las comorbilidades asociadas a la AR.

DIAGNÓSTICO

El daño articular característico de la AR y la pérdida de la función de las articulaciones se producen en fases tempranas de la enfermedad. Por tanto, se recomienda que los pacientes con poliartritis de inicio sean atendidos por el especialista en las seis primeras semanas desde el inicio de la sintomatología. El retraso en el inicio del tratamiento incrementa la morbimortalidad de esta enfermedad; por ello es importante destacar el papel que ejerce el médico de familia en el diagnóstico precoz y la derivación temprana de estos pacientes a la Atención Especializada.

El diagnóstico de AR se basa en la historia clínica, la exploración física completa, los test de laboratorio y un buen diagnóstico diferencial.

Orientación diagnóstica

Para orientar el diagnóstico clásicamente se han utilizado los criterios de la ACR de 1987 para la clasificación de la AR (tabla III). Estos criterios son un buen método para detectar la AR establecida, no obstante, su aplicación fracasa en la detección de la enfermedad precoz.

No hay una definición estandarizada para lo que se denomina “AR precoz”, ya que este concepto ha evolucionado en los últimos años. Sin embargo, se considera que el diagnóstico de AR debería confirmarse o excluirse en las 8-12 primeras semanas desde el inicio de los síntomas para obtener una buena respuesta clínica al tratamiento

Tabla III. Criterios de la American Rheumatism Association 1987 para la clasificación de AR	
Criterio	Definición
1. Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos una hora de duración.
2. Artritis de tres o más áreas articulares	Al menos tres áreas articulares presentan simultáneamente tumefacción de partes blandas o derrame observados por un médico.
3. Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción en al menos una articulación: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea de las mismas áreas articulares en los dos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares observados por un médico.
6. Factor reumatoide sérico	Demostración de aumento anormal del factor reumatoide sérico.
7. Cambios radiológicos	Cambios típicos de AR en la radiografía de manos y muñecas, que deben incluir erosiones o descalcificación ósea localizada en las articulaciones afectadas.

Un paciente es diagnosticado de AR si cumple cuatro de los siete criterios. Los criterios del 1 al 4 deben estar presentes al menos durante seis semanas.

Artritis reumatoide

Posteriormente se publicaron los nuevos criterios de clasificación de ACR/EULAR 2010 (tabla IV), orientados a diagnosticar la AR de forma temprana y a detectar a los pacientes con mayor riesgo de presentar enfermedad persistente y/o erosiva, que son los que más se benefician del inicio precoz del tratamiento, con el fin de evitar el daño articular y conservar el estado funcional.

Tabla IV. Criterios de la American Rheumatism Association/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de AR	
Población diana: 1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos una articulación 2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida	
Afectación articular^a	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña) ^b	5
Serología^c	
Anticuerpos anti-CCP y FR, ambos negativos	0
Anticuerpos anti-CCP o FR, ambos positivos (títulos bajos)	2
Anticuerpos anti-CCP o FR, ambos positivos (títulos altos)	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

^a La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsfalángicas son excluidas de la valoración. Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, segunda a quinta metatarsfalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

^b En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

^c Se consideran títulos bajos valores ≤ 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores >3 veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el FR es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. Anticuerpos anti-CCP: anticuerpos antipeptidos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Pruebas de laboratorio

Los hallazgos más relevantes para el diagnóstico de AR son los siguientes

- *Examen del líquido sinovial:* es importante para realizar el diagnóstico diferencial con otras artropatías como la artritis séptica, la microcristalina o las artropatías no inflamatorias. El líquido sinovial presenta un exudado inflamatorio, con un recuento de 2.000-50.000 leucocitos/ μ l, predominando las células polimorfonucleares.
- *Reactantes de fase aguda elevados:* elevación de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG) durante las fases activas. Estos valores pueden orientarnos, pero no son específicos de la AR.
- *Anemia:* leve, con cifras de hemoglobina ≥ 10 g/dl, característicamente normocítica y normocrómica.
- *Factor reumatoide:* no es específico de la enfermedad, y su mera presencia no es suficiente para desencadenar la AR. Aparece en otras enfermedades autoinmunes distintas a la AR, en patologías no reumáticas (como algunas enfermedades infecciosas) y hasta en el 15% de los individuos sanos. A pesar de su falta de especificidad, el FR se incluyó en los criterios diagnósticos ACR de 1987, y se incluye en los criterios de clasificación del ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) de 2010 para la AR. Su importancia radica en la posibilidad de clasificar a la AR en seronegativa o seropositiva, según su ausencia o presencia en el suero.
- *Anticuerpos antipéptido citrulinado:* altamente específicos para la AR (95%). Se detectan en un 60-70% de los pacientes con AR, y se asocian a casos de AR más graves. Predicen el paso de artritis indeterminada a AR.

Además de orientar en el diagnóstico de la enfermedad, los hallazgos de laboratorio son marcadores de pronóstico de la AR. La elevación de los reactantes de fase aguda, la presencia de anticuerpos anti-CCP y de FR y la enfermedad erosiva de inicio (hallado mediante prueba de imagen) predicen la artritis erosiva persistente.

Pruebas de imagen

- *Radiografía simple:* sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de la AR, y es una técnica que se puede realizar fácilmente en el ámbito de la Atención Primaria. Las deformidades articulares a las que da lugar esta enfermedad, especialmente en manos y pies, pueden objetivarse fácilmente

Artritis reumatoide

en una radiografía. Esta técnica permite apreciar un aumento de las partes blandas al inicio de la enfermedad, debido al edema y al aumento de líquido sinovial. Posteriormente, se visualiza un estrechamiento del espacio articular por la pérdida de cartílago, así como erosiones en los márgenes óseos. En las fases más avanzadas de la AR se detectan signos de anquilosis, sobre todo en carpo y tarso.

- **Ecografía:** en auge en el ámbito de la Reumatología. Es una técnica inocua y fácilmente accesible desde la consulta. Ofrece múltiples ventajas. Permite detectar erosiones de manera precoz, ofreciendo una mayor sensibilidad que la radiología convencional, detecta de manera eficaz grado de actividad y sinovitis activa mediante el uso de Doppler, así como gran utilidad para realizar artrocentesis y punciones guiadas de importancia en articulaciones profundas como es la cadera.
- **Resonancia magnética nuclear (RMN):** técnica muy sensible para detectar sinovitis, tendinopatías y edema óseo (que predice futuras erosiones). También permite evaluar complicaciones de la AR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Teniendo en cuenta que la AR con frecuencia comienza después de los 50 años, la artrosis generalizada con afectación de manos, la polimialgia reumática y la enfermedad por depósito de microcristales de pirofosfato cálcico son los diagnósticos diferenciales más frecuentes que debemos considerar en estas personas.

En los pacientes más jóvenes debemos tener en cuenta la artritis reactiva y otras enfermedades reumáticas inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, polimiositis, etc.).

TRATAMIENTO

Tratamiento no farmacológico

Aunque en la AR el tratamiento farmacológico es esencial, hay una serie de medidas no farmacológicas y otras intervenciones médicas que son importantes en el manejo integral en todas las etapas de la enfermedad. La educación del paciente que se ocupa de cuestiones relacionadas con la enfermedad y su tratamiento está indicado para todos los pacientes con AR. Atención a la promoción

de la salud y las estrategias específicas dirigidas a minimizar los efectos adversos de la AR y de los agentes utilizados para tratar también son apropiados.

- La educación del paciente en el conocimiento de su enfermedad.
- Las intervenciones psicosociales, evitando el estrés.
- El descanso, el ejercicio y la terapia física y ocupacional.
- Evitar bipedestación prolongada o movimientos repetitivos de las manos.
- El consejo nutricional y asesoramiento dietético para una mejor nutrición y mantenimiento del peso ideal.
- Dejar de fumar: el tabaquismo se asocia a mayor actividad de la enfermedad, resistencia al tratamiento y complicaciones cardiovasculares.
- Las intervenciones para reducir los riesgos de enfermedades cardiovasculares con hábitos cardiosaludables, como dejar de fumar, y de la osteoporosis.
- La vacunación para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas debidas a las terapias inmunosupresoras prolongadas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento debe ir enfocado a conseguir la remisión clínica o la mínima actividad de la AR. Los resultados de los estudios concluyen que existe un periodo ventana al inicio de la enfermedad en el que el proceso inflamatorio se podría incluso revertir. El tratamiento no solo debe ser precoz en el tiempo, sino también agresivo (*treat to target*), pues tales estrategias de tratamiento se asocian a mejores resultados radiográficos y funcionales en comparación con los enfoques menos agresivos.

La terapia de la AR se basa principalmente en los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). El tratamiento con FAME instaurado de forma precoz consigue mejorar los signos y síntomas de la AR y frenar la progresión radiográfica. El metotrexato es considerado el patrón oro, por su buena relación eficacia/seguridad, y suele ser el fármaco de elección (dosis semanal) en combinación con glucocorticoides orales a dosis bajas. En caso de refractariedad al metotrexato, otras opciones de tratamiento son:

- Sulfasalazina, leflunomida o hidroxicloroquina.
- Terapias biológicas (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o tocilizumab).

Artritis reumatoide

El tratamiento sintomático se basa sobre todo en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos. Los AINEs deben ser usados como tratamiento de rescate y son especialmente útiles al inicio del tratamiento, hasta que los FAMEs empiezan a ser eficaces. Se deben interrumpir en los días previos a las revisiones del reumatólogo.


Cuando se consigue un buen control sistémico de la enfermedad, se deben infiltrar con esteroides las articulaciones que permanezcan inflamadas.

En el tratamiento de la AR también puede ser necesario el uso de ortesis y/o la fisioterapia, así como la actuación de otros especialistas, ya que el manejo integral de estos pacientes es complejo y multidisciplinar.

La salud general de los pacientes con AR ha mejorado en los últimos años, lo que probablemente se deba a mejores y más agresivas estrategias de tratamiento, además de a un mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Alperi M, Balsa A, Blanco R, Hernández B, Medina J, Muñoz S et al. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6ª ed. Madrid: Elsevier 2014. p. 217-247.
- Bjornadal L, Baecklund E, Yin L et al. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;29:906-12.
- Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J et al. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.
- Klein K, Gay S. Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis, a review. *Current opinion in pharmacology* 2013;13:420-5.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2824-35.
- Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012;44:291-6.
- Silva L, Andréu JL, Fuencisla M, Díaz-Delgado R, Flores BJ, García B et al. Órdenes de tratamiento en Reumatología. Silva L, editor. Andréu JL, editor. Madrid: Farmalia Comunicación; 2014. p. 275-289.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.

- 
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
- Vermeer M, Kievit W, Kuper HH et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:350.
- Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1219-26.
- Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:141-53.



Artritis psoriásica

A. Ruiz Román, E. Rubio Romero y N. Garrido Puñal
Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) ha sido englobada clásicamente dentro del grupo sindrómico de la espondiloartritis, ya que presenta junto a estas (espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis asociada a EII) una serie de características en común: agregación familiar, mecanismos patogénicos, asociación en mayor o menor grado con HLA, afectación de la entesis (zona de inserción de tendones, fascias y ligamentos, tanto en articulaciones periféricas como en la columna vertebral), además de síntomas y signos clínicos como uveítis anterior y predominio de las articulaciones en miembros inferiores.

Afecta de forma predominante al varón y queda, como la propia psoriasis, muy vinculada al síndrome metabólico clásico con DM, HTA, sobrepeso, dislipemia e hiperuricemia.

La tasa de incidencia anual aproximada es de unos seis casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia alrededor de uno-tres casos por cada 1.000 individuos. La psoriasis es una enfermedad autoinmune, con una prevalencia alrededor del 3%, y que casi un tercio de estos pacientes desarrollarán artritis psoriásica, según la región del mundo estudiada.

El diagnóstico de artritis psoriásica gana solidez cuando hay lesiones radiográficas típicas, signos clínicos específicos como la dactilitis, y cuando hay afectación ungueal psoriásica. Hay que saber que, a diferencia de la artritis reumatoide, suele evidenciar un menor paralelismo clínico con los reactantes de fase aguda clásicos, PCR y VSG.

Al ser una enfermedad autoinflamatoria, no tenemos un marcador serológico típico (anticuerpo antiantígeno específico) ni tampoco una marca genética del tipo HLA. No obstante, la presencia de HLA B27 positivo nos hará pensar que el paciente tiene una probabilidad mayor de entesopatía grosera (aquílea, rotuliana), uveítis anterior de repetición o afectación espinal inflamatoria.

Artritis psoriásica

En el paciente con APs resulta de gran utilidad dominar el arte de la infiltración para el manejo de la dactilitis, la artritis o la entesitis, también conocer los objetivos *treat to target* de hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia e IMC. Hay que subrayar la mayor prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal de estos pacientes, que obliga a una correcta gestión de los AINEs y a estar alerta sobre un síntoma tan inespecífico como el dolor abdominal y la diarrea crónicos.

ETIOPATOGENIA

Tanto la artritis psoriásica como la psoriasis son enfermedades que presentan una base inmunológica en la que existe interacción de distintos tipos entre elementos genéticos, hereditarios y ambientales.

- **Genéticos:** se ha observado que familiares de primer grado de pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo de padecer psoriasis, artritis psoriásica y otras variedades de las espondiloartritis.
- **Inmunológicos:** se ha descrito que tanto la respuesta inmunitaria como la respuesta linfocitaria Th1 y Th17 participan en el desencadenamiento y/o la perpetuación de la artritis psoriásica.
- **Ambientales:** existen ciertos factores ambientales que están relacionados con la aparición o exacerbación de artritis psoriásica, como serían los traumatismos, tabaquismo y obesidad. También se ha descrito asociación con infecciones estafilocócicas o estreptocócicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con artritis psoriásica, como se mencionó al inicio del capítulo, se caracterizan por presentar afectación de las entesitis y a nivel articular (axial y periférico), así como a nivel periarticular y extraarticular.

Afectación articular

Tradicionalmente, los diferentes patrones de afectación (Moll y Wright) se clasificaban en:

- Forma periférica, habitualmente oligoartritis asimétricas, en las que al menos se incluyen cuatro articulaciones (grandes o pequeñas).

- Espondiloartropatía o afectación axial, incluyendo tanto sacroileítis como espondilitis.
- Forma mixta.

En las manifestaciones concernientes al **esqueleto axial**, la afectación de las articulaciones sacroiliacas está presente hasta en un 40-50%. Los pacientes con afectación axial están ligadas al HLA B27, siendo más frecuente en varones. El componente doloroso es menor en artritis psoriásica con respecto a espondilitis anquilosante (EA), al igual que ocurre con la limitación funcional.

Las formas axiales aisladas son poco frecuentes (10%) y lo más común es que se asocien con algún grado de afectación periférica.

Manifestaciones extraarticulares

Son frecuentes las manifestaciones clínicas que también están presentes en el resto de espondiloartritis, como pueden ser uveítis (con mayor tendencia a la bilateralidad), conjuntivitis, amiloidosis, osteoporosis, afectación del anillo aórtico, afectación intestinal. No podemos olvidar en este perfil de pacientes la mayor asociación con síndrome metabólico y con la hiperuricemia, lo que convierte a estos en sujetos con un perfil de riesgo cardiovascular alto. La **afectación ungueal** está presente de forma predominante en la artritis psoriásica, observándose rasgos propios de la enfermedad que afectan tanto al lecho como a la matriz de la uña como son *pitting* ungueal, onicolisis, hiperqueratosis del lecho ungueal y hemorragias en astillas. Se ha visto que es más común en personas con afectación de articulación IFD.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Dentro de los criterios de clasificación, los más extendidos en uso son los criterios CASPAR, creados en 2006 con el objetivo de clasificar correctamente aquellos casos sospechosos o sugerentes de APs y que pueden tener una forma de presentación más ambigua de lo normal.

Objetivan una especificidad del 98,7% y una sensibilidad del 91,4%.

Enfermedad articular inflamatoria (periférica, axial o de la entesis) junto con ≥ 3 puntos de las siguientes cinco categorías:

1. Evidencia de psoriasis actual (2 puntos), historia personal de psoriasis (1 punto), o historia familiar de psoriasis (1 punto).

Artritis psoriásica

- *Psoriasis actual*: se define como psoriasis cutánea o del cuero cabelludo en el momento de la visita y a juicio de un dermatólogo o reumatólogo.
 - *Historia personal de psoriasis*: se define como historia de psoriasis referida por el paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo o cualquier profesional de la salud cualificado.
 - *Historia familiar de psoriasis*: se refiere a historia de psoriasis en familiares de primer o segundo grado y según lo referido por el paciente.
2. Enfermedad psoriásica ungueal: onicolisis, *pitting* o hiperqueratosis en el examen físico actual (1 punto).
 3. Factor reumatoide negativo: cualquier método, excepto el látex, pero preferiblemente por ELISA o nefelometría, y de acuerdo al rango de referencia del laboratorio local (1 punto).
 4. Dactilitis actual: definida como tumefacción de un dedo entero, o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo (1 punto).
 5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular, que aparece como una osificación bien definida cerca de los márgenes articulares (excluidos los osteofitos) en una radiografía simple de manos o pies (1 punto).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En cuanto al diagnóstico diferencial, la artritis psoriásica tiene dos diagnósticos diferenciales principalmente. En la mano, la artrosis nodular que afecta a la articulación interfalángica distal, objetivándose nódulos de Heberden, y como oligoartritis seronegativa predominante de miembro inferior, a la gran simuladora en las enfermedades reumáticas, la gota.

Otra enfermedad con la que se debe realizar un diagnóstico diferencial es la artritis reumatoide, predominando en esta en la mayoría de los casos un factor reumatoideo (FR) elevado y en ocasiones presencia de nódulos reumatoideos.

A continuación mostramos una tabla comparativa entre artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.

	Artritis psoriásica	Artritis reumatoide	Osteoartritis	Espondilitis anquilosante
Afectación periférica	Asimétrica	Simétrica	Asimétrica	No
Sacroileítis	Asimétrica	No	No	Simétrica
Rigidez	Matutina y /o limitación de movimientos	Matutina y/o limitación de movimientos	Con los movimientos	Sí
Relación hombre/mujer	1:1	3:1	Afectación mano/pie más frecuente en mujeres	1:3
Entesitis	Sí	No	No	No
FR elevado	No	Sí	No	No
Asociación HLA	CW6, B27	DR4	No	B27
Lesiones ungueales	Sí	No	No	No
Psoriasis cutánea	Si	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de artritis psoriásica no hay ninguna prueba estándar, sino que se basa en la clínica (inflamación articular, afectación ungueal), apoyada por criterios radiológicos. Al igual que ocurre con las espondiloartropatías, no existe una correlación clara entre reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, VSG). El factor reumatoide, así como la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), son negativos. No obstante, la presencia de HLA B27 positivo nos hará pensar que ese paciente tiene una probabilidad mayor de entesopatía grosera (aquílea, rotuliana), uveítis anterior de repetición o afectación espinal.

Artritis psoriásica

- Proliferación ósea: casi siempre está presente. Es más frecuente en determinadas áreas, como son las adyacente a erosiones, en diáfisis, a través de las articulaciones y de inserciones tendinosas/ligamentosas.
- Erosiones en “lápiz-copa”. Las erosiones suelen ocurrir inicialmente en márgenes de articulación, afectando posteriormente al área central, pudiendo formar la clásica imagen de lápiz en copa al articularse el hueso sobre hueso erosionado.
- Distribución bilateral asimétrica.
- En esqueleto axial es típica la sacroileítis asimétrica y sindesmofitos gruesos irregulares alejados del raquis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la artritis psoriásica engloba tanto a las medidas farmacológicas y no farmacológicas.

El tratamiento debe dirigirse a alcanzar la remisión o, en su defecto, la mínima actividad de la enfermedad. Ante la sospecha de artritis psoriásica deberemos iniciar tratamiento adecuado para así poder minimizar el daño estructural, pudiendo argumentar a modo de resumen que un menor tiempo de evolución de la enfermedad parece predecir una mejor respuesta terapéutica. El impacto que genera esta enfermedad en la calidad de vida está relacionado con el dolor, problemas de la piel, incapacidad funcional y la fatiga, así como aspectos emocionales y sociales. Algunos de estos aspectos de impacto pueden ser menos accesibles a las terapias farmacológicas de la artritis psoriásica, lo que conduce a un impacto “residual” en ausencia de inflamación.

Además, la remisión puede ser difícil de lograr en APs. Para monitorizar la enfermedad utilizaremos diferentes parámetros, como son la afectación de articulaciones periféricas, el dolor, la evaluación global del paciente, la función física, calidad de vida, fatiga y reactantes de fase aguda principalmente.

Entre las principales recomendaciones generales en tratamiento no farmacológico:

- Ejercicio físico habitual de forma moderada.
- Adecuada alimentación e higiene del sueño.

- Evitar el tabaco y el alcohol (fundamentalmente con el uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos como metotrexato, leflunomida, AINEs o sulfasalazina).

La APs se beneficia del uso de FAMEs (fármacos modificadores de la enfermedad), que incluyen tanto a inmunosupresores sintéticos convencionales (metotrexato, ciclosporina A, leflunomida, sulfasalazina) como a terapia biológica con anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab). Además incorpora nuevas medicaciones con una acción basada en diferente mecanismo, el apremilast, como inhibidor selectivo de una fosfodiesterasa intracelular, y el ustekinumab y secukinumab como anticuerpos contra la vía IL-12/IL-23 e IL-17.

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser usados para aliviar síntomas musculoesqueléticos, pero no debería ser la única terapia utilizada si el enfermo presenta enfermedad activa durante más de tres meses.

En pacientes con artritis periférica, especialmente aquellos que evidencien factores de mal pronóstico (cinco o más articulaciones inflamadas, daño estructural en presencia de inflamación, valores elevados de proteína C reactiva o VSG y/o manifestaciones extra-articulares como dactilitis) debería plantearse inicio de tratamiento con FAMEs sintéticos, en un plazo máximo de tres meses, siendo el metotrexato o la leflunomida de primera elección (dosis eficaz de 15-24 mg vía oral o subcutánea).

Los glucocorticoides pueden usarse tanto mediante infiltraciones locales (no más de tres-cuatro/año en misma región anatómica) o de forma oral (a dosis bajas). Las inyecciones intraarticulares pueden ser efectivas en artritis periférica (monoartritis u oligoartritis), además de dactilis y entesitis (codo, bursa retrocalcánea).

Cuando exista artritis periférica con una respuesta inadecuada a tratamiento con FAME sintético debe plantearse un cambio de tratamiento a fármacos biológicos, normalmente a un anti-TNF. No hay diferencias entre la eficacia de los diferentes fármacos anti-TNF, aunque parece ser que etanercept es menos eficaz, o dependencia de dosis mayores a las empleadas en la enfermedad reumática inflamatoria. La terapia combinada de FAME sintético más terapia biológica ha demostrado beneficio en términos de mantenimiento del tratamiento y de niveles de respuesta. Si existiera una respuesta inadecuada con artritis periférica mantenida con tratamiento con FAME sintético y en los cuales los fármacos anti-TNF están contraindicados (pacientes con comorbilidades o historia de infec-

Artritis psoriásica

ción), o que prefieren no ser tratados con anti-TNF, una opción terapéutica son los fármacos dirigidos frente a la vía de la interleuquina IL-12-23 (ustekinumab) o IL-17 (secukinumab).

Se recomienda el cambio de fármaco biológico por otro de la misma familia (incluyendo permuta entre fármacos anti-TNF) en aquellos pacientes en los que no existe una evolución tórpida a pesar del tratamiento.

Fármacos empleados

Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides: se emplean de forma inicial para aliviar signos y síntomas de APs, teniendo en cuenta posibles efectos secundarios.

Los glucocorticoides pueden usarse tanto mediante infiltraciones locales (no más de tres-cuatro/año en misma región anatómica) o de forma oral (a dosis bajas) el mínimo tiempo necesario.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs): engloban a una serie de fármacos (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) que son considerados de primera línea de tratamiento frente a la artritis psoriásica periférica activa. De ellos se considera al metotrexato (15-25 mg vía oral o subcutánea) de primera elección por su efecto sobre la afectación articular y cutánea. Sin embargo, la eficacia sobre afectación axial y en entesitis no ha sido demostrada con estos fármacos.

Fármacos biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa: la terapia biológica está indicada en pacientes con enfermedad activa y refractaria a terapia convencional (AINEs, infiltraciones, FAMEs) excepto en aquellas circunstancias en las que la gravedad de la enfermedad limite la calidad de vida del paciente, estando entonces indicada la terapia biológica sin necesidad de haber usado tratamiento convencional. Su uso está extendido tanto a afectación periférica (articular, periarticular), axial y manifestaciones extraarticular (dactilitis).

Fármacos biológicos frente a dianas terapéuticas (apremilast): su uso se ha propuesto para pacientes con respuesta inadecuada a pacientes con FAMEs sintéticos y en los cuales los fármacos biológicos no están indicados, o pacientes que prefieren la vía oral. Podrían ser utilizados en aquellos que no presenten factores de mal pronóstico.

Manifestaciones clínicas	Tratamiento eficaz demostrado
Entesitis	Infliximab, golimumab, certolizumab, ustekinumab, apremilast (30 mg dos veces al día).
Dactilitis	Certoluzimab, ustekinumab, golimumab, infliximab, metotrexato en combinación con infliximab.
Afectación articular axial	Etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, secukinumab.
Afectación cutánea (psoriasis)	Metotrexato, ciclosporina A, leflunomida, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, apremilast.
Afectación ungueal	Terapia tópica: calcipotriol, tazaroteno, tacrolimus; ciclosporina, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab infliximab.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol* 2014;41:2277-85.
- Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynspan R, Lee S, et al. Treatments for nail psoriasis: A systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014;41:2306-14.
- Boehncke WH, Álvarez Martínez D, Solomon JA, Gottlieb AB. Safety and efficacy of therapies for skin symptoms of psoriasis in patient with psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol* 2014;41:2301-5.
- Browe AC. Artritis psoriásica. Artritis en blanco y negro. 1.ª ed. Madrid: Marban; 1994. p.167-184.
- Fisterra.com [sede Web]. Elsevier; Noviembre 2010. Guía clínica de artritis psoriásica. Disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/artritis-psoriasisica/>
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016 Mar;75(3):499-510.
- Nash P, Lubrano E, Cauli A, Taylor W, Olivieri I, Gladman D. Updated guidelines for the management of axial disease in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2286-9.
- Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj AB, Zisman D, Raychaudhuri SP et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: Managing comorbidities and extra-articular manifestations. *J Rheumatol* 2014;41:2315-22.

Artritis psoriásica

- Orbai A, Weitz J, Siegel EL et al. GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290-4.
- Queiro Silva R. Artritis Psoriásica. En: Mercedes Alperi López, editora jefe. *Manual SER de las Enf. Reumaticas*. 6.ª ed. Madrid: Elsevier; 2014. p 271-277.
- Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS et al. GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41:2295-300.
- Vv. Aa. *Guía práctica clínica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica*. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.

Espondilitis anquilosante

P. Fernández Domínguez y M. Sagristá González. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Mairena del Aljarafe. Hospital San Juan de Dios de Bormujos. Sevilla

J. Quijada Carrera. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria, de evolución crónica, que se caracteriza por la afectación del esqueleto axial. El término “espondilitis anquilosante” procede del griego: *spondylos* (vértebra) y *ankylosis* (soldadura).

Forma parte de las denominadas espondiloartropatías (EsA), que son un grupo de enfermedades reumáticas crónicas, con una base patogénica común y una fuerte asociación al antígeno de histocompatibilidad HLA B27. Otras espondiloartropatías son la artritis psoriásica, las artritis reactivas, las artropatías asociadas a las enfermedades inflamatorias intestinales, algunas formas de artritis juvenil o la espondiloartropatía indiferenciada. Las características asociadas a este grupo se reflejan en la tabla I.

Tabla I. Características comunes de las espondiloartropatías

Afectación clínica y radiológica de las articulaciones sacroiliacas.
Oligoartritis periférica, principalmente en extremidades inferiores.
Cursan frecuentemente con entesitis.
Asociación con otro tipo de patologías, como son: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis y/o otras lesiones cutáneas.
Frecuente asociación con procesos inflamatorios oculares, sobre todo a nivel de cámara anterior.
Aumento del riesgo cuando hay familiares afectados.
Aortitis ocasional y posibles trastornos de conducción cardiacos.
Factor reumatoide negativo.
Fuerte asociación al HLA B27.

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGÍA

La espondilitis anquilosante tiene una prevalencia aproximada de entre 2 a 10 casos por cada 100.000 habitantes en la raza blanca.

Está demostrada su fuerte asociación con el antígeno HLA B27, presente en el 90% de los casos de espondilitis anquilosante en la población caucásica. Sin embargo, solo el 2% de los pacientes con HLA B27 positivo desarrollan algún tipo de espondiloartropatía.

Presenta una mayor prevalencia en el sexo masculino, con una proporción 4:1.

El debut de la enfermedad suele darse en pacientes jóvenes, con un pico de máxima incidencia entre los 20 y los 30 años.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la espondilitis anquilosante es desconocida, aunque se está valorando la posible interacción entre factores genéticos y factores infecciosos.

Tanto la progresión de la enfermedad como los distintos procesos que esta conlleva (inflamación, daño estructural y formación excesiva de hueso) son los responsables de la aparición de los distintos signos y síntomas que padecen los pacientes afectados por la EA.

La región más frecuentemente afectada en la EA es el esqueleto axial, incluyendo las sacroiliacas, aunque también pueden verse afectadas articulaciones periféricas y partes blandas.

Desde el punto de vista histopatológico, a nivel del lecho inflamatorio encontramos células T, células B, macrófagos y células implicadas en la microangiogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma cardinal de esta enfermedad es el dolor de espalda de características inflamatorias, más frecuentemente a nivel lumbar o glúteo, así como la rigidez por reposo. Ambas manifestaciones son, a menudo, el punto de partida para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que cursan con dolor a este nivel.

Puede afectar además a articulaciones periféricas, fundamentalmente grandes, o tener manifestaciones extraarticulares que luego se detallan.

En los estadios avanzados suele producirse la fusión ósea completa de la columna.

Analizaremos por separado los distintos hallazgos clínicos y radiológicos asociados a la espondilitis anquilosante.

Signos y síntomas musculoesqueléticos

1. Dolor de espalda de tipo inflamatorio. Es el síntoma inicial más característico (tabla II).

Tabla II. Características del dolor inflamatorio
Inicio antes de los 40 años de edad.
Comienzo insidioso.
Mejora con el ejercicio.
No mejora en reposo.
Dificulta o interrumpe el descanso nocturno.

2. Alteraciones posturales. Con el avance de la enfermedad se va produciendo hipercifosis dorsal, deformidad en flexo de la columna cervical y caderas, y pérdida de la lordosis lumbar fisiológica.
3. Limitación de la movilidad articular de la columna.
4. Dolor a nivel de las nalgas, frecuentemente alternante, que sugiere afectación de las articulaciones sacroiliacas.
5. Dolor en caderas, típicamente en región inguinal. Asociado a un mayor grado de disfunción, y de peor pronóstico.
6. Artritis periféricas. Inflamación, dolor y rigidez a nivel de las distintas articulaciones afectadas (tobillos, caderas, rodillas, hombros, etc.).
7. Entesitis. Inflamación de la unión de tendones o ligamentos al hueso. Se manifiesta con dolor, rigidez y fragilidad en estas inserciones. Es frecuente la inflamación del tendón aquileo, epicóndilo, perirrotuliano y condroesternales.

Espondilitis anquilosante

8. Dactilitis. Son los típicos “dedo en salchicha”, por la tenosinovitis de los flexores y la presencia de artritis interfalángica.

Afectación extraarticular

1. Uveítis anterior aguda (UAA). Suele ser unilateral. Produce dolor, fotofobia y visión borrosa. Puede ser la primera manifestación, debiendo alertar de una posible EA de base.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con UAA de repetición tienen alguna forma de espondiloartropatía.

La gravedad de la UAA no se correlaciona con la actividad de la EA en caso de que exista. Sin embargo, sí se asocia a un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y a la presencia de HLA B27 positivo.

2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Entre el 50 y el 60% de los pacientes con EA objetivan en la endoscopia digestiva alta o la colonoscopia algún tipo de lesión de la mucosa de íleon o colon. Cursando la mayoría de las veces de forma asintomática.

Una minoría de estos pacientes desarrollan signos compatibles con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Entre el 4 y el 10% de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) presentan EA. Hasta el 30% de los individuos con EII pueden evidenciar cambios radiológicos a nivel de las sacroiliacas de forma asintomática.

3. Psoriasis. Está presente en aproximadamente el 10% de los pacientes con EA y supone un mayor riesgo de presentar afectación a nivel de articulaciones periféricas.
4. Enfermedad pulmonar. Es poco frecuente. Si aparece, lo hace en estadios avanzados de la enfermedad, debido a alteraciones musculoesqueléticas de la pared torácica, que provoca daño pulmonar de tipo restrictivo, entre otros.
5. Enfermedad cardiovascular. Los pacientes con EA tiene un riesgo cardiovascular aumentado respecto a la población general. Además pueden producirse asociadas a esta enfermedad, insuficiencia valvular aórtica y trastornos de la conducción, por fibrosis de la válvula aórtica que invade finalmente el septo ventricular.
6. Nefropatía. Normalmente se trata de una complicación secundaria a la ingesta crónica de AINE.

7. Neuropatía. Pueden producirse:

- Síndromes mielocompresivos, debidos a fracturas vertebrales, lesiones destructivas discales o estenosis de canal por osificaciones ligamentosas.
- Síndrome de “cola de caballo” o “cauda equina”. Suele ser una complicación rara, que aparece en estadios avanzados de la enfermedad. Puede producir dolor o anestesia en “silla de montar”, mal control de esfínteres y disfunción eréctil.
- Luxación atloaxoidea. Mucho menos frecuente que en casos de artritis reumatoide.

8. Amiloidosis. Se asocia a enfermedad activa de larga evolución, con mayor afectación de articulaciones periféricas y con carácter más persistente y erosivo.

9. Osteoporosis. Más frecuente en aquellos pacientes con mayor actividad inflamatoria o limitación. Aumenta el riesgo de fracturas vertebrales, ya de por sí importante cuando hay anquilosis ósea.

Manifestaciones radiológicas

Los hallazgos radiológicos que afectan a la columna y las articulaciones en la EA habitualmente se van haciendo evidentes con el transcurso de la enfermedad.

1. Sacroileítis. Es la lesión radiológica más precoz, que típicamente será bilateral y simétrica, y que suele apreciarse en la radiografía en proyección especial para sacroiliacas.

Puede clasificarse en cinco grados, que se resumen en la tabla III.

Tabla III. Clasificación de la sacroileítis
Grado 0: Normal.
Grado 1: Cambios incipientes.
Grado 2: Pequeñas áreas de erosión y esclerosis, sin alteración de la anchura de la articulación.
Grado 3: Anormalidad evidente. Sacroileítis moderada o avanzada, con uno o más de los siguientes: erosiones, esclerosis evidente, ensanchamiento, estrechamiento o bien anquilosis parcial.
Grado 4: Anquilosis total.

Espondilitis anquilosante

2. A nivel espinal, los hallazgos radiológicos iniciales son fundamentalmente los ocasionados por la inflamación a nivel de la inserción de los anillos fibrosos discales de los cuerpos vertebrales, que van produciendo áreas de esclerosis que va proporcionando una morfología cuadrada al cuerpo vertebral (*squaring*). Además se produce, con el tiempo, la osificación de las fibras más externas del anillo fibroso discal, formando puentes, denominados “sindesmofitos”, entre un cuerpo vertebral y el siguiente. En fases más avanzadas, estos sindesmofitos pueden apreciarse a lo largo de toda la columna, dándole a esta una apariencia característica en “caña de bambú”.

Otros posibles hallazgos son la discitis, la artritis interapofisaria o las fracturas interapofisarias.

3. A nivel extraarticular, predomina la tendencia a la anquilosis frente a la osteoporosis yuxtaarticular, la periostitis o las erosiones (más propias de la artritis reumatoide).
4. A nivel de las entesis, se puede valorar la presencia de signos inflamatorios con la ayuda de la ultrasonografía.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En general, los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Los más utilizados son:

- Elevación de los reactantes de fase aguda (VSG o PCR), cuya concentración aumenta en porcentajes variables en procesos inflamatorios sistémicos activos. Unos valores normales de RFA no descartan presencia de enfermedad. El valor de los RFA no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.
- Factor reumatoide, característicamente negativo.
- El análisis bioquímico del líquido intraarticular es de perfil inflamatorio (aumento de células de la serie blanca con predominio de polimorfonucleares neutrófilos), con cultivo negativo.
- Finalmente, el HLA B27 es típicamente positivo hasta en un 90-95% de los casos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda utilizar los Criterios de Nueva York para establecer el diagnóstico de EA, que consisten en:

Criterios clínicos

- Dolor lumbar y rigidez de más de tres meses de duración, que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo.
- Limitación de movimientos de la columna lumbar en el plano sagital y frontal.
- Limitación de la expansión torácica con respecto a los valores normales corregidos para edad y sexo.

Criterios radiológicos

- Sacroileítis bilateral de al menos grado 2 o unilateral de grados 3 o 4.

Establecemos el diagnóstico cuando se cumple el criterio radiológico y al menos nos dé los criterios clínicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la espondilitis anquilosante es fundamentalmente la artritis reumatoide y el resto de espondiloartropatías, así como todos los procesos que pueden cursar con lumbalgia crónica de perfil inflamatorio, como son la fibromialgia, la sacroileítis infecciosa, la hiperostosis difusa idiopática del hueso, la fractura compresiva vertebral, la osteítis condensante, la osteocondritis erosiva, la fiebre mediterránea familiar, la patología discal, el síndrome de la “cola de caballo” o “cauda equina” y la patología maligna del raquis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EA se basa tanto en medidas físicas como farmacológicas. En general, será necesario un abordaje multidisciplinario, donde el papel de coordinación correrá a cargo del reumatólogo.

Los objetivos del tratamiento en la EA van a ser fundamentalmente dos, reducir el dolor y rigidez articular, para prevenir en la medida de lo posible la progresión de la enfermedad y con ella la anquilosis y la deformidad que desencadenan, mejorando así la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes.

Espondilitis anquilosante

A la hora de plantear el abordaje farmacológico de los pacientes con EA, es importante tener en cuenta el tiempo de evolución, las manifestaciones clínicas con las que se presenta la enfermedad y las expectativas del paciente en cuanto a calidad de vida.

- **Antiinflamatorios no esteroideos.** Los AINEs son el tratamiento inicial de elección en la EA, ya que además de reducir el dolor y la rigidez, se ha demostrado que, de forma pautada, pueden retrasar la progresión radiológica de la enfermedad a nivel vertebral. De hecho, en más de la mitad de los pacientes, los AINEs serán el único tipo de medicación necesaria para el control de los síntomas.
- **No existe un AINE de elección.** Sí se deben usar dosis iniciales completas, como por ejemplo: diclofenaco (100 mg/12 h), naproxeno (500 mg/12 h), ibuprofeno (600 mg/8 h), celecoxib (400 mg/24 h), etoricoxib (90 mg/24 h),...
- **Corticoides.** Solo está recomendado su uso vía oral, por periodos cortos y en dosis decrecientes en los brotes de artritis periféricas o por infiltración local en los casos de artritis, tendinitis o entesitis.
- **Fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos o convencionales.** Sulfasalazina, metotrexato o leflunomida se reservan para los pacientes con artritis periféricas, puesto que no han demostrado mejorar los síntomas axiales ni las entesitis. Este tipo de fármacos solo podrán prescribirse desde la Atención Especializada.
- **Fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos: terapia anti-factor de necrosis tumoral-alfa.** Se reservan para casos refractarios al tratamiento con AINEs, con una tasa de respuesta de hasta el 70%, mejorando las manifestaciones clínicas y la funcionalidad de los pacientes y, por tanto, su calidad de vida.
- En la actualidad hay cinco **fármacos anti-TNF-alfa** aprobados para su uso en EA (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab). Todos ellos serán prescritos por el reumatólogo cuando el paciente objective enfermedad activa a pesar de un ensayo terapéutico con, al menos, dos AINEs durante cuatro semanas en total, a la máxima dosis recomendada o tolerada, o contraindicación para usar un AINE.

Tratamiento no farmacológico

- **Terapia física.** El ejercicio físico es la medida no farmacológica más importante, y su principal objetivo es prevenir o retrasar la restricción de la

movilidad espinal y mejorar el dolor y la rigidez. La mayoría de las recomendaciones incluyen la educación y el ejercicio como parte del manejo global del paciente con EA. La fisioterapia se puede acompañar de otras técnicas, como la balneoterapia y la electroterapia.

- **Educación sanitaria.** La educación sanitaria y las actividades de determinadas asociaciones y grupos de ayuda han demostrado promover y mejorar la capacidad funcional de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Collantes Estévez E. Espondilitis anquilosante. En: Mercedes Alperi López, editora jefe. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 6.ª ed. Madrid: Elsevier; 2014. p. 261-269.
- Espoguía Group. Espoguía 2009. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2010. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/espondilitis_anquilosante_6/evaluacion.php
- Pablos Alvarez JL et al. Fisiopatología de las artritis crónicas. En: Cañete Crespillo J.D., director. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p. 185-190.
- Torre Alonso JC et al. Espondilitis anquilosante. En: Juan D. Cañete Crespillo, director. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008. p. 190-198.



Artropatías microcristalinas

C. Blanco Rubio y M. J. Borrego Gómez. Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud "Las Palmeritas". Sevilla

M. Fernández Alba. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

HIPERURICEMIA Y GOTA

El ácido úrico (AU) es el producto de la degradación de las purinas, convirtiéndose en urato en los tejidos que contienen xantina oxidasa (sobre todo hígado e intestino delgado); la mayor parte se elimina por los riñones y en menor parte por el intestino.

Se denomina hiperuricemia a la concentración de AU en plasma mayor a 6,8 mg/dl. Considerándose esta una condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de la gota, puesto que tan solo un 10% de pacientes con hiperuricemia asintomática desarrollarán manifestaciones clínicas.

Los niveles de AU se mantienen bajos durante la pubertad, aumentando posteriormente en los varones de manera progresiva y en las mujeres tras la menopausia (efecto uricosúrico de los estrógenos).

La gota es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente en varones adultos y mujeres posmenopáusicas. Su prevalencia es mayor en países desarrollados, donde la longevidad, la accesibilidad a medicamentos y los hábitos dietéticos han llevado la prevalencia de la gota hasta el 1% de la población adulta y hasta el 5% de los varones mayores de 65 años.

Se está demostrando en diversos estudios la importancia de la relación entre la gota y distintas patologías, como son la enfermedad renal crónica (ERC), la hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), hiperglucemia/diabetes, hipertrigliceridemia y obesidad.

La gota se ha asociado recientemente a un aumento del riesgo cardiovascular y de la tasa de mortalidad, mayoritariamente por acontecimientos cardiovasculares y de forma independiente respecto de los valores de uricemia.

Artropatías microcristalinas

ETIOLOGÍA

Ante cualquier paciente que presente en consulta de Atención Primaria (AP) unos niveles de AU por encima de los valores normales, tendremos que investigar el porqué de este hecho; existen dos mecanismos principales que nos llevarán a esta situación, siendo el más frecuente la existencia de una alteración a nivel de la excreción renal.

¡Ojo!, en la mayoría de pacientes gotosos no se detecta causa de la enfermedad: gota idiopática.

1. Disminución de excreción renal: 90-95%:

- Fármacos: *tiazidas y diuréticos de asa constituyen la causa identificable más frecuente*, AAS a dosis bajas (¡ojo!, a dosis >2 g/día son uricosúricas), ácido nicotínico, etambutol y ciclosporina A.
- Enfermedades renales, diabetes insípida, acidosis láctica...

2. Aumento de síntesis 5-10%:

- Dieta (la menos importante realmente); una dieta estrictamente baja en purinas consigue disminuciones de AU muy discretas (aproximadamente 1 mg/dl).
- Situaciones que provocan aumento del catabolismo de las purinas; enfermedades mielo/linfoproliferativas, mielomas y otros tumores, tratamiento con quimioterápicos, hemólisis, policitemias...
- Defectos hereditarios enzimáticos; muy infrecuentes, manifestaciones clínicas de gota precoces con manifestaciones sistémicas añadidas.

3. Mecanismos combinados: déficits enzimáticos y alcohol los más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En AP encontraremos un amplio abanico de presentación de esta enfermedad, que podría seguir la siguiente secuencia:

- **Hiperuricemia asintomática:** niveles elevados de AU, el 90% de estos pacientes nunca llegarán a presentar manifestaciones clínicas.

- **Artritis gotosa:**

Clínica y localización: monoartritis aguda interrecurrente con signos inflamatorios (tumefacción, aumento de temperatura, eritema y dolor).

A veces, tras múltiples episodios, el ataque de gota aguda puede ser poliarticular; afectándose articulaciones periféricas de las extremidades inferiores, con mayor frecuencia la primera metatarsfalángica (podagra).

Además de articulaciones, los episodios de inflamación aguda afectan también a bursas superficiales como la olecraniana o pre-rotuliana. A veces asociado a febrícula. La duración del cuadro es de unos días, remitiendo incluso sin tratamiento (que acelera remisión y disminuye los síntomas).

Desencadenantes: traumatismos, infecciones, hospitalización, ayuno, disminución de peso, comidas copiosas, alcohol, medicamentos, cambios bruscos de uricemia...

¡Ojo!, tras el primer ataque de gota, un alto porcentaje sufre una segunda crisis en los años siguientes.

- **Gota intercrítica:** periodos asintomáticos entre episodios de artritis gotosa.
- **Gota tofácea crónica:** los tofos son granulomas con gran capacidad erosiva ósea. Baja incidencia actualmente gracias al pronto diagnóstico, no obstante, en algunos de nuestros cupos de AP aún podemos ver la grave afectación en pacientes de edad avanzada.

Clínica y localización: dolor y deformidad articular. Predominan en zonas periarticulares y en tejido celular subcutáneo (algunas zonas características son el olécranon, el tendón de Aquiles o el pabellón auricular).

- **Afectación renal:**

Nefrolitiasis: puede aparecer previa o posteriormente al ataque de artritis gotosa.

Nefropatía por AU: aparece en situaciones de producción intensa de AU, por ejemplo, tras quimioterapia. Manifestado clínicamente como insuficiencia renal aguda potencialmente reversible.

Nefropatía por urato: nefropatía intersticial causada por depósito de urato. Aparece en fases avanzadas de la enfermedad y no puede diagnosticarse en ausencia de artritis gotosa.

Artropatías microcristalinas

DIAGNÓSTICO

Identificación de cristales de AU en líquido sinovial de la articulación en cuestión o material tofáceo. El cuadro clínico y los niveles de AU ni confirman ni excluyen el diagnóstico de gota. Una vez superado el episodio agudo, el paciente con gota deberá ser estudiado mediante análisis de sangre y orina con determinación de los siguientes parámetros: hemograma, bioquímica (perfil general, renal y hepático), reactantes de fase aguda, estudio de eliminación de AU en orina y estudio del líquido sinovial (en caso de derrames articulares).

TRATAMIENTO

El objetivo es alcanzar niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl, aunque concentraciones inferiores pueden acelerar la curación de la enfermedad.

- **Hiperuricemia asintomática:** no indicado tratamiento medicamentoso:

Recomendaciones preventivas; evitar ayuno prolongado, mantener peso adecuado, beber abundante agua, evitar alcohol, sobre todo los de alta graduación, disminución de ingesta de alimentos ricos en purinas, carnes y vísceras de animales, mariscos, huevas, quesos grasos curados....

El papel de la dieta queda limitado, sin embargo, la educación del paciente y modificaciones en el estilo de vida se dirige contra los factores de riesgo cardiovascular como hiperglucemia/DM, HTA, obesidad e hipertrigliceridemia.

- **Artritis gotosa aguda:** tratamiento de la inflamación:

1. Reposo articular.

No modificar los niveles plasmáticos de ácido úrico. Durante el episodio agudo no debe iniciarse tratamiento hipouricemiante o uricosúrico, ni modificarse la dosis si ya se había iniciado.

2. Fármacos:

- **Antinflamatorios no esteroideos (AINEs):** iniciar a dosis máximas y suspender tratamiento en cuanto se resuelva el ataque, mantenerlos durante tres-cuatro días después de desaparición de la inflamación.

Contraindicados en pacientes con enfermedad péptica activa. Precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca.

- **Colchicina:** inhibe la movilidad de leucocitos, fagocitosis de cristales de urato y actividad antimitótica.
- Ataque de gota: 1 mg vo al primer signo de ataque. Si persiste, 1 mg adicional a las dos horas. Dosis máxima: 2 mg en las primeras 24 horas y 6 mg en los primeros cuatro días.

Si persistencia del dolor, se podría repetir esta pauta, pero siempre después de al menos tres días sin tratamiento (“periodo de lavado”).

- Prevención de ataque de gota: 1 mg/día durante 6-12 meses.

Su efecto secundario principal es el gastrointestinal (diarrea y dolor abdominal).

- **Glucocorticoides:** administración intraarticular o vía oral en pacientes con gota aguda con diagnóstico confirmado cuando los AINEs o colchicina están contraindicados o en casos resistentes.

- **Artritis intercrítica y crónica:** tratamiento de la hiperuricemia:

Debe tratarse la hiperuricemia en todos los pacientes con artritis aguda recidivante, los que han presentado artritis gotosa y nefrolitiasis y los que padecen artropatía crónica tofácea.

Antes del inicio del tratamiento el paciente no debe presentar clínica inflamatoria articular y debe haber empezado tratamiento profiláctico con colchicina.

Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos.

No combinar dos fármacos reductores de uricemia con el mismo mecanismo de acción.

Disminución de producción de AU:

1. Alopurinol:

- Indicación: buena función renal, pacientes en los que estén contraindicados los uricosúricos y en la gota tofácea crónica.
- Contraindicación: precaución en IR.
- Dosificación: 2 a 10 mg/kg/día después de las comidas; si problemas de tolerancia, administrar varias veces al día.
- Efectos secundarios más frecuentes: erupción cutánea, molestias digestivas, diarrea.

Artropatías microcristalinas

- Efectos secundarios graves: alopecia, fiebre, toxicidad hepática.
- Interacción: amoxicilina, ampicilina, azatioprina, ciclosporina.

2. Febuxostat:

- Indicación: ERC leve-moderada.
- Contraindicación: ERC avanzada, ICC, CI.
- Dosificación: 80 mg/día con independencia de las comidas; si trascurridas dos-cuatro semanas el AU es >6 mg/dl, puede considerarse administración de 120 mg una vez al día.
- Efectos secundarios frecuentes: erupción, cefalea, diarrea, náuseas, aumento de transaminasas.
- Interacción: azatioprina.

3. Aumento de excreción renal: *benzbromarona (probenecid y sulfipirazona no comercializados en España)*:

- Indicación: hiperuricemia secundaria a descenso de excreción renal con buena función renal.
- Prescripción limitada a Nefrología y Reumatología.
- Contraindicación: nefrolitiasis, deterioro de la función renal, insuficiencia hepática, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos.
- Dosificación: 50-100 mg/día, pudiendo aumentarse hasta 200 mg/día.
- Efectos secundarios más frecuentes: hipersensibilidad, erupción cutánea y molestias digestivas.
- Efectos secundarios graves: poco frecuentes pero toxicidad hepática y síndrome nefrótico.

Situaciones especiales

Enfermedad renal crónica: ajustar alopurinol a función renal. Usar febuxostat preferiblemente.

HTA: evitar tiazidas y diuréticos del asa. Iniciar tratamiento con antagonistas de receptores de angiotensina o calcioantagonistas.

4. Artritis por depósito de cristales de calcio:

a) Depósito de hidroxapatita cálcica (HA):

La HA es el mineral principal del hueso y dientes. La mayoría de calcificaciones de partes blandas del organismo son de HA.

Etiología: la mayoría de las veces suele ser idiopática.

Manifestaciones clínicas: desde cuadros asintomáticos hasta periartrosis calcificante del hombro, artrosis, cuadros de pseudogota hasta artropatías destructivas en rodilla y hombro (“hombro de Milwaukee”).

Radiología: calcificaciones distróficas y metastásicas.

Tratamiento: AINEs, colchicina o infiltración corticoidea. A veces puede ser necesaria valoración quirúrgica reparadora por los grandes cambios destructivos.

b) Pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD):

Proceso frecuente en pacientes mayores de 80 años.

Etiología:

- En personas jóvenes se asocia a enfermedades metabólicas (hiperparatiroidismo primario, hemocromatosis, hipomagnesemia).
- Entre la tercera y quinta décadas de la vida aparecen las formas hereditarias dominantes con afectación poliarticular grave.
- En personas de mayor edad suelen ser de causa idiopática.

Manifestaciones clínicas: la mayoría suelen ser asintomáticas. No obstante, al ser un proceso tan común, el pequeño porcentaje de casos en los que se producen manifestaciones clínicas basta para que se trate de un motivo de consulta habitual.

Localización: rodilla→carpo→hombro→tobillo→codo→articulaciones de las manos y pies.

5. Manifestaciones clínicas:

a) Artritis aguda (pseudogota):

Clínica: monoartritis aguda de repetición. A veces asociada a febrícula/fiebre.

Desencadenantes: igual que la gota aguda.

Tratamiento: igual que la gota aguda.

b) Artropatía crónica por pirofosfato:

Clínica: parecida a la artrosis primaria; proceso escasamente inflamatorio, lentamente progresivo y degenerativo.

Artropatías microcristalinas

Imagen radiográfica: depósitos densos puntiformes, lineales o ambos, a los que se denomina condrocalcinosis, que se aprecian en rodilla, en ligamento triangular del carpo o en la sínfisis del pubis.

Tratamiento: sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. 2009 (2016);61(2):225-32.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 2005;143(7):499-516.
- de Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):157-8.
- Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. Curr Opin Rheumatol. 2012 Mar;24(2):127-31.
- Nouvenne A, Ticinesi A, Morelli I, Guida L, Borghi L, Meschi T. Fad diets and their effect on urinary stone formation. Transl Androl Urol. 2014 Sep;3(3):303-12.
- Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. Arthritis Rheum. 1984;25(2):209-12.
- Smith EU, Díaz-Torne C, Pérez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):811-27.
- Taylor WJ, Grainger R. Clinical features of gout. En: Terkeltaub R, editor. Gout and other crystal arthropathies. 1st edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2011. p. 105-20.
- Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the adult US population: NHANES 2007-2008. Arthritis Rheum. 2011;63(10).

Patología del metabolismo óseo. Osteoporosis

M. Viedma Sánchez y A. Rodríguez-Morcillo Guardia. Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud "San Pablo". Sevilla

P. León Rubio. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, cuya prevalencia e incidencia van en aumento, a la par que el envejecimiento de la población. La prevalencia en la población española mayor de 50 años está en torno al 11%. Se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea, lo que predispone a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia ósea es el resultado del equilibrio entre la densidad mineral ósea (valor máximo de masa ósea) y la calidad ósea (representada por la micro-arquitectura, recambio y mineralización del hueso).

Podemos distinguir entre osteoporosis primarias y secundarias. Dentro de las osteoporosis primarias diferenciamos dos tipos: la posmenopáusica o tipo 1, debida a la caída de estrógenos en la mujer en la menopausia, y la senil o tipo 2, como consecuencia del envejecimiento del hueso. Entre las causas de osteoporosis secundarias destacan el uso de ciertos fármacos como los glucocorticoides y la heparina, el hiperparatiroidismo, trastornos tiroideos, deficiencias de vitamina D y enfermedades hereditarias como la osteogénesis imperfecta o síndrome de Marfan, entre otros.

La importancia de esta enfermedad radica en que no se suele realizar un abordaje adecuado de estos pacientes, a pesar de su alta prevalencia y de la afectación de la calidad de vida que pueden sufrir cuando aparece la fractura, estando en ocasiones infradiagnosticada. Todo un reto para los profesionales de la Atención Primaria.

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

CLÍNICA

La consecuencia clínica de la osteoporosis es la fractura por fragilidad o fractura osteoporótica. Se define fractura por fragilidad aquella que ocurre tras un pequeño impacto, como caída desde la propia altura, o por un traumatismo menor, como agacharse o estornudar, que en condiciones normales, en un hueso sano no provocarían daños. Su prevalencia en la población adulta española de entre 50 y 84 años es del 21%. La probabilidad de tener una fractura por fragilidad a lo largo de la vida es del 12% y en una mujer posmenopáusica esta cifra se eleva hasta el 40%.

Las más frecuentes son las de columna vertebral (46%), seguidas de cadera (20%), antebrazo distal (15%) y húmero proximal. También pueden producirse en pelvis, costillas, fémur distal y tibia. No se consideran fracturas por fragilidad las producidas en cráneo o en macizo facial.

Dependiendo del sitio de la fractura, la repercusión sobre la calidad de vida y la mortalidad es diferente. La fractura de cadera es la que tiene mayor mortalidad, hasta el 20% de los pacientes en el primer año tras la fractura, y una alta morbilidad, incapacitando al paciente para realizar sus actividades diarias y precisando ayuda para la deambulación posteriormente hasta en el 80% de los casos.

La fractura vertebral se define como la pérdida de más del 20% de la altura anterior, posterior o central de una vértebra. Se localizan fundamentalmente entre D7 y L2. Más de la mitad de los casos son asintomáticos y se diagnostican como hallazgo casual en las radiografías. El dolor secundario a una fractura vertebral es intenso, aparece con el movimiento y condiciona una gran limitación funcional. Provocan pérdida de altura y deformidades de la columna, fundamentalmente aumento de la cifosis dorsal y escoliosis, que en casos graves pueden llegar a imposibilitar la bipedestación, caminar o incluso afectar la capacidad pulmonar del paciente. Las fracturas de antebrazo distal suelen recuperarse de manera completa y presentan buena evolución. Normalmente son las primeras en aparecer en el paciente con osteoporosis, por lo que ante un individuo con este tipo de fracturas debemos valorar la presencia de una posible osteoporosis.

DIAGNÓSTICO

Al ser la osteoporosis una enfermedad asintomática hasta la aparición de la fractura, es primordial que se realice un diagnóstico precoz para poder llevar a cabo una prevención adecuada y una estrategia de tratamiento encaminada a reducir el riesgo de fractura.

Anamnesis

Se hará un interrogatorio con énfasis en:

Variables sociodemográficas: edad, sexo y raza, escolaridad y ocupación.

Antecedentes heredo-familiares: historia de familiares de primer grado con osteoporosis y fracturas por fragilidad.

Antecedentes personales no patológicos: ingesta diaria de calcio y vitamina D en la dieta, antecedentes de caídas, historia personal de fracturas por fragilidad, exposición solar, nivel de ejercicio físico, historia de tabaquismo y alcoholismo.

Antecedentes gineco-obstétricos: dado que la deficiente exposición a estrógenos es uno de los principales factores de riesgo, se evaluará la edad de la menarquia, menopausia y número de embarazos, así como tratamiento con terapia hormonal sustitutiva y su duración.

Antecedentes personales patológicos: el empleo de fármacos que producen descalcificación y padecimientos que produzcan osteoporosis secundaria o que incrementen el riesgo de fracturas.

Exploración física

Debe incluir peso y talla del paciente, y explorar correctamente la columna vertebral, para descartar que haya algún tipo de deformidad.

Analítica

Es importante, de modo basal, realizar un hemograma con VSG, bioquímica con niveles séricos de calcio y fósforo, PTH, FA, niveles de vitamina D (25-OH-vitamina D) y función renal.

En casos concretos, ante sospecha clínica, pueden solicitarse otras pruebas de laboratorio para descartar patología asociada: pruebas de función tiroidea, filtrado glomerular (por ejemplo, en mayores de 80 años), proteinograma y proteínas de Bence-Jones ante la intuición de mieloma múltiple o plasmocitoma, niveles de cortisol sérico (sospecha de Cushing primario), hormonas sexuales si se sospecha hipogonadismo, calciuria en orina de 24 horas si se intuye hipercalciuria idiopática en pacientes con litiasis renal o nefrocalcinosis.

No se recomienda la realización sistemática de marcadores de remodelado óseo tales como: osteoprotegerina, CTX en suero, NTX en orina, osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea o hidroxiprolina. Estas pruebas tienen su indicación como monitorización del tratamiento en casos específicos, habitualmente en el ámbito de

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

la investigación clínica. Si se realizan, hay que considerar que para su adecuada reproducibilidad e interpretación, tienen un ritmo circadiano peculiar, que le da gran variabilidad a los resultados si las pruebas no se recogen adecuadamente.

Radiografías

Son de gran utilidad para detectar deformidades vertebrales y antecedentes de fracturas. Se recomienda realizar radiografía lateral de columna dorsal con foco en D8 y lumbar con foco en L2. Las radiografías anteroposteriores son útiles para precisar las lesiones, pero no indispensables para el diagnóstico, y se solicitarán según indicación clínica. En las radiografías buscaremos signos de disminución de la densidad ósea, como son el predominio de las trabéculas verticales sobre las horizontales, esclerosis de los platillos vertebrales, deformidades en cuña anterior, posterior, aplastamiento central o bicóncavo o el aplastamiento vertebral completo. En la fractura vertebral se produce una pérdida de altura superior al 20% en cualquiera de los segmentos del cuerpo vertebral. Usaremos la clasificación de Génant (Fig. 1) para establecer el grado de fractura según la pérdida de altura y morfología de las mismas.

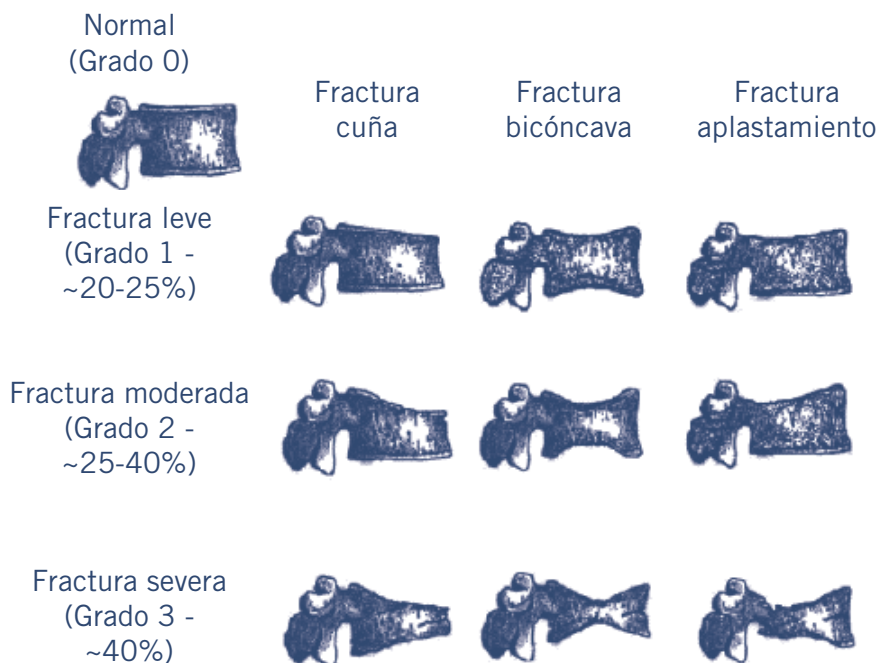


Figura 1. Método Génant para clasificación de fracturas vertebrales.

Las fracturas vertebrales osteoporóticas tienen una serie de características que ayudan a su diferenciación de las fracturas secundarias a otras causas, como son su localización normalmente entre D4 y L4, no suelen desplazarse y generalmente respetan los pedículos, conservando el espacio interdiscal.

Densitometría ósea (DMO)

Mide la cantidad de masa ósea. Se considera como referencia la densitometría radiológica de doble energía (DEXA). Se suele realizar en columna lumbar y cuello femoral. Sus valores vienen expresados en gramos/cm² y se obtienen dos resultados:

Z-Score: que compara el resultado obtenido con los valores de personas de su misma edad, talla y sexo.

T-Score: que compara el resultado obtenido con valores de personas jóvenes (20-30 años).

Los *scores* indican las desviaciones estándar (DE) sobre el promedio. Según los valores de *T-Scores*, la OMS establece cuatro categorías:

- Normal: *T-Score* > -1 DE.
- Osteopenia: *T-Scores* entre -1 y -2,5 DE.
- Osteoporosis: *T-Scores* < -2,5 DE.
- Osteoporosis establecida: *T-Score* -2,5 DE y fractura por fragilidad.

El problema principal de la DMO es que tiene una elevada especificidad pero muy baja sensibilidad. Su uso como cribado no es coste-efectivo y tampoco permite identificar individualmente quién va a tener una fractura. Hasta el 96% de las fracturas por fragilidad ocurren en población que tiene una DMO normal. La tendencia actual es usarla como una herramienta más que nos ayude a determinar el riesgo de fractura del paciente.

Valoración del riesgo de fractura

Una vez realizado el diagnóstico de osteoporosis, debemos establecer el riesgo que tiene el paciente de presentar una fractura por fragilidad. Esta estratificación del riesgo podemos establecerla a partir de un abordaje clínico, mediante la presencia o no de factores de riesgo (tabla I) o también mediante el algoritmo clínico de estratificación del riesgo de fractura FRAX (tabla II). El FRAX es un algoritmo disponible en internet que calcula la probabilidad de presentar una frac-

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

tura mayor (cadera, vértebra, húmero y antebrazo) y una fractura de cadera en los siguientes diez años. El FRAX puede calcularse con o sin el resultado de la DMO, por ello resulta útil para su empleo previo a la realización de esta prueba y en el ámbito de medicina de Atención Primaria. Actualmente, es el instrumento más recomendado para el cálculo del riesgo de fractura por fragilidad. Sin embargo, tiene limitaciones y el juicio clínico del médico sigue siendo fundamental.

Tabla I. Estrategia clínica de la estratificación del riesgo de fractura	
Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo menores
Fractura previa por fragilidad	Consumo de >3 unidades de alcohol al día.
Antecedentes en familiares de primer grado de fractura de cadera	Tabaquismo actual.
Edad ≥ 65 años	Diabetes mellitus tipo 1.
IMC < 20 mg/kg/m ²	Artritis reumatoide.
Tratamiento con glucocorticoides	Hipertiroidismo.
Menopausia antes de los 45 años	Tratamientos inhibidores de la bomba de protones.
Tratamiento con inhibidores de aromatasa	Multinutrición crónica y mala absorción intestinal.
Presencia de dos o más caídas en el último año	Otros a considerar: cáncer de próstata y su tratamiento.
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE FRACTURA SEGÚN FACTORES DE RIESGO	
Riesgo de fractura alto: ≥ 2 criterios mayores. Todos los factores con una fractura previa por fragilidad vertebral, de cadera, de pelvis o húmero, se incluyen en este grupo.	
Riesgo de fractura intermedio: ≥ 3 criterios menores o un criterio mayor más uno menor. Los pacientes con fractura previa por fragilidad de localización distinta a vértebras, cadera, pelvis o húmero, por ejemplo, antebrazo distal o metatarso, se incluyen en este grupo.	
Riesgo bajo: ausencia de criterios mayores; < 3 criterios menores. Un criterio mayor sin criterios menores, exceptuando la fractura previa por fragilidad.	

Tabla II. Estrategia según FRAX para la estratificación del riesgo de fractura	
Factores de riesgo continuos	Factores de riesgo dicotómicos
Edad	Sexo.
DMO (para estratificar el riesgo puede emplearse sin DMO)	Padre o madre con fractura de cadera.
	Tabaquismo actual.
	Tratamiento con glucocorticoides.
	Artritis reumatoide.
	Osteoporosis secundaria.
	Consumo de más de tres unidades de alcohol al día.
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE FRACTURA SEGÚN FRAX	
Riesgo de fractura alto: FRAX $\geq 10\%$ (sin DMO). Riesgo de fractura intermedio: FRAX (sin DMO) $\geq 3,5$ y $< 10\%$. Riesgo de fractura bajo: FRAX (sin DMO) $< 3,5$.	

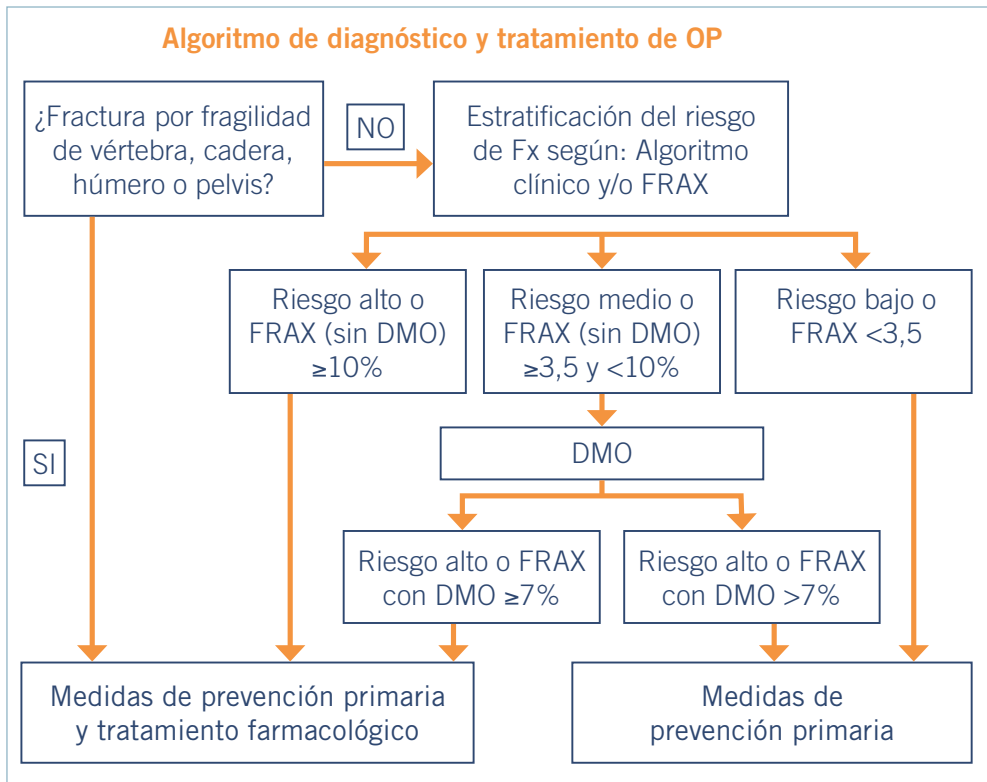
ABORDAJE DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS

Ante un paciente diagnosticado de osteoporosis surgen dos cuestiones fundamentales: por un lado, saber cuándo está indicado realizar una DMO y, por otro, cuándo es necesario iniciar el tratamiento farmacológico. Actualmente no existe un consenso sobre la estrategia a seguir con estos pacientes, lo que conlleva a muchas controversias entre distintos expertos en metabolismo óseo. Una posible solución sería establecer una estrategia de actuación en base al riesgo de fractura que presente el paciente, calculado tanto a partir de criterios clínicos o por FRAX sin DMO. De manera que en aquellos pacientes con alto riesgo de fractura o que ya presenten fracturas por fragilidad estaría indicado iniciar tratamiento farmacológico sin necesidad de realizar previamente una DMO. En caso de que el paciente presente un bajo riesgo de fractura, no será necesario realizar DMO, y se deberán establecer medidas de prevención primaria como cambios de hábito de vida. En aquellos pacientes cuyo riesgo de fractura sea intermedio, la realización de una DMO nos puede ayudar en la toma de decisio-

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

nes. En estos pacientes se volvería a calcular el riesgo de fractura mediante el FRAX con DMO, y si el resultado es de alto riesgo, establecido por FRAX, >7% estaría indicado iniciar tratamiento farmacológico. Todo esto queda reflejado de manera esquemática en el siguiente algoritmo:



TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El objetivo del tratamiento es la prevención de la fractura, no el aumento de la masa ósea.

Medidas no farmacológicas

- Abandono del tabaco y evitar consumo de alcohol.
- Practicar ejercicio de manera regular. Disminuye la pérdida de masa ósea, aumenta masa muscular y disminuye las caídas. Siempre adecuándolo a las características de cada paciente.

- Alimentación equilibrada con ingesta adecuada de calcio (1.200-1.500 mg/día) y proteínas.
- Tomar el sol 20 minutos diarios para asegurar adecuada síntesis de vitamina D.
- Evitar caídas: mejorando el balance muscular, corrigiendo déficits visuales, evitar fármacos implicados en caídas, asegurar la seguridad en el hogar y uso de protectores de cadera.

Suplementos de calcio y vitamina D

El déficit de vitamina D es muy prevalente en nuestro medio. El objetivo es mantener unos niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml, lo que requiere un aporte diario de 800 UI. Los suplementos de calcio se recomiendan cuando el aporte por la dieta es insuficiente, menor a 800 mg/día.

Fármacos

En España están disponibles los siguientes:

- Fármacos antirresortivos: estrógenos, bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), SERMs (raloxifeno y bazedoxifeno), denosumab.
- Fármacos anabólicos u osteoformadores: teriparatida (PTH 1-34).
- Fármacos con acción dual: ranelato de estroncio.

Estos principios activos están disponibles en las siguientes presentaciones:

Grupo terapéutico	Principio activo	Posología
Bifosfonatos	Alendronato	Oral, diaria o semanal.
	Risedronato	Oral, diaria, semanal o mensual.
	Ibandronato	Oral, mensual.
	Zoledronato	Iv anual.
Modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM)	Raloxifeno	Oral, diaria.
	Bazedoxifeno	Oral, diaria.
Hormona paratiroidea	Teriparatida	Inyección sc diaria/ dos años.
Inh. RANK ligando	Denosumab	Inyección sc semestral.
Otros	Ranelato de estroncio	Oral, diaria.

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

Indicación de tratamiento

La indicación de iniciar tratamiento farmacológico o solo medidas generales vendrá determinada por el riesgo de fractura osteoporótica del paciente, el cual calcularemos a partir de la valoración de los posibles factores de riesgo para fractura por fragilidad o por el cálculo del FRAX, y se actuará según el algoritmo de abordaje del paciente con osteoporosis señalado anteriormente.

Elección del fármaco

Hoy por hoy no disponemos de estudios que comparen la eficacia antifractura de los distintos fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Por tanto, la prescripción se realizará de manera personalizada, atendiendo a las características de cada paciente y de los fármacos considerados. A modo de ayuda para determinar la elección de un fármaco u otro, podemos guiarnos de las últimas recomendaciones publicadas por la SEIOMM, pero siempre individualizando cada caso (Fig. 2).

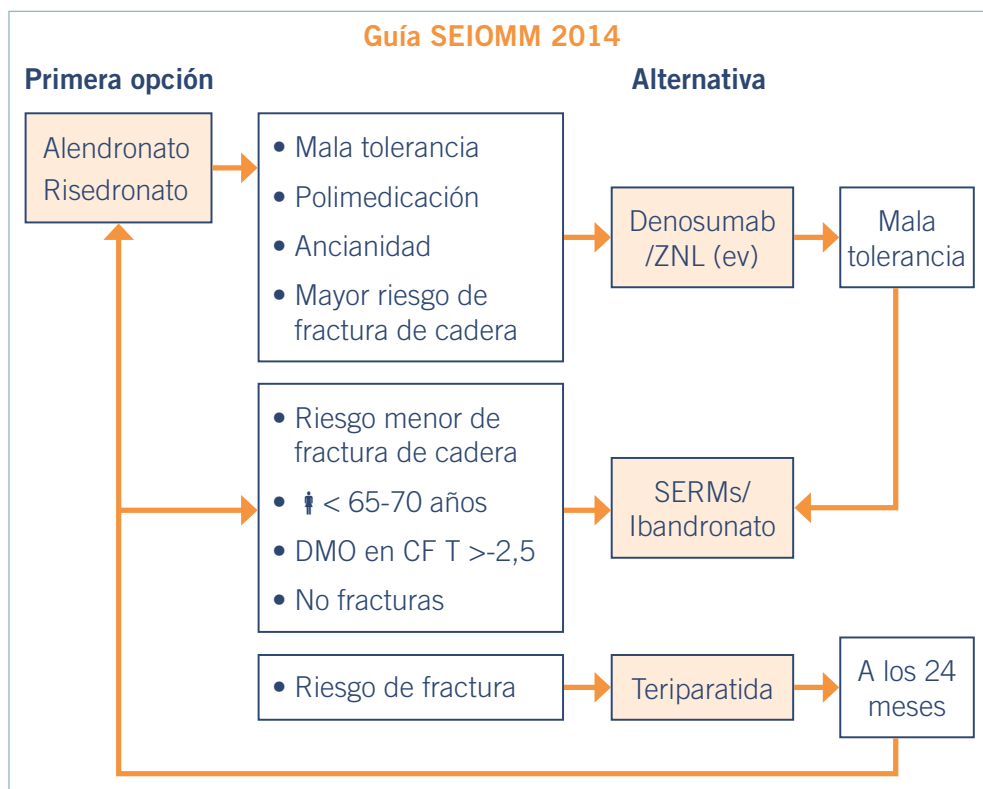


Figura 2.

Duración del tratamiento

Es difícil establecer la duración del tratamiento osteoporótico, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad crónica. Debemos tener en cuenta que la duración de los ensayos terapéuticos de la mayoría de los fármacos no han superado los diez años, desconociendo su seguridad cuando se usan por periodos más largos.

En cuanto a los bifosfonatos, existe la posibilidad de realizar una discontinuación del tratamiento de más o menos duración según el fármaco. Todo dependerá del riesgo de fractura del paciente, de su tolerancia y de la existencia de posibles contraindicaciones. En el caso del denosumab, una discontinuación se asocia a una pérdida de sus efectos sobre la DMO a corto plazo, por lo que se debe sustituir por otro fármaco antirresortivo, al igual que ocurre tras el tratamiento con teriparatida durante dos años.

Monitorización del tratamiento

Se realizará de manera individualizada, según la situación clínica del paciente y el tratamiento prescrito.

Control analítico de los niveles de vitamina D anual o con mayor periodicidad, según el caso, teniendo en cuenta la variación estacional de esta vitamina.

Vigilaremos la aparición de nuevas fracturas vertebrales mediante la realización de radiografías cada dos años o en caso de clínica compatible.

No se recomienda repetir la DMO con un intervalo menor de dos años.

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN

En la osteoporosis del varón se puede identificar alguna causa asociada en más de la mitad de los casos, como la hipercalciuria, que aparece hasta en el 50% de los varones con osteoporosis, y el hipogonadismo, fundamentalmente en pacientes tratados con bloqueo androgénico en el cáncer de próstata, y déficit de vitamina D.

Una vez establecida la causa, el tratamiento consistirá en corregir el factor precipitante de osteoporosis junto con la instauración de medidas generales, mantener niveles óptimos de vitamina D y el uso de fármacos aprobados para la osteoporosis en el varón, como son el risedronato, ácido zoledrónico, teriparatida y denosumab en varones con neoplasia de próstata y bloqueo androgénico.

Patología del metabolismo óseo.

Osteoporosis

OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

El principal efecto de los glucocorticoides sobre el hueso es la reducción de la formación ósea. Debido a esto, la toma de corticoides da lugar a pérdida de densidad mineral ósea y mayor riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad, efecto que aparece a partir del tercer mes de su toma.

No existe consenso sobre cuándo es necesario iniciar tratamiento farmacológico para prevenir la osteoporosis en pacientes que vayan a ser sometidos a un tratamiento prolongado con corticoides. En general, se recomienda valorar el riesgo de fractura en todo individuo que inicie un tratamiento con corticoides con dosis >7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, y que se prevea que va a durar más de tres meses. Aseguraremos una ingesta adecuada de calcio y niveles óptimos de vitamina D. En aquellos pacientes con un alto riesgo de fractura iniciaremos terapia farmacológica, sin necesidad de realizar una DMO. En pacientes con riesgo medio, la realización de una DMO puede ayudarnos a establecer la indicación de tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Bastida Clavo J.C. Guía práctica. Manejo de la osteoporosis y de la prevención de la fractura por fragilidad en Atención Primaria. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. 2014.
- Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2012.
- Gómez Vaquero C. Osteoporosis. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. En: Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6.^a edición. Barcelona, Elsevier. 2014;549-55.
- Guañabens Gay N. Osteoporosis. Tratamiento. En: Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6.^a edición. Barcelona, Elsevier. 2014;557-63.
- Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. 3.^a versión actualizada. 2014.
- Ivegard M, Svedbom A, Hernlund E et al. Epidemiología y carga económica de la osteoporosis en España. Arch Osteoporos 2013;8:137(195-218).

Conectivopatías

M. León Luque, A. Muñoz Jiménez y C. Aguilera Cros
Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica, con una gran variabilidad de manifestaciones clínicas, que abarcan desde los síntomas mucocutáneos y articulares leves hasta la afectación potencialmente mortal, a nivel renal y neurológica.

EPIDEMIOLOGÍA

El LES objetiva una distribución mundial, no obstante, su incidencia y prevalencia dependen del género, la etnia o raza y de la región geográfica de la población analizada. La incidencia global varía entre uno y diez casos por 100.000 habitantes y año (siendo la incidencia en España de 2,2 nuevos casos, y la prevalencia de 91 casos por 100.000 habitantes). Puede aparecer a cualquier edad, pero en la mayor parte de los pacientes se inicia entre los 15-40 años, con un predominio femenino de 9:1, siendo menor la proporción entre ambos sexos, en edades más tempranas y en los mayores de 50 años.

ETIOPATOGENIA

Aunque aparecen implicados factores genéticos, epigenéticos (metilación del ADN y modificaciones postraduccionales de histonas), hormonales y ambientales, aún se desconoce con exactitud la etiopatogenia del LES. De igual forma que en otras enfermedades autoinmunes, se postula que una serie de factores ambientales, actuando sobre individuos genéticamente predispuestos, desencadenan esta entidad.

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

Factores de riesgo genéticos

La importancia del componente genético en el LES queda establecida en los estudios que muestran una fuerte asociación familiar, existiendo una concordancia entre gemelos monocigóticos muy superior a la existente entre gemelos dicigóticos. Destaca el papel de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), específicamente los de clase II (como, por ejemplo, el HLA DR3 y HLA DR2, fuertes factores de riesgo en poblaciones europeas), genes concurrentes con la señalización TLR/interferón alfa, genes relacionados con el aclaramiento y procesamiento de inmunocomplejos y genes concomitantes con la transducción de la señal inmune en las células T y B.

Factores de riesgo ambientales

Diversos factores ambientales pueden estar implicados en la patogenia del LES, entre ellos, los potencialmente relacionados son: el tabaquismo (implicado en la producción de anti-ADNs), fármacos desmetiladores (se han descrito más de cien fármacos, aunque el mecanismo patogénico no está aún establecido), la exposición a la luz ultravioleta-B (claro factor que exacerba los brotes cutáneos y manifestaciones de órganos internos, por estar implicado en la apoptosis celular anómala) y algunos agentes infecciosos, como el VEB (basada su intervención en la alta carga viral hallada en pacientes con LES, en comparación con controles sanos).

Factores de riesgo hormonales

La predominancia del sexo femenino hace sospechar el importante papel que juegan las hormonas sexuales femeninas en el LES; sin embargo, su función específica no está aclarada.

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología del LES interactúan células y moléculas que intervienen en la apoptosis celular y en los mecanismos de respuesta inmune innata y adaptativa. Inicialmente, los antígenos, ya sean exógenos o autoantígenos liberados por células apoptóticas, son presentados por las células dendríticas plasmocitoides (productoras de altas concentraciones de interferón alfa) a los linfocitos T, produciendo su activación.

Los neutrófilos, que en el LES son anómalos por su fenotipo proinflamatorio, son la principal fuente de este material apoptótico, como consecuencia del fe-

nómeno de NETosis (apoptosis con exposición extracitoplasmática de material nucleico y moléculas con capacidad antibacteriana).

Una vez activados los linfocitos T, estos estimulan a los linfocitos B mediante citoquinas (IL-10 e IL-23) y moléculas de superficie celular (C40L y CTLA4). Finalmente, tiene lugar la hiperproducción de autoanticuerpos que reaccionarán frente a numerosos autoantígenos, provocando un daño directo debido a la fijación del complemento y a reacciones de citotoxicidad. Además podrán desencadenar una respuesta inflamatoria, con la consiguiente lesión tisular secundaria, mediante la formación y depósito de inmunocomplejos en dichos tejidos.

CLÍNICA

El espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio en el LES varía desde síntomas y parámetros característicos, que en ocasiones pueden ser diagnósticos, hasta hallazgos inespecíficos comunes a otras enfermedades.

Los síntomas constitucionales como la fiebre, la fatiga, la astenia, la anorexia y la pérdida de peso, son comunes al comienzo de la enfermedad, sobre todo en el lupus de inicio tardío. Merece especial interés la fiebre, que suele ser de bajo grado. En todos los casos se debe excluir una infección intercurrente, así como la presencia de un brote o actividad de la enfermedad.

Las lesiones cutáneas en el LES se pueden dividir en dos grupos: lesiones cutáneas específicas de la unión dermoepidérmica, e inespecíficas, que no asocian dicha dermatitis y que suelen aparecer durante la evolución de la enfermedad.

Dentro de las manifestaciones inespecíficas se incluyen la vasculitis leucocitoclástica, la vasculitis liveloide, la *livedo reticularis*, el fenómeno de Raynaud o la *cutis laxa*, entre otras.

Las lesiones específicas, a su vez, se dividen en tres grupos: lupus eritematoso cutáneo agudo, que incluye característicamente al eritema malar, de distribución en “alas de mariposa” (respeta el surco nasogeniano), fotosensible y no cicatricial; lupus cutáneo subagudo, que se correlaciona con lesiones maculopapulares recurrentes, igualmente fotosensibles, que suelen respetar la cara y que pueden evolucionar a una forma anular o papuloescamosa (“psoriasiforme”), y lupus cutáneo crónico, que suele ser cicatricial y cuya forma más habitual es el lupus discoide. A este respecto, debemos incluir la alopecia, que aparece en situaciones de estrés y que, por lo general, es reversible (no cicatricial).

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

Las manifestaciones más frecuentes en el LES son las osteomusculares. De forma específica, la presentación articular más característica es la poliartritis simétrica no erosiva de pequeñas articulaciones; en ocasiones es erosiva, con lo que cumpliría criterios de artritis reumatoide (AR), conformando el síndrome RUPHUS (*overlap* LES y AR). Está descrita, también, la artropatía de Jaccoud, deformante, no específica, debida a luxaciones reductibles por laxitud ligamentosa.

Entre los hallazgos hematológicos se detectan alteraciones en las tres series. La anemia, la más frecuente, característicamente hemolítica, aunque la de trastornos crónicos es más constante; también aparecen con asiduidad la leucopenia y linfopenia, y es característico el debut de la enfermedad con una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) incluso años antes del cuadro florido. La asociación de trombocitopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune recibe el nombre de síndrome de Evans.

Mención especial merece la presencia del “síndrome antifosfolípido” secundario, que predispone a fenómenos de trombosis y durante el embarazo, al aborto espontáneo, la muerte fetal y al parto prematuro (anexo 1).

La afectación renal supone una alta morbimortalidad, siendo el glomérulo la estructura renal más dañada. De hecho, se ha establecido una clasificación en función de las características anatomopatológicas de dicha manifestación (tabla I).

Tabla I. Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (2003)

Clase I: nefritis lúpica mesangial con cambios mínimos.
Clase II: nefritis lúpica mesangial proliferativa.
Clase III: nefritis lúpica focal.
Clase IV: nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G).
Clase V: nefritis lúpica membranosa.
Clase VI: nefritis lúpica con esclerosis avanzada

En cuanto a las manifestaciones cardíacas, destacan la pericarditis, seguida de la endocarditis aséptica o de Libman-Sacks (suele asentar en las válvulas aórtica y mitral), siendo más rara la miocarditis y las alteraciones en la conducción. Es

también frecuente la afectación pleuropulmonar, siendo común la pleuritis, y de mayor gravedad, aunque menos habituales, la neumonitis lúpica, la enfermedad intersticial y la hemorragia alveolar difusa.

La implicación del sistema gastrointestinal comprende como formas habituales las aftas orales, que habitualmente son indoloras, y el dolor abdominal, de múltiples causas y que obliga a descartar entidades críticas como la vasculitis intestinal de pequeño vaso y la trombosis intestinal. Otros cuadros intestinales a tener en cuenta son la pseudoobstrucción intestinal o la enteropatía pierde-proteínas.

Está descrita la hepatoesplenomegalia, la pancreatitis y hepatitis autoinmunes lúpicas (estas últimas más raras) o el síndrome de Budd-Chiari en aquellos con síndrome antifosfolípido secundario.

Finalmente, es preciso poner de manifiesto la complejidad y la alta morbimortalidad del LES neuropsiquiátrico, que contempla cuadros de afectación del Sistema Nervioso Central, Periférico, Autónomo y cuadros psiquiátricos muy dispares. Algunos ejemplos son la cefalea, crisis convulsivas, la meningitis aséptica, la mielitis transversa o la mononeuritis múltiple, polineuropatía o síndrome de Guillén-Barré.

DIAGNÓSTICO

Orientación diagnóstica

El diagnóstico del LES en la práctica clínica diaria supone un gran desafío debido a la heterogeneidad de presentación clínica y a la ausencia de pruebas diagnósticas definitivas; de hecho, estará fundamentado en la conjunción de una serie de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio característicos. A este respecto, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) crea en 1982 los primeros criterios diagnósticos de LES, que fueron revisados en 1997, sin validarse finalmente.

Criterios clasificatorios de LES del American College of Rheumatology (ACR) propuestos en 1982 y revisados en 1997:

1. Exantema malar: eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar, con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Lupus discoide: placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares, en ocasiones, con retracción en las lesiones antiguas.

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

3. Fotosensibilidad: exantema cutáneo resultado de una reacción anormal a la luz solar.
4. Úlceras orales o nasofaríngeas: aftas orales, normalmente en paladar, o nasofaríngeas, indoloras.
5. Artritis: no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con dolor a la palpación, tumefacción o derrame articular.
6. Serositis: a) Pleuritis: dolor pleurítico o roce pleural o derrame pleural. b) Pericarditis: documentada por ECG o roce pericárdico o derrame.
7. Afectación renal: a) Proteinuria persistente: >500 mg/24 h o más de tres cruces. b) Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
8. Afectación neurológica: a) Convulsiones no explicadas por otra causa. b) Psicosis no explicable por otra patología.
9. Afectación hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia <4.000/μl, o linfopenia <1.500/μl, en al menos dos determinaciones, o trombopenia <100.000/μl en ausencia de fármacos inductores.
10. Alteración inmunológica: anticuerpos anti-ADN positivo a título anormal o anticuerpo anti-Sm positivo o AAF positivo.
11. Anticuerpos antinucleares: positivos a títulos elevados en cualquier momento y sin otra causa.

Estos criterios de clasificación fueron ampliamente utilizados durante años, aunque no sin controversias, ya que los expertos detectaron sus limitaciones desde sus inicios. En un intento de salvar los errores cometidos y con el objetivo principal de la detección precoz de la enfermedad, el grupo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) crea en 2012 los nuevos criterios de clasificación del LES.

Criterios de clasificación del LES. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 2012:

Los criterios son acumulativos y no necesitan darse al mismo tiempo. Se clasifica a un paciente de LES si presenta al menos cuatro de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo al menos estar presente uno clínico y otro inmunológico. También se clasifica de LES al paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia unos ANA o anti-ADNn positivos.

Criterios clínicos:

- Lupus cutáneo agudo (exantema malar lúpico, lupus bulloso, necrosis epidérmica tóxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad), en ausencia de dematomiositis, o lupus cutáneo subagudo.
- Lupus cutáneo crónico (exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica o lupus profundus, lupus mucoso, lupus tumidus, pernio-sis lúpica, superposición lupus discoide/liquen plano).
- Úlceras orales (paladar o mucosa nasal), en ausencia de otras causas.
- Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas.
- Sinovitis de dos o más articulaciones con presencia de tumefacción o derrame, o dolor en dos o más articulaciones con rigidez matinal de más de 30 minutos.
- Serositis (pleuritis o pericarditis de más de un día).
- Renal: cociente proteínas orina/creatinina o proteinuria en orina de 24 horas ≥ 500 mg/día o cilindros celulares hemáticos en orina.
- Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome confusional agudo, en ausencia de otras causas.
- Anemia hemolítica.
- Leucopenia $< 4.000/\mu\text{l}$ en una ocasión o linfopenia $< 1.000/\mu\text{l}$ en una ocasión, sin otras causas.
- Trombocitopenia $< 100.000/\mu\text{l}$ en una ocasión, en ausencia de otras causas. Criterios inmunológicos.
- ANA por encima del valor de referencia del laboratorio.
- Anticuerpo anti-ADNn por encima del valor de referencia del laboratorio (o más de dos veces por encima del valor de referencia del laboratorio, si es determinado por ELISA).
- Anti-Sm: presencia del anticuerpo frente al antígeno Sm.
- Positividad de AAF: anticoagulante lúpico positivo, o RPR falso positivo, o anti- $\beta 2$ glucoproteína I positivo, o anticuerpos anticardiolipina positivos a título medio o alto.
- Complemento bajo (C3, C4 o CH50).
- Coombs directo positivo, en ausencia de anemia hemolítica.

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio deben incluir bioquímica completa con función renal, hepática, enzimas musculares, función tiroidea, reactantes de fase aguda, hemograma (por la afectación de las tres series hematológicas, frecuentemente en forma de citopenias), proteinograma, inmunoglobulinas y complemento (fundamental este último, puesto que la hipocomplementemia, descenso de C3, C4 y CH50 se correlacionan con la actividad), un sistemático de orina y sedimento, y estudio de coagulación de forma general.

Aunque las más características son las pruebas inmunológicas. La determinación de los anticuerpos antinucleares (ANA) es un buen método de *screening* en el LES por su alto valor predictivo negativo, no así por su especificidad, ya que pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias e incluso personas sanas, fundamentalmente ancianas. De forma suplementaria se debe realizar la determinación de ENA (anticuerpos antinucleares extraíbles, contra antígenos específicos). Así, aparecerán asociados: los anticuerpos anti-ADNds (doble cadena), muy específicos, que indican la afectación renal y peor pronóstico; los anti-Sm, patognomónicos del LES aunque poco frecuentes; los anti-histonas, relacionados con el LES inducido por fármacos; los anti-RO/SSA y anti-LA/SSB, que tienen su papel en el LES neonatal, y si aparecen nos obligará al despistaje del síndrome de Sjögren; anti-proteína P ribosomal asociados con las alteraciones neuropsiquiátricas, y otros menos habituales. Finalmente, por su frecuente asociación será indispensable la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-β2-glicoproteína y anticardioplipina), para descartar un síndrome antifosfolípido secundario.

Estudio anatomopatológico

El estudio anatomopatológico mediante biopsia del órgano específico involucrado puede aportar información adicional a la caracterización de la enfermedad y en algunos casos incluso modificar la actitud terapéutica en función de los hallazgos. De este modo, la biopsia cutánea, ante la duda diagnóstica o la aparición de presentaciones atípicas puede ser muy útil a este respecto, y pondría de manifiesto la afectación de la interfase dermoepidérmica. Más importante es la realización de la biopsia renal en casos seleccionados en los que se sospeche la implicación del riñón (proteinuria en orina de 24 horas o cociente proteínas orina/creatinina >500 mg/día), y no solo para confirmar el diagnóstico, sino también para establecer el pronóstico a largo plazo y terapia específica, según la entidad histopatológica hallada.

Pruebas de imagen

En el estudio inicial del paciente con LES podría aportar información adicional la realización de pruebas de imagen, como la radiografía de tórax, estudio básico para descartar el derrame pleural y los infiltrados alveolares, presentando la TAC de alta resolución mayor sensibilidad para la detección de la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar difusa. En el caso de sospechar afectación cardiaca, la ecocardiografía sería la prueba indicada para detectar el derrame pericárdico, las valvulopatías, o como prueba de *screening* de hipertensión pulmonar, aportando mayor resolución la ecocardiografía transesofágica, sobre todo en el estudio de las valvulopatías.

Diagnóstico diferencial

Es difícil en la práctica clínica diaria llegar a un diagnóstico de certeza, puesto que el LES presenta una gran heterogeneidad de manifestaciones que pueden aparecer en otras entidades tan dispares como: infecciones virales (parvovirus B19, CMV y VEB, VIH, VEB y VHC); neoplasias, particularmente linfoma no Hodgkin; otras enfermedades sistémicas autoinmunes, como la artritis reumatoide, la dermatomiositis o la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); y numerosos fármacos (minociclina, procainamida, isoniazida, interferón alfa y anti-TNF, entre otros).

TRATAMIENTO

De manera general, cabe plantearse tres líneas de tratamiento: medidas generales, tratamiento específico (de inducción y de mantenimiento) y abordaje de las comorbilidades, y en cualquier caso siempre será individualizado en función del tipo y gravedad de los síntomas que presente el paciente.

De este modo, en casos leves moderados de la enfermedad se emplearán dosis variables de glucocorticoides e hidroxiquina, añadiendo, en función del tipo de afectación y gravedad, otros inmunosupresores. Si afectación articular: metotrexato, leflunomida, azatioprina, entre otros. Para las lesiones cutáneas, dapsona, tacrolimus pomada, talidomida, clofazimina. En la serositis se puede complementar el tratamiento sintomático (AINEs y paracetamol) con esteroides a dosis altas y colchicina, además del belimumab y otros inmunosupresores. Si aparecen citopenias, se aconseja suplementar a la hidroxiquina, dosis altas de esteroides y azatioprina (como ahorrador de esteroides), y en casos graves o refractarios, considerar las inmunoglobulinas humanas e inmunosupresores como el rituximab, la ciclofosfamida o el micofenolato mofetilo.

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

En el LES grave o refractario con afectación renal y neurológica, se intensificará el tratamiento con dosis altas de esteroides junto a azatioprina, ciclofosfamida, rituximab, micofenolato e incluso inmunoglobulinas humanas y plasmaféresis.

El belimumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra BLYS, factor de supervivencia de linfocitos B, está aprobado para la afectación leve-moderada, salvo a nivel renal y neurológico.

Medidas complementarias

En este punto es primordial el papel del médico de Atención Primaria, por su seguimiento estrecho de los pacientes y, por tanto, en el diagnóstico y actuación precoces ante la aparición de comorbilidades. Es importante el control de los factores de riesgo cardiovascular, puesto que en el LES se produce una aterosclerosis acelerada. Se deberá incidir en el abandono del hábito tabáquico, control de la HTA (IECAs por su efecto nefroprotector), la diabetes mellitus, la dislipemia y en el mantenimiento de un peso adecuado. Recomendar fotoprotectores y evitar las exposiciones directas y prolongadas a la luz ultravioleta (por la fotosensibilidad). Para prevenir la osteoporosis inducida por esteroides, se administrarán suplementos de vitamina D y calcio. Será fundamental tener presente el riesgo aumentado de neoplasias (comúnmente, el linfoma no Hodgkin) e infecciones. Y a este respecto, se aconseja la administración de la vacuna antigripal de manera anual, así como la vacuna antineumocócica, por el probable hipoesplenismo funcional. No existen recomendaciones específicas en cuanto a la vacuna del virus del papiloma humano, a pesar la alta incidencia de displasias de cérvix.

Anexo 1

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por los fenómenos trombóticos y las complicaciones obstétricas recurrentes. Puede ser primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes, principalmente LES, y se presenta con mayor prevalencia en mujeres jóvenes.

Etiopatogenia

La entidad está causada por los denominados anticuerpos antifosfolípidos (AAF), que actúan sobre la cascada de la coagulación, el sistema de complemento y el endotelio vascular. Existen tres tipos de AAF (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína I), que pueden ser IgM o IgG, que es el isotipo que confiere mayor riesgo de trombosis.

Clínica

Las manifestaciones clínicas que definen al SAF son, por un lado, las complicaciones obstétricas, entre ellas los abortos recurrentes, la muerte fetal, la preeclampsia/eclampsia, el crecimiento intrauterino retardado y la prematuridad, y por otro lado, los fenómenos trombóticos, bien venosos, frecuentemente trombosis venosa profunda en miembros inferiores y tromboembolismo pulmonar secundario, bien arteriales, con predilección por las arterias intracraneales, lo que se manifiesta por accidentes cerebrovasculares. Además se han descrito manifestaciones a nivel ocular (oclusión de la vena o arteria central de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior), neurológico (deterioro cognitivo, lesiones en sustancia blanca), cardiopulmonar (valvulopatía, trombos intracardiacos, hipertensión pulmonar), renal, gastrointestinal (úlceras gastroduodenales, infartos esplénicos, oclusión de las venas suprahepáticas, cirrosis), cutáneo y hematológico (trombopenia como hallazgo característico). Finalmente, está descrito un cuadro de afectación multiorgánica por múltiples fenómenos trombóticos denominado SAF catastrófico, que presenta una elevada morbimortalidad.

Diagnóstico

Para llegar a establecer el diagnóstico es necesario tener en mente las manifestaciones clínicas características, esto es, fenómenos trombóticos recurrentes, pérdidas fetales y complicaciones obstétricas, trombocitopenia o prolongación

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

del TTPa. A este respecto, y como herramienta de apoyo, se emplean los criterios de clasificación de Sydney, que precisan de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio para sugerir el diagnóstico.

Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos:

- Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido del organismo, confirmado por pruebas de imagen apropiadas y/o análisis histopatológico (debiendo estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación en el pequeño vaso).
- Morbilidad durante el embarazo: una o más muertes de un feto morfológicamente normal de, al menos, diez semanas de gestación, con morfología normal del feto documentada mediante ecografía o examen directo del feto. Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: a) eclampsia o preeclampsia grave, o b) características reconocibles de insuficiencia placentaria. Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10 de gestación, habiendo descartado anomalías anatómicas u hormonales de la madre y anomalías tanto paternas como maternas.

Criterios de laboratorio: se deben obtener resultados positivos en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas:

- Anticoagulante lúpico determinado de acuerdo con las recomendaciones de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Anticuerpos anticardiolipina tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (>40 GPL o MPL o mayor percentil de 99).
- Anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I tipo IgG y/o IgM medidos por ELISA a títulos medios o elevados (mayor percentil de 99).

Tratamiento

Deberá establecerse en función de la severidad del cuadro y de la comorbilidad de los pacientes. En caso de que el enfermo no haya presentado sintomatología previa, algunos autores recomiendan la profilaxis primaria con AAS a dosis bajas, que estará indicada de manera inequívoca, si el SAF es secundario a otra enfermedad autoinmune, si existen factores de riesgo cardiovascular, durante el embarazo o en casos de SAF de alto riesgo. Además, ante situaciones de

estrés (cirugía, inmovilización prolongada, puerperio), se indicará la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Si ya ha acontecido proceso trombótico, la profilaxis secundaria consistirá en anticoagulación oral, y en el embarazo, si se ha producido con anterioridad alguna complicación trombótica, se prescribirá AAS junto con HBPM a dosis profiláctica, desde la notificación de la gestación hasta el tercer trimestre de embarazo. Mención especial es el SAF catastrófico, que por su gravedad requiere un diagnóstico e instauración de tratamiento, precoces, que consistirá en dosis altas de esteroides, anticoagulación, plasmaféresis, inmunoglobulinas e incluso antibioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
- Barbhaiya M, Erkan D. Top 10 clinical research developments in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:367.
- Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205.
- Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G et al. Spot urine protein/creatinine ratios an unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus nephritis flares. *Kidney Int*. 2007;72:865.
- Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleakis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration* 2008;75:361-71.
- dall'Era M, Wofsy D. Lupus clinical trials- an interim analysis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:348.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al. American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797-808.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-7.
- Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006;39:433-44.
- Mittal B, Renke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:1.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
- Nayak V, Esdail JM. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S23-7.

Conectivopatías.

Lupus Eritematoso Sistémico

- Petri M, Kim NY, Kalunian KC et al. OC-SELENA trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353:2550.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:257-68.
- Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006 Sep;24:348-62.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R et al. Evidence-based recommendations for the prevention and longterm management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20:206-18.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009.
- Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2539.
- Silva-Fernández L, Andréu-Sánchez JL, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin.* 2008;4:140-51.
- Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:513.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:365.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65:521-30.

Conectivopatías

ESCLEROSIS SISTÉMICA

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad multiorgánica autoinmune. Existen diversas entidades que se clasifican en función de la extensión y la afectación de órganos internos (tabla I). De esta manera, distinguiremos, por un lado, aquellas esclerodermias que afectan exclusivamente a la piel, denominadas esclerosis localizadas o morfeas, y por otro, a las que implican alteraciones sistémicas además de daño cutáneo, denominadas esclerosis sistémicas, que son las que desarrollaremos en este capítulo. La esclerosis sistémica contempla, a su vez, dos entidades en función de su distribución: la esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd), que se extiende a tronco y región proximal de extremidades, y la esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl), con distribución a regiones distales de extremidades, cabeza y cuello. El síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, daño esofágico, esclerodactilia y telangiectasias) empleado para denominar a las ES cutánea limitada, es un término en desuso porque no engloba manifestaciones sistémicas que son específicas de esta forma de presentación. Es importante establecer la distinción entre las dos entidades, ya que, en términos generales, la EScl será una forma más leve, con una progresión cutánea más lenta y manifestaciones orgánicas tardías, principalmente en forma de hipertensión arterial pulmonar, mientras que la EScd será una forma más grave, con una extensión cutánea más rápida e implicación visceral temprana en el curso de la enfermedad, tanto a nivel cardíaco, pulmonar como renal.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad es de 1-20 casos nuevos por millón y su prevalencia de 250 casos por millón y año, aproximadamente. La esclerosis sistémica es más frecuente en mujeres, con un ratio mujer/hombre de 4-5:1, y aunque puede aparecer en cualquier rango de edad, es más habitual en la quinta década de la vida.

Tabla I. Tipos de esclerodermia
Esclerosis sistémica: ES cutánea difusa, ES cutánea limitada, ES sin esclerodermia.
Esclerosis localizada/morfeas (clasificación de Peterson): morfea en placas, morfea en gotas, morfea generalizada, morfea bullosa, morfeas lineales o en bandas, morfeas profundas.
Síndromes esclerodermiformes: inducidos por tóxicos o medicamentos (aceite de colza adulterado, bleomicina, cloruro de vinilo), reumatismo fibroblástico, liquen mixedematoso, escleromixedema, escleredema, enfermedad de injerto contra huésped, y enfermedades que pueden presentar lesiones esclerodermiformes (endocrinopatías, porfiria, progeria, fenilcetonuria).
Preesclerodermia.
Síndromes <i>overlap</i> : polimiositis, Sjögren, lupus eritematoso sistémico.

ETIOPATOGENIA

Se han postulado como posibles agentes causales de la enfermedad una serie de *factores genéticos, ambientales e infecciosos*.

La influencia de los factores genéticos queda patente por la agregación familiar de la enfermedad y la alta prevalencia de otros trastornos autoinmunitarios en miembros de la misma familia. Los principales genes implicados son HLA, IRF5 y STAT4. También hay que tener en cuenta el papel de los polimorfismos, aunque el efecto individual de cada uno de ellos sea mínimo.

En cuanto a los posibles agentes ambientales, se han relacionado, la exposición a diferentes sustancias industriales, como el polvo de sílice, el cloruro de vinilo, las resinas epoxídicas y diversos disolventes.

También se han implicado agentes infecciosos como los retrovirus, citomegalovirus (CMV) y otros herpesvirus.

FISIOPATOLOGÍA

Aún no se conoce con exactitud la fisiopatología de la ES, no obstante, ha quedado bien establecida la implicación de la alteración del endotelio vascular y la activación del sistema inmunitario, para confluir finalmente en el fenómeno de fibrosis.

La lesión del endotelio vascular, fundamentalmente de la microcirculación, da como resultado la proliferación de la íntima, la estenosis luminal y la reducción del flujo sanguíneo. Dicho proceso se produce por la activación endotelial en respuesta a citoquinas y quimioquinas liberadas por linfocitos activados, y a anticuerpos contra células endoteliales.

Es conocida la intervención del sistema inmune en la patogénesis de la ES. Por un lado, parece que el sistema inmune innato interviene de forma importante, debido a la fuerte relación de la variabilidad de IRF5 con la ES y la implicación de agonistas de receptores similares a Toll (TLR) y otros receptores inmunitarios innatos en la fibrosis cutánea.

Por otro lado, el papel de la inmunidad humoral queda claramente establecido por los autoanticuerpos descritos en la enfermedad. Y, por último, queda patente la actuación del sistema inmune celular, debido a la presencia a nivel cutáneo y otros órganos afectados, de infiltrados de células mononucleares, principalmente linfocitos TCD4+, y linfocitos B hiperactivados de forma anormal, que llevarán a cabo la producción de autoanticuerpos.

También se ha descrito un aumento en sangre periférica de células TH17+, así como una disminución de la actividad de los linfocitos T reguladores.

Finalmente, y como evento principal que explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se desencadena la fibrosis, que no es más que la consecuencia directa de la mayor producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, por parte de los fibroblastos.

DIAGNÓSTICO

Orientación diagnóstica

En un intento de aproximación diagnóstica, el American College of Rheumatology (ACR) crea en 1980 los primeros criterios de clasificación de la esclerosis sistémica (tabla II), que no eran adecuados para estadios iniciales de la enfer-

Conectivopatías. Esclerosis sistémica

Tabla II. Criterios de clasificación de la ES del American College of Rheumatology (1980)

Criterio mayor	Esclerosis cutánea proximal a articulaciones MCF de las manos o MTF de los pies.
Criterios menores	Esclerodactilia.
	Cicatrices en pulpejos o pérdida de sustancia de estos.
	Fibrosis pulmonar basal.

(Para hacer el diagnóstico debe estar presente el criterio mayor o dos de los criterios menores.)

Tabla III. Criterios de clasificación de la ES (ACR-EULAR 2013)

Ítem	Subítem	Puntuación
Engrosamiento de la piel proximal a articulaciones MCF de las manos (criterio suficiente)		9
Engrosamiento de la piel de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	<i>Puffy fingers</i>	2
	Esclerodactilia de los dedos (distal a las MCF pero proximal a las IFP)	4
Lesiones en pulpejos de los dedos (escoger el subítem con mayor puntuación)	Úlceras en pulpejos	2
	Cicatrices en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
EPID/HAP (máxima puntuación 2)		2
Fenómeno de Raynaud		2
Anticuerpos específicos de ES (AAT1, AAC y ARN pol)		3

(Se requiere una puntuación ≥ 9 para establecer el diagnóstico.)

medad ni para la ES cutánea limitada. Por este motivo, se aprueban en 2013 los nuevos criterios de la ACR-EULAR (tabla III).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio básicas (bioquímica con función renal y hepática, hemograma, elemental de orina y sedimento, reactantes de fase aguda) son igualmente orientativas y en cualquier caso deberán contextualizarse con los datos clínicos y resultados de otros estudios. No obstante, es frecuente el hallazgo de anticuerpos antinucleares (ANAs) con una sensibilidad mayor al 95%, aunque menor especificidad, puesto que pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas o incluso en personas sanas. En cuanto a los autoanticuerpos más característicos, los anticuerpos anticentrómero (20-40%), frecuentemente relacionados con la EScl, la isquemia digital severa y la hipertensión arterial pulmonar (pueden aparecer también en la cirrosis biliar primaria o el síndrome Sjögren), y en la misma proporción, los anticuerpos topoisomerasa I o anti-Scl-70 (más específicos), más vinculados a la EScl, la enfermedad intersticial pulmonar, y que confieren un peor pronóstico. También se han detectado, aunque de forma menos frecuente, los anticuerpos anti-fibrilarina o anti-ARN polimerasas I/III, entre otros.

Pruebas complementarias

Se realizarán estudios específicos en función de la estructura analizada. De cualquier forma, es aconsejable solicitar, de forma basal, pruebas que despisten el daño pulmonar, renal y cardíaco.

Las *pruebas de función respiratoria*, se aconseja solicitarlas de forma *anual* (espirometría simple, volúmenes pulmonares, capacidad de difusión) y la *TACAR de tórax* permitirían descartar la enfermedad intersticial pulmonar y orientar el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar HAP. Para confirmar y tipificar esta última HAP, así como para el diagnóstico de cardiopatía estructural, será necesario una *ecocardiografía* (se aconseja realizarla cada año) y un *cateterismo cardíaco*.

La *radiología convencional* en el caso de afectación articular.

Ante la sospecha de afectación renal, además de la orina de 24 horas, será muy útil la eco-Doppler renal.

Para el estudio del aparato digestivo podría aportar información adicional la *manometría*, el *tránsito gastroduodenal* e incluso los *estudios endoscópicos*.

Finalmente, si está disponible, la *videocapilaroscopia* del lecho ungueal, que de forma característica mostrará diversos patrones (megacapilares, capilares arborescentes, microhemorragias y pérdida variable de capilares).

CLÍNICA

Manifestaciones vasculares

Son el resultado de la obliteración de las arterias periféricas y de la microcirculación. Existe una clara evidencia de que dicha alteración sea la responsable del daño y disfunción de los órganos diana en la ES.

El fenómeno de Raynaud (90-95%) suele ser el síntoma inicial de la enfermedad, precediendo incluso en años al resto de los síntomas. Afecta a partes acras, siendo la localización más frecuente los dedos de las manos. El frío y el estrés inducen una vasoconstricción de la microcirculación, provocando cianosis, produciéndose la hiperemia tras la reperfusión. La isquemia mantenida en el tiempo puede conllevar a la aparición de dolor intenso, lesiones tróficas, úlceras, flictenas e incluso, en casos refractarios al tratamiento, la necrosis que obliga a la amputación.

Los pacientes también pueden presentar telangiectasias faciales, en palmas de las manos y en mucosas, que suelen progresar con la evolución de la enfermedad.

Manifestaciones cutáneas

La esclerodermia es la manifestación más típica de la ES, aunque en ocasiones es difícil de objetivar. Para ello, surge el *score* modificado de Rodnan, que permite establecer el grado y extensión de la piel afectada. Como ya se ha comentado en este capítulo, en función de la localización, hablaremos de EScl en caso de la afectación distal de extremidades y de la cara, y de EScd cuando haya afectación cutánea proximal a codos y rodillas, aunque ambos patrones pueden superponerse en la misma persona. La fibrosis cutánea provocará la actitud en flexo característica de los dedos (la esclerosis de la piel de los dedos se denomina esclerodactilia), codos y rodillas, la microstomía y el denominado “signo del cuello” (bridas de fibrosis observadas con la extensión cervical). Pueden aparecer, además, cambios en la pigmentación de la piel, habitualmente en cuero cabelludo, cara y zona alta del tórax, y calcinosis en cualquier localización.

Manifestaciones osteomusculares

La afectación osteomuscular es frecuentes al inicio o en el curso de la enfermedad. Puede manifestarse a nivel óseo, en forma de acroosteolisis (resorción ósea de partes acras). La afectación articular es frecuente, apreciándose desde artralgiyas hasta poliartritis simétrica erosiva (muy parecida a la de la artritis reumatoide), y a nivel muscular, mialgiyas, debilidad e incluso una miopatía inflamatoria. También pueden presentarse tenosinovitis y roces tendinosos por fibrosis de las vainas que, de aparecer, suponen un factor de mal pronóstico.

Manifestaciones pulmonares

Suponen la primera causa de muerte en la ES. Las entidades descritas a nivel pulmonar son: la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La EPID se puede manifestar con tos no productiva, disnea y crepitantes secos en bases pulmonares, aunque inicialmente puede no mostrar signos ni síntomas característicos. Suele asociarse con mayor frecuencia a la forma difusa y evolucionar rápidamente en los primeros años de la enfermedad. Por otro lado, la HAP, que suele ser silente en estadios iniciales o manifestarse de forma inespecífica con disnea, se relaciona más estrechamente con la forma limitada aunque también puede ser secundaria a la EPID, y progresa en última instancia al fallo ventricular derecho.

Manifestaciones cardíacas

Son infradiagnosticadas. Está descrita la miocardiopatía secundaria a la alteración de la microcirculación coronaria que supone la hipertrofia ventricular por depósito de tejido fibroso, y la pericarditis, que no suele tener repercusión clínica aunque supone un dato de mal pronóstico.

Manifestaciones digestivas

La afectación digestiva es la más frecuente tras la cutánea y se presenta en el 75-90% de los pacientes con ES.

El esófago es la estructura que más se afecta. La alteración esofágica conlleva la disfagia a sólidos y la pirosis por reflujo gastroesofágico, que mantenido en el tiempo puede producir tos, ronquera, neumonías por microaspiración, dolor torácico atípico y esofagitis.

A nivel gástrico, la dismotilidad provoca distensión y prolongación del vaciado, lo que conlleva a sensación de plenitud posprandial, saciedad precoz e incluso vómitos. Es frecuente el sangrado a nivel digestivo por esofagitis, gastritis o malformaciones arteriovenosas difusas. La disfunción a nivel de intestino delgado puede suponer el sobrecrecimiento bacteriano con la consiguiente malabsorción. Finalmente, la alteración del peristaltismo colónico supone alteraciones del hábito intestinal con alternancia del estreñimiento y la diarrea.

Manifestaciones renales

Silente en la mayoría de los casos, siendo los hallazgos característicos la proteinuria, la hematuria microscópica, la disminución del aclaramiento de creatinina y la hipertensión arterial no maligna. Se han descrito la *glomerulonefritis*

Conectivopatías. Esclerosis sistémica

pauciimmune, que se caracteriza por una insuficiencia renal rápidamente progresiva con hematuria y tensión arterial normal y p-ANCA positivos, y la *crisis esclerodérmica*, importante causa de mortalidad previo al empleo de los IECAs, cuyos factores de riesgo son la rápida progresión de la fibrosis cutánea, la forma difusa de la enfermedad, el empleo de esteroides a dosis altas, estadios precoces, anemia de inicio reciente, raza negra, embarazo, anti-ARN polimerasa III positivos, y que suele manifestarse por una insuficiencia renal rápidamente progresiva con hipertensión arterial maligna.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Aparecen en forma de accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares y alteraciones neuropsicológicas con pérdida de funciones cognitivas y cuadros de demencia. Las neuropatías periféricas más frecuentes son las del nervio mediano y cubital.

TRATAMIENTO

Las diferentes opciones de tratamiento irán encaminadas al control de los síntomas y de las complicaciones de la enfermedad. Hasta el momento, ningún fármaco ha conseguido frenar la progresión de la ES.

La función del médico de familia es primordial para incidir en la cumplimentación de una serie de cuidados básicos por parte de los pacientes. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Abandono del hábito tabáquico y del consumo de alcohol.
- Evitar bebidas estimulantes (café, té).
- Evitar la exposición al frío.
- Se recomienda el uso de ropa de abrigo y que no ejerza presión sobre la piel.
- Intentar mantener un ambiente cálido y húmedo en el domicilio.
- Mantener una buena hidratación cutánea.
- Mitigar el estrés emocional.
- Evitar los simpaticomiméticos: descongestivos, anfetaminas, betabloqueantes.
- Realizar ejercicio físico aeróbico de forma habitual.

- **Medidas antirreflujo gastroesofágico:** control del peso, evitar el consumo de los fármacos que producen la relajación del esfínter esofágico inferior (opioides, anticolinérgicos, alfa-adrenérgicos, etc.) y de los alimentos que aumentan el reflujo (alcohol, chocolate, grasas, cítricos), elevar el cabecero de la cama y realizar comidas menos copiosas, aumentando el número de tomas al día.

De manera específica, según el órgano afectado, se llevarán a cabo distintos enfoques terapéuticos.

- **Fenómeno de Raynaud:** se emplean calcioantagonistas, parches de nitroglicerina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). En los casos severos se lleva a cabo tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, prostaciclina y antagonistas de los receptores de endotelina. En última instancia podría considerarse el bloqueo simpático mediante cirugía o inyección de anestésico local. Aún queda por establecer el papel de la N-acetilcisteína, estatinas y fluoxetina en el tratamiento de esta manifestación.
- **Esclerosis cutánea:** se pueden utilizar esteroides a dosis moderadas (para evitar la crisis esclerodérmica a nivel renal), el metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida, valorando riesgo-beneficio.
- **Tratamiento de las calcificaciones:** poco eficaces en general, de manera clásica se han empleado la colchicina, el diltiazem o los bifosfonatos.
- **Afectación renal:** se inicia tratamiento con IECAs o antagonistas del receptor de angiotensina II, pudiendo ser necesarios la hemodiálisis o el trasplante renal.
- **Afectación esofágica:** estarán indicados inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y procinéticos.
- **Patología pulmonar:** la EPID se tratará al comienzo con dosis altas de esteroides (teniendo en cuenta las consecuencias a nivel renal) y ciclofosfamida y, posteriormente, con azatioprina y micofenolato mofetilo. En caso de HAP, son útiles los calcioantagonistas, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, prostaciclina y antagonistas de los receptores de endotelina.

BIBLIOGRAFÍA

- [American College of Rheumatology]. Disponible en: <http://www.rheumatology.org>
- Boin F, Hummers LK. Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:199.
- Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S, Matucci Cerinic M. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22:236-43.
- Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013; 144:1346-56.
- Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology. (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:32-5.
- Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology. (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:36-9.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:620-8.
- Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Exper Rev Respir Med.* 2011;5:267.
- Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology. (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:8-13.
- Mayes MD, Reveille JD. *Systemic sclerosis*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:857.
- Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1696-9.
- [Scleroderma Clinical Trials Consortium]. Disponible en: <http://www.sctc-online.org>
- [Scleroderma Foundation]. Disponible en: <http://www.scleroderma.org>
- Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1.
- Tan A, Denton CP, Mikhailidis DP, Seifalian AM. Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S66.
- Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Müller-Ladner U. Future targets in the management of systemic sclerosis. *Rheumatology. (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:49-53.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-47.
- Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology. (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:40-4.

Conectivopatías

SÍNDROME DE SJÖGREN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmune que incluye tanto la afectación de las glándulas exocrinas (siendo la sequedad de mucosas, oral o xerostomía y ocular o xeroftalmia hallazgos característico) como diversas manifestaciones extraglandulares. El síndrome de Sjögren se asocia de manera habitual a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o dermatopolimiositis, siendo denominado en este caso síndrome de Sjögren secundario, o bien no asociarse a ninguna de estas patologías, considerándose síndrome de Sjögren primario (SSP), que será en el que profundizaremos en este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del SSP es de cuatro casos por cada 100.000 habitantes y su prevalencia en Europa varía desde el 0,5 al 4% según las series. Aunque de distribución universal, es más frecuente en mujeres 9:1, raza blanca y perimenopáusicas (entre los 40-60 años).

ETIOPATOGENIA

Hoy por hoy se desconocen con exactitud las causas desencadenantes de la enfermedad, no obstante, diversos factores genéticos, ambientales y hormonales se postulan implicados en la misma.

Factores genéticos como el HLA (DR15, DR3) y polimorfismos de distintos genes, entre ellos el gen del factor 5 regulador del interferón (IRF-5) o el gen del STAT-4, mediadores ambos de la acción del interferón alfa. En cuanto a factores ambientales, se han implicado diferentes virus como herpesvirus (citomegalovi-

Conectivopatías. Síndrome de Sjögren

rus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humanos 6 y 8), retrovirus (VIH), flavivirus (virus de la hepatitis C), parvovirus B19 y otros.

El factor hormonal se caracteriza por la mayor activación de mecanismos de inmunidad innatos observados con el déficit estrogénico.

FISIOPATOLOGÍA

Aún no está claro el mecanismo fisiopatológico del SSP, pero se piensa que la estimulación del epitelio glandular por factores exógenos o endógenos conllevaría a una activación anómala de la apoptosis y, con ello, la exposición de autoantígenos, como Ro/SSA y La/SSB. Este mecanismo explicaría la producción de linfocitos T y B de memoria inductores, que perpetuarían la respuesta autoinmunitaria por medio de los autoantígenos comentados, y la destrucción tisular en última instancia.

Actualmente se defiende la teoría de la hipofunción glandular, en contra de la previa, que se basaba en la destrucción del tejido glandular. Dicha hipofunción sería explicada por la inhibición inmunitaria del mecanismo secretor.

CLÍNICA

Los síntomas de hiposecreción glandular son los más frecuentes.

Manifestaciones glandulares

La afectación de las glándulas salivales se traduce a nivel oral en xerostomía o sequedad intensa, lo que conlleva a alteraciones en la capacidad para hablar y deglutir. Además, se ve mermada la función antimicrobiana de la saliva, aumentando la frecuencia de infecciones a nivel local como las caries y la enfermedad periodontal. A medida que progresa la enfermedad, se observa la ausencia del acúmulo de saliva en el suelo de la boca, la aparición de queilitis angular, la estriación de la superficie lingual e incluso la depapilación de la misma.

A nivel ocular (xeroftalmia), la disminución de la secreción lacrimal produce sensación de cuerpo extraño, sequedad, irritación y fotosensibilidad, así como un aumento de las infecciones (blefaritis, queratitis y conjuntivitis). En algunas ocasiones, la disfunción progresa, causando la llamada queratoconjuntivitis seca, entidad caracterizada por la irritación crónica y la destrucción de las mucosas corneal y conjuntival. En casos severos aparecerán úlceras corneales, opacificación y neovascularización, con la consiguiente disminución de la agudeza visual.

Otras mucosas. Sequedad nasal (30%), sequedad cutánea (30-60%), sequedad genital.

Manifestaciones extraglandulares

Pueden ser la forma de presentación de la enfermedad o detectarse antes que las manifestaciones glandulares típicas y retrasar el diagnóstico del SSP, de hecho, los síntomas inespecíficos, como la fatiga, la debilidad, las artralgias, la rigidez o las alteraciones del sueño y de la esfera del ánimo, suponen la clínica dominante, haciendo difícil diferenciarlo de la fibromialgia.

Es frecuente que los pacientes presenten artritis (simétrica, poliarticular, de pequeñas articulaciones y no erosiva), siendo más frecuentes las artromialgias de ritmo inflamatorio.

A nivel cutáneo, además de la sequedad, pueden aparecer otras lesiones como la vasculitis leucocitoclástica, en forma de púrpura palpable y/o urticaria, y el eritema anular (lesión policíclica fotosensible).

La afectación pulmonar se detecta en el 11% de los pacientes. La implicación bronquial/bronquiolar es más habitual que la neumopatía intersticial, no obstante por su potencial gravedad no debemos desdeñarla. En el SSP, aunque es rara la serositis, esta puede aparecer, siendo el derrame pleural la alteración más frecuente.

Los síntomas gastrointestinales aparecen en forma de disfagia por alteración de la motilidad esofágica, gastritis crónica atrófica, e incluso pancreatitis y hepatopatía crónicas.

Están descritos a nivel renal tanto la afectación tubular, manifestada en forma de acidosis tubular distal hiperclorémica e hipopotasémica, como el daño glomerular, frecuentemente en forma de glomerulonefritis membranosa o membrano proliferativa.

Como en otras enfermedades autoinmunes, en el SSP puede producirse la afectación del Sistema Nervioso a nivel Central y Periférico, y son habituales los síntomas de la esfera neuropsiquiátrica.

Por último, en el SSP está aumentada de forma significativa, en comparación a otras enfermedades autoinmunes, la incidencia de síndromes linfoproliferativos malignos, siendo además el linfoma uno de los pocos procesos que aumentan la mortalidad en esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Orientación diagnóstica

El diagnóstico de SSP es clínico y se identifica por la combinación de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio.

Se utilizan los criterios clasificatorios del grupo de Consenso Europeo-Americano de 2002 (tabla I).

Pruebas de laboratorio

Ante la sospecha de SSP, deberán realizarse pruebas rutinarias de laboratorio que incluyan: un perfil renal y hepático, reactantes de fase aguda y factor reumatoide, proteinograma, inmunoglobulinas y complemento, elemental y sedimento de orina, hemograma y coagulación. Además, se solicitarán test inmunológicos para determinar ANAs y ANCA (estos últimos en caso de vasculitis),

Tabla I. Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren primario del grupo de Consenso Europeo-Americano de 2002

- 1. Síntomas oculares.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes preguntas: ¿Ha tenido usted molestias del tipo sequedad de ojos, diaria, persistente, durante más de tres meses? ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos? ¿Utiliza lágrimas artificiales más de tres veces al día?
- 2. Síntomas orales.** Una respuesta positiva, al menos, a una de las siguientes preguntas: ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante más de tres meses? ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivales, recurrente o persistente? ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?
- 3. Signos oculares.** Evidencia objetiva de afectación ocular definida como, al menos, una de las siguientes pruebas positivas: test de Schirmer realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min). Tinción de rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación ≥ 4 según el sistema de Bijsterveld).
- 4. Histopatología.** Presencia de sialodentitis focal linfocítica en biopsia de glándula salival menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un *focus score* ≥ 1 , definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular.

Tabla I. Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren primario del grupo de Consenso Europeo-Americano de 2002 (cont.)

5. Afectación glandular salival. Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales, definida como, al menos, una de las siguientes positiva: flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 min). Sialografía parotídea con sialectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales. Gammagrafía de las glándulas salivales con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador.

6. Autoanticuerpos. Presencia en el suero de alguno de los siguientes: anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, o ambos.

Normas revisadas para la clasificación

SS primario: los pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada; el SS primario puede definirse como sigue: biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de cuatro de los seis grupos; cumple tres de los cuatro criterios objetivos (es decir, de los grupos 3, 4, 5 y 6); utilizando un árbol de clasificación.

SS secundario: pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida) junto a la presencia de los grupos 1 o 2 más otros dos entre los grupos 3, 4 y 5.

Criterios de exclusión

Radioterapia. Infección por el VHC, VIH. Linfoma preexistente. Sarcoidosis. Enfermedad de injerto contra huésped. Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico.

y de manera más específica los anticuerpos característicos del SSP, los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, así como otros autoanticuerpos, que orientarían a que el proceso fuera secundario a otra enfermedad autoinmune.

Pruebas complementarias

En función del órgano o sistema afectado, se emplearán diferentes pruebas diagnósticas.

Para despistaje de xerostomía se pueden utilizar la sialometría o medición del flujo salival (FS), la sialografía, gammagrafía salival y el FS estimulado, para

Conectivopatías.

Síndrome de Sjögren

establecer alteraciones funcionales, y la biopsia glandular, para analizar el daño estructural. A nivel ocular, es útil el test de Schirmer (el más utilizado), y desde el punto de vista cualitativo, el empleo de colorantes como el rosa de Bengala, la fluoresceína o el verde de lisamina.

Para la evaluación de la afectación de órganos extraglandulares pueden ser necesarias la radiografía, las pruebas de función respiratoria o la tomografía de alta resolución de tórax en caso de afectación pulmonar, los estudios de electroneurofisiología, la TAC craneal o la RMN cerebral para descartar afectación neurológica, e incluso el estudio histológico de lesiones a nivel cutáneo o renal, mediante biopsia.

Diagnóstico diferencial

Es fundamental realizar una anamnesis detallada, ya que la principal causa del síndrome seco es la *farmacológica* (antihistamínicos, antipsicóticos, anti-depresivos, ansiolíticos), o secundaria a otras enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, la sarcoidosis, o las miopatías inflamatorias; *enfermedades autoinmunes órgano-específicas*, entre ellas la cirrosis biliar primaria, la tiroiditis autoinmune, la esclerosis múltiple o la diabetes mellitus; *infecciones virales crónicas* (VHC, VLTH-1, VIH); *enfermedades infiltrativas*, enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis), amiloidosis, neoplasias (linfomas), enfermedades relacionadas con IgG4, hiperlipoproteinemia tipo V; y, finalmente, otra serie de entidades podrían estar relacionadas, radioterapia cervical previa, la senectud, la menopausia (descenso de estrógenos), la gastritis atrófica, deshidratación, obstrucción nasal, respiración bucal.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe ninguna terapia que modifique la evolución natural de la enfermedad en referencia a la afectación glandular exocrina, no obstante, es de real importancia el tratamiento sintomático de las manifestaciones derivadas del daño glandular para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

De este modo y de manera general, se aconseja: hidratación de piel y mucosas, gafas de sol con protección lateral, higiene bucal exhaustiva. Específicamente, se llevará a cabo un tratamiento sustitutivo con lágrimas artificiales para los ojos, saliva artificial en aerosol o lubricante nocturno para la cavidad oral, lubricantes solubles tipo mucus para la vagina, y productos grasos, cremas o ungüentos para la piel, y se emplearán fármacos secretagogos, como la pilocarpina.

En cuanto al control de las manifestaciones extraglandulares, el tratamiento deberá adaptarse según el órgano implicado y la gravedad del cuadro. Se utilizan los AINEs en el tratamiento sintomático de las artromialgias y la inflamación glandular leve, FAMEs (hidroxicloroquina, metotrexato) y la terapia esteroidea a dosis bajas para el control de la afectación sistémica moderada como la artritis, la vasculitis cutánea limitada y la neuropatía periférica leve. Y, en el caso de daño severo a nivel pulmonar, renal o sistema nervioso, se emplearían dosis altas de esteroides junto a inmunosupresores como la ciclofosfamida, micofenolato y azatioprina. A este respecto, y en caso de refractariedad, parece ser útil el rituximab, ya que los anti-TNF no tienen ninguna evidencia en el SSJ primario.

BIBLIOGRAFÍA

- Arthritis Research Campaign: Sjögren's syndrome. Disponible en: www.arc.org.uk/about_arth/booklets/6041/6041.htm.
- Carsons S. Sjögren's syndrome. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Rudi S y Sergent JS (Eds.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Elsevier. Filadelfia 2008.
- Dry. Org-Internet resources for Sjögren's syndrome. Disponible en: www.dry.org.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275.
- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-8.
- Morillas L. Síndrome de Sjögren primario. En: Cañete J, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, Sanmartí R (Eds.). *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 2008.
- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Monteset J; and the GEMESS study group. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. (Baltimore) 2008;87:210-9.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosh X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452.
- Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdú J, Cervera R et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. (Oxford) 2002;41:670-5.
- Sjögren's Syndrome – NHS Choices. Disponible en: www.nhs.uk/conditions/Sjogren-syndrome.
- Sjögren's Syndrome Support: Sjögren's World. Disponible en: www.sjworld.org.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med*. 1999;159:174-81.

Conectivopatías

VASCULITIS SISTÉMICAS

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración inflamatoria de la pared vascular. La repercusión sistémica de los distintos cuadros dependerá del diámetro, extensión y severidad de los vasos dañados. No obstante, el inicio suele ser insidioso y debutar con síntomas inespecíficos, lo que supone un gran desafío en la práctica clínica habitual.

EPIDEMIOLOGÍA

Aun considerando en conjunto los distintos tipos de vasculitis, siguen siendo una entidad poco común, menos rara en los países occidentales (incidencia de uno de cada 7.000 individuos). De este modo, uno de cada 2.000 individuos padece algún tipo de vasculitis sistémica, siendo la más frecuente la arteritis de células gigantes, seguida de la granulomatosis con poliangeítis (antigua granulomatosis de Wegener), la panarteritis nodosa (PAN), la poliangeítis microscópica y la arteritis de Takayasu.

CLASIFICACIÓN

Continúa siendo difícil, incluso a día de hoy, establecer una clasificación de las vasculitis que sea aceptada universalmente por la comunidad científica internacional. A este respecto se convocó en el año 2012 una nueva Conferencia de Consenso de Chapel Hill (tabla I) para intentar implementar definiciones, nomenclatura y clasificación de las diferentes entidades.

1. VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Arteritis de células gigantes (polimialgia reumática)

La arteritis de células gigantes (ACG) es una patología que afecta a vasos de mediano y gran calibre, principalmente arterias del arco aórtico que vascularizan territorios extracraneales, siendo la más característica la de la arteria temporal

Tabla I. Clasificación de las vasculitis adoptada por la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill sobre la nomenclatura de las vasculitis (CHCC 2012)

Vasculitis de grandes vasos: arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes.

Vasculitis de vaso mediano: poliarteritis nodosa, enfermedad de Kawasaki.

Vasculitis de vaso pequeño: a) *vasculitis asociada a ANCA:* poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis (Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss); b) *vasculitis por inmunocomplejos:* enfermedad anti-membrana basal glomerular (Goodpasture), vasculitis crioglobulinémica, vasculitis IgA (Schönlein-Henoch), urticaria-vasculitis hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).

Vasculitis de vaso variable: enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan.

Vasculitis de órgano único: angeítis cutánea leucocitoclástica, arteritis cutánea, vasculitis primaria del SNC, aortitis aislada, otros.

Vasculitis asociada a enfermedad sistémica: lupus vasculitis, vasculitis reumatoide, vasculitis sarcoidea, otras.

Vasculitis asociada a probable etiología: vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de la hepatitis C, vasculitis asociada a virus de la hepatitis B, aortitis asociada a sífilis, vasculitis por inmunocomplejos inducida por drogas, vasculitis asociada a ANCA inducida por drogas, vasculitis asociada a cáncer, otras.

(por eso es también denominada arteritis de la temporal). Existe una fuerte relación entre la ACG y la polimialgia reumática, entidad caracterizada por el dolor de ritmo inflamatorio y la debilidad de las cinturas escapular, cervical y pelviana, puesto que frecuentemente aparecen asociadas en el mismo individuo, característicamente de raza blanca, sexo femenino y mayor de 50 años.

Las manifestaciones clínicas más características son: la *cefalea*, súbita, continua, de gran intensidad y refractaria a analgesia habitual, localizada habitualmente en región temporal; la *claudicación mandibular*, dolor y debilidad en músculos maseteros con la masticación vigorosa; *alteraciones visuales*, en forma de diplopia o pérdida visual, frecuentemente súbita, uni o bilateral, permanente o transitoria (los episodios de amaurosis fugaz, ceguera transitoria, suelen predecir la ceguera establecida), *polimialgia reumática*, con su dolor y rigidez proximal características debido a la presencia de bursitis o tenosinovitis en cin-

Conectivopatías.

Vasculitis sistémicas

turas escapular, cervical o pelviana, y la *afectación articular*, habitualmente en forma de artralgias inflamatorias.

En caso de sospecha clínica y datos de laboratorio sugestivos (VSG elevada) debe realizarse la biopsia de la arteria temporal, que continúa siendo el patrón oro, teniendo en cuenta los hallazgos histopatológicos y su patrón parcheado característico, por lo que la prueba puede ser negativa. A este respecto surgen los Criterios de Clasificación (tabla II); no obstante, en los últimos años las pruebas de imagen han aumentado la rentabilidad diagnóstica. La eco-Doppler de troncos supraaórticos permite determinar estenosis y oclusiones arteriales, así como la presencia del típico halo hipoeoico perivascular (signo del halo), y la angio-RM y la PET permiten descartar la afectación de grandes vasos y las complicaciones tardías.

Tabla II. Criterios de Clasificación de arteritis de células gigantes del ACR 1990

Edad mayor o igual a 50 años.
Cefalea de reciente aparición o de características distintas de las habituales.
Arteria temporal anómala a la exploración, con dolor a la palpación o descenso del pulso.
VSG \geq 50 mm/primer hora.
Biopsia compatible: infiltrado inflamatorio con predominio de células mononucleares o inflamación granulomatosa, frecuentemente con células gigantes multinucleadas

En la ACG está indicada una dosis inicial de 40-60 mg/día, y luego pauta descendente, y en caso de compromiso isquémico se recomienda la administración de tres bolos de 1 g de metilprednisolona, seguidos de la pauta esteroidea descendente. En casos refractarios o dependientes de esteroides, puede ser útil como ahorrador esteroideo el metotrexato, y por el papel de IL-6 en la enfermedad, podría plantearse el empleo de tocilizumab. Se aconseja la antiagregación para evitar eventos isquémicos.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu (AT) afecta predominantemente a grandes vasos, característicamente a la aorta y sus ramas principales, así como la arteria pulmonar; suele debutar antes de los 40 años y presentar mayor incidencia en los países asiáticos. Su espectro clínico abarca desde un síndrome constitucional con ma-

lestar, fiebre, pérdida de peso hasta las manifestaciones derivadas del daño vascular en forma de estenosis, oclusión, dilatación y formación de aneurismas. De este modo, la presentación más típica es la claudicación de las extremidades con predominio de las superiores. Otras consecuencias de la alteración vascular serán la HTA, por afectación de la arteria renal, o la desigual medida de presiones en ambos miembros, a nivel del SNC por afectación de carótidas y vertebrales, ictus o AITs, cefalea, síncope, mareos, e incluso alteraciones visuales, a nivel cardiaco, la regurgitación aórtica, la miocardiopatía dilatada, la cardiopatía isquémica, e incluso la insuficiencia cardiaca congestiva, y por afectación de aorta abdominal y sus ramas, dolor abdominal, diarrea y la hemorragia intestinal.

Dado que los hallazgos de laboratorio son igualmente inespecíficos (anemia de trastorno crónico, hipoalbuminemia, reactantes de fase aguda elevados), nos apoyaremos para el diagnóstico de la enfermedad en los Criterios de Clasificación del ACR de 1990 (tabla III) y en una serie de pruebas de imagen complementarias. A este respecto, la ecografía Doppler, la angio-RM y la PET son eficaces en la demostración del daño vascular. Estableciendo el diagnóstico de certeza, cuando es posible, la biopsia y el estudio anatomopatológico de las lesiones, estando en desuso la arteriografía, por ser invasiva y poco útil en el seguimiento de los pacientes.

En la AT se aconseja igualmente una pauta inicial esteroidea de 1 mg/kg/día de prednisona, estando indicado los bolos de 1 g de metilprednisolona durante

Tabla III. Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990

Se deben cumplir al menos tres de los seis criterios:

Edad de inicio <40 años.

Claudicación de miembros.

Disminución del pulso braquial.

Discrepancia en la presión arterial diastólica de ambos brazos >10 mmHg.

Soplo audible en la auscultación de las arterias subclavias o de la aorta abdominal.

Anomalías en la arteriografía: estrechamiento u oclusión, habitualmente segmentario o focal, de la aorta, sus ramas principales o grandes arterias proximales de los miembros, no debidos a aterosclerosis, displasia fibromuscular ni causas similares.

tres días en casos de proceso isquémico activo, y se recomienda antiagregar al paciente. En situaciones de refractariedad, y como ahorradores de esteroides, se pueden emplear metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato e incluso infliximab.

2. VASCULITIS DE VASO MEDIANO

Poliarteritis nodosa (PAN)

Es una vasculitis necrosante que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre, sin afectación de capilares, arteriolas ni vénulas. Puede ser idiopática o asociarse a otros procesos, infecciosos (VHB), autoinmunes (LES y artritis reumatoide), neoplásicos (tricoleucemia). La PAN suele iniciarse con síntomas generales inespecíficos y posteriormente progresar con la sintomatología vasculítica. De forma característica, la afectación del sistema nervioso consistirá en una neuropatía periférica, frecuentemente en los miembros inferiores, siendo rara la afectación del SNC; a nivel renal se producen microaneurismas y estenosis, que conducen a los infartos o microhemorragias renales, que se traducen en insuficiencia renal y HTA; a nivel cutáneo aparecen nódulos subcutáneos rojizos, característicamente en miembros inferiores, que pueden ulcerarse y que se acompañan frecuentemente de *livedo reticularis*; y, finalmente, es frecuente la afectación abdominal, en forma de dolor abdominal isquémico, con manifestaciones potencialmente graves como la perforación intestinal o la trombosis mesentérica; siendo rara la isquemia y los aneurismas a nivel cardiaco, así como la orquitis por isquemia testicular (presentación característica de la PAN), no evidenciando afectación pulmonar.

El diagnóstico se realiza en base a criterios clínicos, hallazgos de laboratorio (inespecíficos) y pruebas complementarias, como el ENG/EMG (si existe sospecha de neuropatía periférica), siendo fundamental la angiografía, que pondrá de manifiesto la estenosis y los microaneurismas en arterias de mediano calibre, y para el diagnóstico de certeza, la biopsia (nervio sural, muscular, o cutánea, las más rentables) y el estudio anatomopatológico. El ACR propuso en 1990 una serie de Criterios de Clasificación (tabla IV).

El tratamiento se indicará en función de la severidad y manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En formas leves puede ser suficiente iniciar con dosis altas de prednisona, a razón de 1 mg/kg/día, y posteriormente reducir a dosis mínima eficaz. Y si existe afectación grave o de órgano principal, se recomiendan para la inducción bolos de metilprednisolona de 1 g/día durante tres días e iniciar ciclofosfamida en pulsos mensuales de 0,5-1g/m² durante seis meses, y

Tabla IV. Criterios de Clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para la poliarteritis nodosa

La presencia de tres o más criterios tiene una especificidad de 86,6% y una sensibilidad del 82%:
Pérdida de peso >4 kg.
<i>Livedo reticularis</i> .
Dolor testicular.
Mialgias, debilidad o dolor al tacto en extremidades inferiores.
Mononeuropatía o polineuropatía.
Presión arterial diastólica >90 mmHg.
Nitrógeno ureico >40 mg/dl o creatinina >1,5 mg/dl.
Presencia del VHB.
Arteriografía con aneurismas u oclusiones de arterias viscerales.
Biopsia de arterias de pequeño o mediano calibre con infiltrado leucocitario

una vez alcanzada la remisión, de mantenimiento con azatioprina o micofenolato mofetilo por vía oral.

Enfermedad de Kawasaki

Se trata de una vasculitis sistémica que afecta a arterias de mediano y pequeño calibre, y de forma característica a las arterias coronarias. Indistinguible histológicamente de la PAN, afecta principalmente a niños menores de cinco años, con una mayor incidencia en países asiáticos. Característicamente cursa como un síndrome febril refractario a antibioterapia y que se autolimita en unos diez días sin tratamiento (con AAS o inmunoglobulinas iv en dos-tres días), apareciendo posteriormente la conjuntivitis, bilateral no exudativa, las alteraciones orofaríngeas (lengua aframbuesada, fisuras labiales), adenopatías, que suelen ser cervicales y unilaterales, y el exantema cutáneo, extenso, distribuido por tronco y extremidades, y más intenso en zona perianal, con edematización y descamación cutánea en manos y pies. De manera concomitante, se va produciendo la afectación cardiaca a todos los niveles, apareciendo arritmias, fallo cardiaco y muerte súbita por miocarditis, insuficiencia valvular y pericarditis; posteriormente, la formación de aneurismas, y finalmente por estenosis pro-

Conectivopatías. Vasculitis sistémicas

gresiva y trombosis coronaria, la isquemia o el infarto agudo de miocardio. El diagnóstico se establece en función de datos clínicos (tabla V) y de laboratorio.

El tratamiento inicial de la enfermedad se fundamenta en la combinación de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa y AAS a dosis antiinflamatorias. Se ha descrito la mayor eficacia de una única dosis de inmunoglobulina iv en la remisión del cuadro, la prevención de aneurismas y el aumento de la contractilidad miocárdica. De mantenimiento, se pauta AAS a dosis antiagregante en caso de pequeños aneurismas, y AAS a dosis antiinflamatorias, e incluso anticoagulación en aneurismas de gran tamaño. Aunque clásicamente se ha desechado el uso de inmunosupresores, parecen ser efectivos en casos refractarios los bolos de metilprednisolona e incluso los anti-TNF como infliximab o etanercept.

Tabla V. Criterios diagnósticos del síndrome de Kawasaki de 1988

El diagnóstico es de exclusión y previamente debe descartarse una serie amplia de procesos.
Fiebre de al menos cinco días de duración más cuatro de los cinco siguientes:
1. Conjuntivitis bilateral no exudativa.
2. Alguna de las siguientes alteraciones orofaríngeas: labios enrojecidos o fisurados, lengua aframbuesada, exantema difuso orofaríngeo.
3. Alguna de las siguientes alteraciones en las manos y en los pies: eritema palmar y plantar, edema inicial o descamación de los pulpejos de los dedos en la fase convaleciente.
4. Exantema polimorfo (erupción, primordialmente en el tronco, que puede ser maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme) sin vesículas ni costras.
5. Linfadenopatía cervical aguda no supurativa, con diámetro de los ganglios mayor de 1,5 cm.

3. VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO

Vasculitis asociada a ANCA

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) son vasculitis necrosantes que afectan a vasos de pequeño calibre, fundamental-

mente capilares, vénulas y arteriolas, y frecuentemente se asocian a la formación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Engloban tanto a entidades limitadas a órgano único como a formas más generalizadas, entre las que hallamos a la poliangeítis microscópica (PAM), la granulomatosis con poliangeítis (GP) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP). En cualquier caso, pueden evolucionar de forma insidiosa o ser fulminantes y comprometer la vida del paciente. Son procesos poco frecuentes, más extendidos en el noroeste de España, siendo mayor la incidencia de la PAM, seguida de la GP, y en última instancia de la GEP.

Clínica

Las VAA, salvo en casos muy localizados, suelen provocar síntomas generales caracterizados por fiebre, pérdida de peso, astenia y anorexia, junto a los derivados de la afectación específica de cada órgano. A nivel otorrinolaringológico producen rinosinusitis crónica, otitis media, perforación septal o traqueítis subglótica (más predominantes en la GP); entre las manifestaciones oculares, se describen la epiescleritis/escleritis, la dacriocistitis crónica, la proptosis o la queratitis ulcerativa; a nivel neurológico, pueden provocar lesiones focales en SNC y mononeuritis múltiple; la glomerulonefritis necrosante pauciinmune segmentaria es característica de estos procesos; a nivel pulmonar podemos encontrar nódulos pulmonares, la fibrosis pulmonar, el asma refractaria (más típica de la GEP) y la hemorragia alveolar, y es posible hallar manifestaciones mucocutáneas, como aftas orales, púrpura palpable, nódulos, úlceras y *livedo reticularis*, así como síntomas osteomusculares, artritis, miositis o tenosinovitis.

Diagnóstico

El diagnóstico se llevará cabo en base a datos clínicos compatibles, una histopatología sugestiva y hallazgos de laboratorio característicos, la mayoría inespecíficos, como reactantes de fase aguda elevados o aumento de leucocitos o plaquetas, aunque también específicos, como la eosinofilia, que orienta a la GEP y se correlaciona con la actividad de la misma. Además se realizará la determinación de los distintos patrones de ANCAs mediante inmunofluorescencia, c-ANCAs (patrón citoplasmático), que se vincula a los anticuerpos anti-PR3, propios de la GP, y los p-ANCAs (patrón perinuclear), correspondientes a los anticuerpos anti-mieloperoxidasa, que encontramos en el resto de VAA, estos últimos variables, sobre todo en las vasculitis localizadas y la GEP. Es necesario tener en cuenta que en ocasiones la positividad de los ANCAs se debe a otros procesos, como infecciones, otras conectivopatías o ser secundarios a la toma de ciertos fármacos. La biopsia de las lesiones, para el estudio histopatológico no siempre será necesaria, y en cualquier caso, la de pulmón será la más recomendable. Otras

Conectivopatías.

Vasculitis sistémicas

pruebas complementarias empleadas son los estudios de electroneurofisiología, cuando se sospecha neuropatía periférica o miopatía, la TAC de alta resolución de tórax para determinar lesiones pulmonares, o la RMN cerebral para despistaje de lesiones a nivel del SNC.

Tratamiento

El tratamiento depende de la gravedad y extensión de la enfermedad; de este modo, y según las últimas recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR), en las vasculitis severas o generalizadas estará indicada para la inducción de la remisión la ciclofosfamida o el rituximab, junto a dosis altas de glucocorticoides (GC), y en casos de vasculitis localizadas o sin compromiso de órgano vital, metotrexato o micofenolato más GC. Además, aconsejan la plasmaféresis como terapia complementaria en la glomerulonefritis rápidamente progresiva, y como tratamiento para mantener la remisión, dosis bajas de esteroides junto a azatioprina, micofenolato, metotrexato o leflunomida.

Vasculitis por depósito de inmunocomplejos

Son vasculitis que se caracterizan por la afectación predominante de vasos de pequeño calibre y por depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular. Dentro de este grupo se engloban: la angéitis leucocitoclástica cutánea, la vasculitis IgA, la vasculitis por crioglobulinas y la vasculitis urticariforme hipocomplementémica, entre otras.

Angeítis leucocitoclástica cutánea

Vasculitis predominantemente cutánea, suele desencadenarse ante infecciones respiratorias, bipedestación prolongada o diferentes fármacos, como los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El síntoma más característico es la púrpura palpable, simétrica, frecuentemente en miembros inferiores, y autolimitada, aunque pueden aparecer otras lesiones cutáneas como vesículas, urticaria, úlceras o nódulos, síntomas constitucionales y articulares. El diagnóstico se realizará mediante biopsia cutánea. El tratamiento consistirá en la retirada de los fármacos causantes del cuadro, y la administración de AINEs o esteroides. También se han empleado con mayor o menor eficacia, metotrexato, azatioprina, colchicina, sulfonas y otros.

Vasculitis por crioglobulinas

Vasculitis de pequeño y mediano vaso producidas por el depósito de crioglobulinas (CG) o inmunoglobulinas que precipitan con el frío. En función de la composición de estas, las crioglobulinemias se dividen en: monoclonal o tipo I,

y mixtas, que comprenden a las tipo II y III, que son las relacionadas con enfermedades autoinmunes, infecciones (VHC) y procesos neoplásicos. En cuanto a la clínica, la manifestación cutánea más típica es en forma de púrpura palpable, intermitente y localizada en miembros inferiores, aunque también están descritos los síntomas articulares, la afectación renal (glomerulonefritis membranoproliferativa), adenopatías, hepatoesplenomegalia y afectación neurológica, siendo raro el daño pulmonar. Para llegar al diagnóstico nos basaremos en datos clínicos sugestivos, hallazgos de laboratorio específicos, como son un criocrito mayor al 5% de forma persistente, consumo de la unidad C4 del complemento y la presencia de factor reumatoide, y estudios histopatológicos de las lesiones mediante biopsia (renal y cutánea son las más rentables). El tratamiento dependerá de la naturaleza, gravedad y causa subyacente. En casos de vasculitis severa estará indicado el uso de esteroides y ciclofosfamida o rituximab, asociado en algunas ocasiones a plasmaféresis.

Vasculitis IgA

Vasculitis de pequeño vaso relacionada con el depósito de inmunocomplejos, constituidos principalmente por IgA, que engloba a la nefropatía IgA (vasculitis exclusivamente renal) y a la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), vasculitis más frecuente en la infancia, idiopática, aunque se piensa que está desencadenada por infección respiratoria o fármacos y caracterizada por la tríada típica de púrpura palpable en miembros inferiores, artralgias (u oligoartritis) y dolor abdominal (difuso, acompañado de náuseas, diarrea e incluso melenas o rectorragia). Frecuentemente se produce también la afectación renal en forma de glomerulonefritis membranoproliferativa poliinmune por depósito de IgA, siendo rara la afectación pulmonar. En el diagnóstico, además de la clínica y hallazgos de laboratorio compatibles, serán útiles las pruebas de imagen y la biopsia renal. El tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro, de este modo, en muchas ocasiones el curso será autolimitado sin tratamiento y en casos de afectación articular, intestinal o renal, será necesario el empleo de esteroides, incluso a dosis altas, para evitar complicaciones, acompañándose de otros inmunosupresores (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina) e incluso de la plasmaféresis e inmunoglobulinas.

Vasculitis urticariforme hipocomplementémica (VUH)

La VUH puede ser idiopática o secundaria a otras conectivopatías, procesos infecciosos, neoplasias, fármacos o incluso la exposición solar o al frío. Su espectro clínico abarca desde el cuadro cutáneo específico de lesiones urticariformes de más de 24 horas de evolución (incluso angioedema en cara y manos) hasta un cuadro más sistémico con afectación articular, abdominal y renal. En el

tratamiento se pueden utilizar esteroides a dosis altas, antihistamínicos, AINEs, colchicina, azatioprina, antipalúdicos.

4. ENFERMEDAD DE BEHÇET

Introducción

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica de causa desconocida, intermedia entre los procesos autoinmunes y autoinflamatorios, con una estrecha relación al HLA B51. Se distribuye mayoritariamente en individuos procedentes de Oriente próximo y en un rango de edad aproximado de 25-35 años.

Manifestaciones clínicas

Suele cursar con brotes más o menos recurrentes de aftas mucocutáneas que tienden a desaparecer con el tiempo. Están descritos tres patrones clínicos característicos: uno de afectación cutaneoarticular con acné, entesitis y artritis; un segundo donde predominan los fenómenos trombóticos, y un tercero caracterizado por aftas orales, aftas genitales y eritema nodoso. Además de las lesiones descritas, es habitual la afectación ocular (uveítis posterior, panuveítis o incluso vasculitis retiniana), las manifestaciones gastrointestinales y el daño neurológico, parenquimatoso (síndrome agudo del tronco cerebral) y vascular (trombosis del seno dural).

Diagnóstico

El diagnóstico se realizará en base a la clínica, ya que no existen hallazgos de laboratorio patognomónicos. A este respecto aparecen los primeros criterios de clasificación en 1990, que fueron revisados posteriormente y publicados en 2013 (tabla VI). Si existe sospecha de afectación sistémica, las pruebas de imagen como la TAC o la RMN pueden aportar datos adicionales, siendo útiles la arteriografía o la angio-RMN, si existe sospecha de afectación vascular.

Tratamiento

La EULAR recomienda un tratamiento específico según la severidad del cuadro y las peculiaridades de cada paciente. Para las alteraciones mucocutáneas son eficaces la colchicina, azatioprina, dapsona, metotrexato, talidomida, interferón alfa, y para las manifestaciones graves, ante la ausencia de ensayos clínicos que consoliden indicaciones de tratamiento efectivos, suelen recomendarse esteroides a dosis altas junto a inmunosupresores como la ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina o metotrexato, y en casos refractarios, podrían tener su utilidad los anti-TNF (infliximab o adalimumab).

Tabla VI. Criterios de Clasificación del Equipo Internacional para la revisión de los criterios internacionales para la enfermedad de Behçet (ITR-ICBD 2013)

Diagnóstico si suma 4 puntos:	
Aftas orales	2 puntos
Aftas genitales	2 puntos
Lesiones oculares: uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana	2 puntos
Lesiones cutáneas: pseudofoliculitis, aftosis cutánea, eritema nodoso	1 punto
Afectación del SNC	1 punto
Lesiones vasculares: flebitis, trombosis de grandes vasos, aneurismas	1 punto
Test de patergia positivo (opcional)	1 punto

BIBLIOGRAFÍA

- Behçet's disease and other autoinflammatory conditions. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30 Suppl: 72.
- de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9.
- de Menthon M, Mahr A. Treating polyarteritis nodosa: current state of the art. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S110.
- Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S86.
- Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:257-64.
- González-Gay MA. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454-61.
- González-Gay MA, García-Porrúa C. The epidemiology of the vasculitides. *Rheum Dis Clin North. Am* 2001;27:729-49.
- González-Gay MA, García-Porrúa C, Guerrero J, Rodríguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum.* 2003;49:388-93.
- Hassan N, Dasgupta B, Barraclough K. Giant cell arteritis. *BMJ.* 2011;342:d3019.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656-62.

Conectivopatías. Vasculitis sistémicas

- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:605-17.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J et al; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Khan I, Watts RA. Classification of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:383.
- Kerr G. Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6:32-8.
- Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD003232.
- Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. New York, Springer, 2010.

Pruebas de laboratorio en Reumatología

A. García Olloqui, M. Huesa Andrade y C. Fernández Bonilla
Cuidados críticos y urgencias. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se pretende abarcar aquellas pruebas de laboratorio que tengan mayor interés en Atención Primaria.

Los marcadores reumatológicos pueden elevarse en sangre, orina o líquido sinovial. Es esencial destacar que estos marcadores no permiten establecer un diagnóstico definitivo, pero sí constituyen una herramienta de apoyo para ello. Por tanto, es importante valorar en todo momento el contexto y evolución clínica del paciente, siendo innecesarios cuando un problema articular o adicional se ha identificado. Tampoco deben repetirse para confirmar el diagnóstico, aunque en ocasiones resultan de utilidad para verificar la eficacia del tratamiento, seguimiento o efectos secundarios del mismo. Por otro lado, es importante recordar que la negatividad de las pruebas no nos permite rechazar un diagnóstico.

HEMOGRAMA

Serie roja

Muchas enfermedades crónicas reumatológicas cursan con anemias. Hemos de destacar:

- **Anemias inflamatorias crónicas:** son anemias normocíticas, normocrómicas o hipocromas, de carácter leve o moderado, destacando el lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis o artritis reumatoide (AR). Se correlacionan con la actividad de la inflamación y desaparecen con la remisión de la enfermedad.

Pruebas de laboratorio en Reumatología

- **Anemias ferropénicas:** son anemias microcíticas e hipocromas, con aumento de la transferrina y disminución de la ferritina. En AR, hasta un 30-50% presentan hiposideremia. Responden al tratamiento con hierro. Pueden estar en relación con pérdidas digestivas, toma de AINEs y otros fármacos. En ocasiones estas anemias son secundarias a los tratamientos.
- **Anemias hemolíticas:** en ausencia de LES, pueden deberse a fármacos (AINEs, ciclosporinas, azatioprina).
- **Anemias megaloblásticas:** presentan niveles de ácido fólico y vitamina B12 bajos; suelen darse en ancianos. Pueden aparecer por el uso de metotrexato o sulfasalazina.

La poliglobulia orienta a osteoartropatía hipertrófica.

Serie blanca

Las alteraciones de la serie blanca pueden ser de carácter autoinmune o por la toma de determinados fármacos como agentes inmunosupresores, entre otros:

- **Leucocitosis:** puede estar presente en cuadro de patología infecciosa, gota, fiebre reumática o por el uso de corticoides.
- **Leucopenia:** en el LES, la leucopenia es un indicador del estadio de la enfermedad.
- **Linfopenia:** el uso de determinados fármacos como el metotrexato o sulfasalazina puede cursar con linfopenia o leucopenia, remitiendo tras la retirada del mismo.
- **Neutrofilia:** actividad inflamatoria y procesos infecciosos.
- **Eosinofilia:** presente en algunas vasculitis. Por ejemplo, vasculitis de Churg- Strauss.

Plaquetas

- La trombopenia suele ser de origen farmacológico. De carácter autoinmune es la trombopenia en el LES y síndrome antifosfolípidos (FAD), que orienta a factores solubles y anticuerpos.
- La trombocitosis hace referencia a actividad inflamatoria.

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

En ocasiones es importante valorar la función renal y hepática, como es el caso de AR, LES, vasculitis... O posibles efectos secundarios de la terapia adminis-

trada. Se solicitan hormonas tiroideas para descartar enfermedades asociadas al metabolismo del yodo.

- **Alteraciones renales:** los AINEs pueden producir insuficiencia renal aguda (IRA), especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, hepática o cardíaca. Otras veces, la insuficiencia renal puede deberse a LES o vasculitis.
- **Alteraciones hepáticas:** casi todos los pacientes con AR, LES y otras enfermedades reumatoides presentan un aumento leve o transitorio de las transaminasas. También pueden aumentar por el efecto de fármacos como AINEs, ciclosporina y azatioprina.

Es de gran utilidad realizar un proteinograma, principalmente en personas ancianas, para el diagnóstico diferencial con mieloma múltiple y/o alguna otra enfermedad neoplásica.

REACTANTES DE FASE AGUDA

Durante la inflamación, de manera fisiopatológica se producen reactantes de fase aguda. Las proteínas de fase aguda son aquellas cuya concentración en plasma aumenta o disminuye un 25%.

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Es una medida indirecta de la elevación de los reactantes de fase aguda. De bajo coste y rapidez. Valora la distancia de precipitación de los glóbulos rojos en una hora (mm/h); por este motivo puede variar en función del tamaño, forma y concentración de los hematíes (solicitar fórmula eritrocitaria roja), así como cambios en las proteínas plasmáticas (obesidad, edad, sexo, embarazo...).

Se eleva a las 24 horas y se normaliza a los cinco-diez días. Se encuentra aumentada hasta en el 5-8% de los sujetos sanos. Elevaciones mayores a 100 mm/h sugieren infección, neoplasia o enfermedad reumática. Puede encontrarse disminuida en: síndrome de hiperviscosidad, poliglobulia, tabaquismo, insuficiencia cardíaca o leucocitosis extrema. Es útil para valorar la evolución y actividad. Nunca como cribado, sino en un contexto clínico.

Explicamos de manera más detallada su uso en patologías específicas:

- **Artritis reumatoide:** suelen estar elevados pero descienden cuando la AR remite.

Pruebas de laboratorio en Reumatología

- **LES:** valor de inactividad en el caso de que los valores fueran normales.
- **Arteritis de la temporal:** se trata de un criterio diagnóstico si VSG >50 mm/h.
- **Fiebre reumática:** la VSG elevada forma parte de los criterios de Jones.
- **Vasculitis:** la VSG elevada, buen parámetro para valorar la respuesta al tratamiento.
- **Polimialgia reumática:** la VSG suele encontrarse muy elevada.

Proteína C reactiva (PCR)

Precipitada por el polisacárido C del neumococo, tiene síntesis en el hepatocito, ante la liberación de citoquinas. Su valor es <0,5mg/dl. Se eleva a las pocas horas, con un pico a las 24-72 horas, normalizándose rápidamente. Valores >1 mg/dl son patológicos, siendo superior a 10 mg/dl los casos de infección bacteriana o enfermedades con gran actividad inflamatoria. La PCR es más sensible que la VSG. Se correlaciona con la intensidad de la inflamación, por ello es útil como indicador en el grado de actividad en patologías que cursan con brotes y para valorar la respuesta a tratamientos. De gran utilidad en la artritis reumatoide (AR).

ELEMENTAL Y SEDIMENTO URINARIO

Su realización se basa en valorar la función renal por afecciones reumatológicas, así como del tratamiento administrado.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

Ácido úrico

Proviene del metabolismo de las purinas. La hiperuricemia asintomática tiene elevada prevalencia en la población; de ella, solo un 20-30% desarrollarán gota. No debe ser tratada salvo que permanezca elevada de manera permanente en valores superiores a 12,8 mg/dl, ya que puede suponer complicaciones a nivel renal. En ocasiones estos niveles son normales en pacientes con ataques agudos de gota por movilización de los uratos, con elevación posterior de los niveles. El diagnóstico de certeza solo puede confirmarse con la presencia de cristales de urato en líquido sinovial. Se puede solicitar la uricosuria de 24 horas para determinar qué tratamiento establecer.

Creatinfosfoquinasa (CPK)

Enzima que se puede elevar en las miopatías, junto con otras enzimas como la aldolasa, las transaminasas o la lactato-deshidrogenasa. Solo hemos de solicitarla ante la sospecha de miopatía (la forma de presentación más frecuente es la debilidad muscular. La mialgia casi nunca es un síntoma de miopatía). No obstante, en presencia de miopatías en ocasiones puede ser normal.

Pruebas inmunológicas

Durante el proceso inflamatorio en algunas enfermedades se sintetizan anticuerpos dirigidos a estructuras propias del organismo (autoanticuerpos), por ello esas enfermedades se conocen como “autoinmunes”. Su determinación permite el diagnóstico en unos casos y facilita el seguimiento en otros.

Factor reumatoide (FR)

Se trata de autoanticuerpos IgM, IgG o IgA dirigidos contra la fracción Fc de la IgG. Hay numerosas enfermedades que resultan positivas para el FR, por ejemplo, en la artritis reumatoide (60-90%) es característica. No obstante, hay enfermos con AR que presentan FR negativos, y otros en los que este puede ser negativo también al inicio de la enfermedad, produciéndose la seroconversión transcurridas unas semanas. Títulos elevados se relacionan con un peor pronóstico y formas más agresivas de la enfermedad. Otras enfermedades con FR positivo son el LES (20-30%), crioglobulinemias (80%) o Sjögren (80- 90%).

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP)

Son autoanticuerpos que se dirigen a un aminoácido no estándar (citrulina) que se forma mediante la eliminación de los grupos amino de la arginina. Constituyen un marcador diagnóstico y pronóstico de la AR. Al igual que el FR, pueden detectarse años antes del inicio de la artritis. Aunque su sensibilidad es similar a la del FR, posee una mayor especificidad, hasta del 95%, lo que lo hace especialmente útil para predecir la evolución de las artritis de inicio (indiferenciadas), algunas de las cuales constituyen la primera manifestación de una AR. Por otra parte, su positividad temprana en AR incrementa el riesgo de progresión del daño articular y son más útiles que el FR en cuanto a predicción de enfermedad erosiva; sin embargo, su valor no se correlaciona con la afectación extraarticular.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Son autoanticuerpos dirigidos a antígenos situados en los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos. Se determinan por inmunofluorescencia indirecta (IFI), mediante la cual se detectan dos patrones. El patrón citoplasmático (c-ANCA) es muy característico de las vasculitis de pequeño vaso, especialmente de la

Pruebas de laboratorio en Reumatología

granulomatosis de Wegener. El patrón perinuclear (p-ANCA) puede encontrarse elevado, además de en vasculitis, en otros procesos como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los ANCAs se correlacionan con la actividad y extensión de la enfermedad, y con frecuencia se normalizan con el tratamiento.

Anticuerpos antifosfolípidos (AAFL)

Forman un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra una variedad de fosfolípidos, especialmente la cardiolipina. Son los responsables de la falsa serología luética y de la prolongación de los tiempos de coagulación fosfolípido-dependientes (tiempo de tromboplastina parcial activada). Están implicados en fenómenos trombóticos y en muertes fetales en pacientes con LES (síndrome antifosfolípídico secundario), aunque también pueden aparecer de forma aislada, denominándose síndrome antifosfolípídico primario. Su determinación está indicada en: mujeres embarazadas con LES, trombocitopenias idiopáticas que no se asocien a sangrado, fenómenos trombóticos recidivantes y muertes fetales o aborto de repetición.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Son autoanticuerpos dirigidos contra una parte del núcleo de las propias células del organismo; se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (muy sensible pero poco específica); por lo que una vez detectada la presencia de ANAs se deben realizar pruebas para autoanticuerpos específicos (tabla I). Títulos bajos pueden encontrarse en personas sanas y en numerosas enfermedades autoinmunes, virales o inflamatorias; es por ello que no se deben solicitar de forma sistemática.

Sistema del complemento

Es uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmune. Se trata de una cascada de activación enzimática de un conjunto de proteínas cuyas funciones principales son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de microorganismos o células diana. Encontramos niveles elevados de complemento en enfermedades infecciosas o reumáticas, aunque la hipercomplementemia es inespecífica y se acompaña de elevación de otras proteínas de fase aguda. Encontramos niveles bajos de complemento en la mayoría de pacientes con LES, especialmente cuando existe actividad y/o nefropatía.

Crioglobulinas

Son inmunoglobulinas que precipitan en frío. Podemos clasificarlas en tres tipos:

- *Tipo I:* formada por una única inmunoglobulina (Ig) monoclonal (casi siempre IgM). Se presenta en la macroglobulinemia de Waldenström o el mieloma.

Tabla I. Anticuerpos antinucleares	
ANA	Asociación clínica
Anti-ADNss	LES, otras enfermedades del tejido conectivo, inespecífico.
Anti-ADNds	Específico del LES, se correlaciona con la actividad de la enfermedad.
Anti-Sm	Específico de LES.
Anti-Ro	LES cutáneo, síndrome de Sjögren, LES neonatal.
Anti-La	Síndrome de Sjögren, LES.
Anti-RNP	EMTC, LES.
Anti-Jo	Dermatopolimiositis.
Antihistona	LES inducido por fármacos.
Anticentrómero	Esclerodermia limitada.
Anti-Scl-70	Esclerodermia difusa.

LES: lupus eritematoso sistémico. EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

- **Tipo II o mixta:** formadas por IgM monoclonal (con actividad FR) e IgG policlonal. Pueden asociarse a síndromes linfoproliferativos, o más frecuentemente aparecen como forma idiopática esencial que cursa con artralgias, fenómenos de insuficiencia vascular periférica por exposición al frío (fenómeno de Raynaud, *livedo reticularis* y acrocianosis), púrpura vasculítica, astenia y, con menos frecuencia, glomerulonefritis, afección hepática y neuropatía periférica; este síndrome se debe normalmente a infección por virus la hepatitis C, y raramente al virus de la hepatitis B.
- **Tipo III:** formada por dos (IgG/M) o tres (IgM/G/A) Ig de carácter policlonal. Se asocian a procesos que cursan con inmunocomplejos circulantes (infecciones agudas y crónicas, cirrosis, conectivopatías).

Complejo principal de histocompatibilidad (HLA)

Conjunto de proteínas de las membranas celulares encargadas de presentar los antígenos extraños en la superficie celular a los linfocitos T. En Atención Primaria prácticamente solo utilizamos el HLA B27, por su estrecha asociación con las espondiloartropatías, en especial con la espondilitis anquilosante (EA). No debe

Pruebas de laboratorio en Reumatología

utilizarse como método de cribado, sino como ayuda al diagnóstico en pacientes con sospecha de EA, síndrome de Reiter y uveítis anteriores de repetición (las asociadas a HLA 27 tienen mejor pronóstico).

Fosfatasa alcalina

Marcador de formación ósea poco específico. Reflejo de la hiperactividad osteoblástica. Las principales son: Paget, osteomalacia, metástasis óseas y mieloma múltiple. Marcador del estadio de la enfermedad de Paget.

ARTROCENTESIS. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL

Las dos implicaciones más importantes en la artrocentesis son la evaluación de una artritis séptica en una artritis monoarticular, así como el análisis de líquido sinovial en una artritis microcristalina por MOLP (microscopia óptica por luz polarizada), siendo la sensibilidad del 80%.

Una artritis monoarticular inflamatoria aguda debe considerarse de origen infeccioso, por espondiloartropatías o microcristalina. Siendo la artrocentesis la manera de discernirla. En caso de ser de origen infeccioso, se podrá realizar Gram y cultivo del líquido sinovial. La tinción de Zielh-Neelsen es solo positiva en el 20% de los casos de patología tuberculosa.

La artrocentesis se utiliza en el diagnóstico de patologías crónicas y poliarticulares cuando su etiología no está aclarada. También está indicada su realización en monoartritis agudas en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas controladas (tabla II).

El cultivo de la membrana sinovial está indicado en los casos en los que el cultivo fue negativo y existe alta sospecha de artritis infecciosa.

INTERPRETACIÓN DE LOS MARCADORES

El comportamiento de los marcadores puede ser diferente en las principales enfermedades reumáticas.

Artritis reumatoide (AR)

Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) reflejan la actividad inflamatoria, pero no tienen valor diagnóstico. Se han relacionado niveles elevados mantenidos con peor pronóstico de la enfermedad.

Tabla II				
	Tipo I Normal	Tipo II Inflamatorio	Tipo III Séptico	Tipo IV Hemorrágico
Color	Claro/amarillo	Amarillo/blanco	Amarillo/oscuro	Rojo
Claridad	Transparente	Translúcido/opaco	Opaco	Opaco
Viscosidad	Alta	Variable	Baja	-
Coágulo de mucina	Firme	Variable	Disgregable	-
Leucocitos	<2.000	2.000/100.000	>100.000	-
Diferencial	<25% PMN	>50% PMN	>95 PMN	-
Cultivo	Negativo	Negativo	Positivo	Variable

Puede existir una anemia microcítica y trombocitosis.

El FR es positivo para el 60-90%, por lo que es uno de los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology. Los anti-CCP también se detectan en el suero de los pacientes con AR con una especificidad de 63-100%.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

En el LES activo encontramos leucopenia y linfopenia, anemia (microcítica y hemolítica) y trombopenia (criterios diagnósticos).

En orina se puede detectar proteinuria, leucocituria, microhematuria o cilindros hemáticos.

La VSG tiene más valor de inactividad si los valores son normales que de actividad si está elevada. La PCR es normal, su elevación indica infección sobreañadida (en ausencia de serositis).

Los ANA son muy sensibles para el diagnóstico, pero tras su positividad se deben solicitar anticuerpos más específicos como anti-ADN o los anti-Sm (criterio diagnóstico).

También pueden ser positivos los anticuerpos anti-Ro (LES cutáneo), anti-La y anti-RNP.

Pruebas de laboratorio en Reumatología

Espondiloartropatías

La VSG está elevada si existe artritis periférica. La PCR puede ser normal. Existe elevación del HLA B27, especialmente en la espondilitis anquilosante.

Síndrome de Sjögren

Se asocia con elevación de VSG y de los anticuerpos anti-Ro y anti-La. La positividad de uno de los dos, o ambos, supone un criterio diagnóstico incluido en los American European Consensus Group criteria, y constituyen la determinación más específica del síndrome de Sjögren.

También es útil la determinación de crioglobulinas y niveles de complemento.

Arteritis temporal

La VSG superior a 50 mm/h constituye un criterio diagnóstico. La PCR es de poca utilidad.

Polimiagia reumática

La VSG suele estar muy elevada. La PCR es poco útil. La CPK es normal.

Vasculitis sistémicas

La VSG elevada es de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento. En los brotes existe leucocitosis y eosinofilia. En orina se detecta proteinuria, leucocituria, microhematuria o cilindros hemáticos. Los anti-p-ANCA y anti-c-ANCA pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento.

Gota

Los niveles de ácido úrico suelen estar elevados, aunque pueden ser normales durante el ataque agudo.

La VSG elevada está relacionada con el número de articulaciones inflamadas.

Condrocálcinosis

No existen determinaciones sanguíneas específicas.

En líquido sinovial se pueden observar, por MOLP, cristales de pirofosfato cálcico.

Pueden asociarse a enfermedades metabólicas (hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hemosiderosis, hipomagnesemia, hipofosfatemia, amiloidosis). En estos casos, las pruebas de laboratorio se realizarán para el diagnóstico de dichas enfermedades.

Osteoporosis

No hay pruebas específicas de laboratorio para el diagnóstico pero pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Es razonable solicitar inicialmente hemograma, VSG, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina, transaminasas y hormonas tiroideas. En función de la sospecha clínica, se ampliará el estudio con los parámetros necesarios para el diagnóstico de osteoporosis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

Carpenter C, JD S, Eweret W, Pines J. Evidence-bases diagnostic: adult septic arthritis. Acad Emerg Med. 2011;18(9).

FBG. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Madrid. Panamericana; 2004.

Guideliness for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symphons. American College of Reumathology at Hol Comitte on clinical Guidelienes. Arthritis and Reumathism. 1996; 36(1): p. 1-8.

Jahnsen H J F, Vas de Lindok E, van Riel P. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. Arch Intern Med. 2010 Julio;12:1120-6.

Kushner. C reactive protein in rheumatology. Arthritis and Rheumatism. 1991;34(8):1065-8.

Menéndez Fernández AI. Pruebas diagnósticas en Reumatología. Jano. 2009 octubre.

Pérez Martín A, Lanza L, Ramón J. Marcadores de enfermedades reumáticas. AMF. 2012;8(1):40-4.

Vargas F, Pérez A. Osteoporosis. Actualizaciones en Medicina de Familia. 2015;11(8):434-46.



Pruebas de imagen en Reumatología

I. Pulido Ruiz. Servicio de Radiodiagnóstico. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

A. Cano Rodríguez y J. M. Morales Pérez. Cuidados críticos y urgencias.

H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Las pruebas de imagen se han convertido en un pilar fundamental para el diagnóstico en la medicina contemporánea, y el campo de la Reumatología no es una excepción. El crecimiento exponencial en el número de solicitudes de pruebas de imagen, unido al número limitado de equipos diagnósticos, hace necesario un uso racional y justificado de estas exploraciones complementarias. No deben ignorarse tampoco los posibles efectos biológicos a largo plazo de aquellas técnicas basadas en el uso de radiaciones ionizantes como la radiología convencional (RxC) y la tomografía computarizada (TC), especialmente en pacientes que requieren estudios repetidos a lo largo del tiempo. Por otra parte, la resonancia magnética (RM) y la ecografía han experimentado un gran avance en los últimos años, con el desarrollo de equipos de prestaciones mejoradas.

A continuación describiremos de forma concisa las principales indicaciones y particularidades de las diferentes modalidades diagnósticas disponibles en la actualidad para la evaluación de la patología reumatológica.

RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

A pesar de los evidentes avances técnicos, la RxC continúa siendo la prueba diagnóstica fundamental inicial para la evaluación de la afectación osteoarticular en las diversas enfermedades reumáticas. Su bajo coste, amplia disponibilidad y escasa radiación con los equipos digitales actuales, hacen que no haya perdido vigencia frente a técnicas más complejas.

La principal utilidad de la RxC es la valoración de estructuras óseas en las que existan lesiones plenamente establecidas y/o haya transcurrido un tiempo sufi-

Pruebas de imagen en Reumatología

ciente para observar la respuesta del hueso circundante al insulto. Por el contrario, la sensibilidad es nula o muy escasa para entidades transitorias en las que predomina el edema óseo o aquellas que afectan en mayor medida a las partes blandas, siendo preferible el uso de otras técnicas con mejor resolución de contraste entre tejidos.

De forma clásica, se han diferenciado dos patrones radiológicos fundamentales de afectación articular en la RxC que permiten una aproximación diagnóstica inicial. El *patrón degenerativo* o de artrosis se caracteriza por un pinzamiento asimétrico de la interlínea articular que suele asociar osteofitos marginales, esclerosis de las superficies articulares y geodas quísticas subcondrales (Fig. 1). Por el contrario, el *patrón inflamatorio* o erosivo es típico de artritis crónicas o recidivantes como la artritis reumatoide (AR) o la osteomielitis, que suelen mostrar una disminución más simétrica del espacio articular junto a erosiones marginales y osteoporosis yuxtaarticular o en fases avanzadas subluxación, deformidad y anquilosis (Fig. 1).

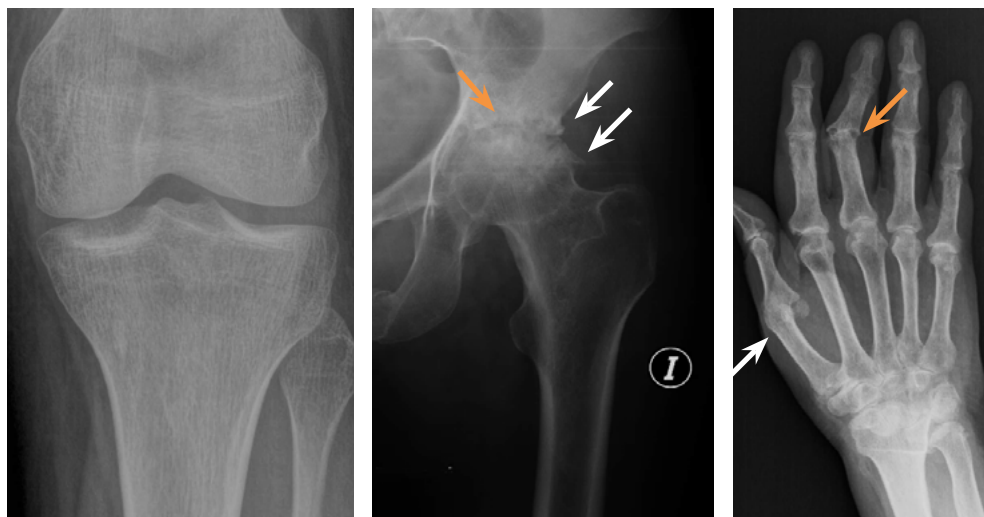


Figura 1. Patrones en Radiología convencional. *Izquierda:* rodilla normal donde se observa interespacio articular conservado sin erosiones ni osteofitos. *Centro:* cadera izquierda con artrosis evolucionada donde se aprecia una marcada reducción del espacio articular con tendencia a la anquilosis y esclerosis del hueso subcondral (flecha naranja) así como osteofitos marginales (flechas blancas). *Derecha:* mano izquierda de paciente con artritis psoriásica. Se observa un extenso patrón inflamatorio evolucionado de la práctica totalidad de articulaciones del carpo, y articulaciones radiocarpiana, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Destaca afectación de la interfalángica proximal del tercer dedo con deformidad por subluxación (flecha naranja). Adicionalmente se identifica afectación predominantemente degenerativa de la articulación metacarpo-falángica del primer dedo (flecha blanca) y signos de rizartritis.

El engrosamiento de las partes blandas circundantes al hueso se identifica de forma grosera y es característico de procesos inflamatorios como tenosinovitis, artritis aguda, osteomielitis o procesos tumorales (Fig. 2). La presencia de calcificaciones patológicas se puede valorar adecuadamente mediante RxC y se observan en enfermedades por depósito de microcristales o diversos trastornos metabólicos (Fig. 3). Con la RxC también se puede valorar la densidad ósea; esta puede estar disminuida en situaciones como la osteopenia y en lesiones líticas extensas o bien aumentada en trastornos del metabolismo óseo como la osteopetrosis y en las metástasis osteoblásticas (Fig. 4).

Por último, la RxC es de utilidad para la valoración de lesiones óseas tumorales y permite evaluar la agresividad de las mismas y realizar una aproximación inicial al diagnóstico (Fig. 5).



Figura 2. Radiografía lateral de pie donde se aprecia una depresión cutánea en relación a úlcera y aumento difuso de las partes blandas del talón (flecha blanca). Se observa también una amplia erosión de contornos irregulares del hueso cortical y trabecular en la cara inferior del calcáneo causada por una osteomielitis evolucionada en paciente diabético (flecha naranja).



Figura 3. Radiografía convencional de muñeca a gran aumento. A nivel de espacios articulares del carpo se observa aumento de densidad en relación a calcificaciones de los cartílagos articulares causada por condrocalcinosis. Es especialmente evidente la calcificación del fibrocartilago triangular (flecha blanca).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

Los equipos de TC disponibles actualmente permiten, mediante el uso de rayos X, la obtención de imágenes de gran resolución espacial, en escasos segundos, con la posibilidad de realizar reconstrucciones multiplanares y proporcionando una dosis de radiación más ajustada que con equipos anteriores. Al igual que la RxC, la TC permite estudiar de forma más precisa las estructuras osteoarticulares con una mejor definición de las partes blandas circundantes (Fig. 6), especialmente cuando se administra contraste yodado intravenoso. Sin embargo,

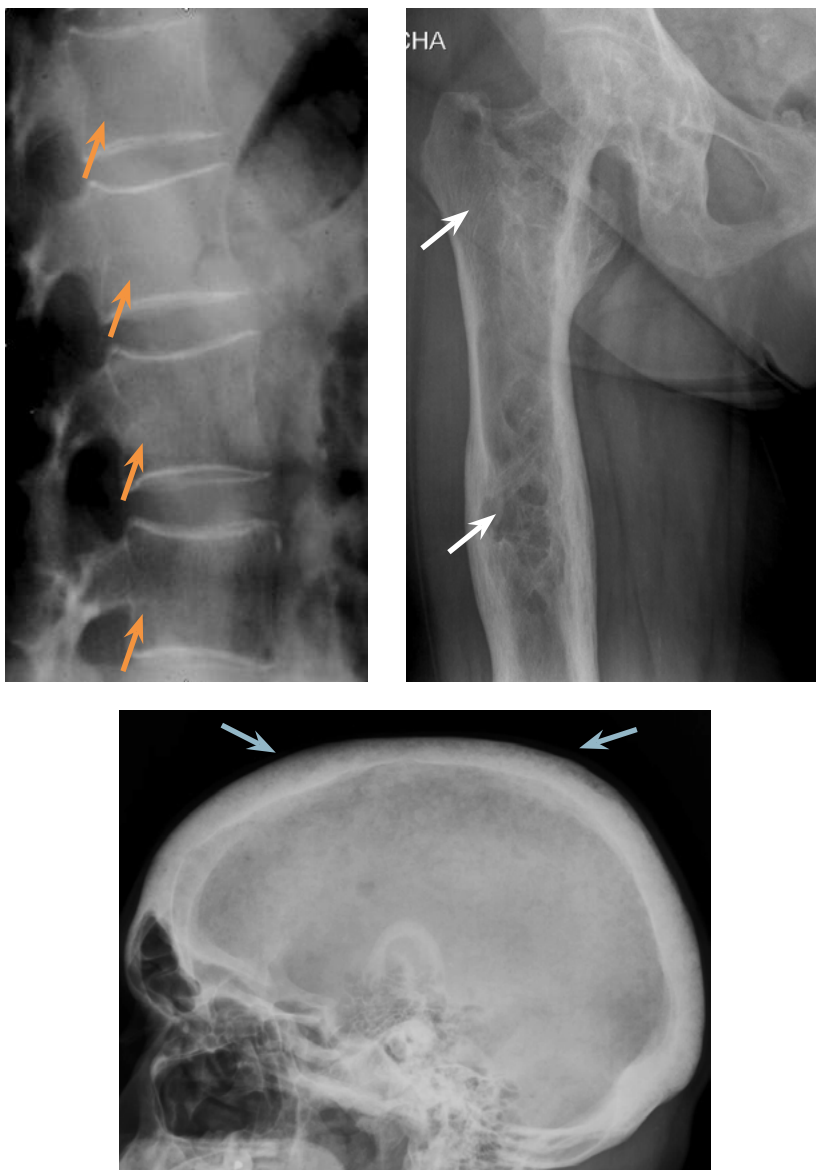


Figura 4. Alteraciones en la densidad ósea. *Arriba izquierda:* detalle de radiografía de columna dorsal lateral. Se observa osteopenia difusa de los cuerpos vertebrales con pérdida marcada del hueso trabecular (flechas naranjas). *Arriba derecha:* paciente con insuficiencia renal crónica de larga evolución que presenta múltiples lesiones líticas centromedulares confluentes, que expanden la cortical ósea, sugestivas de tumores pardos (flechas blancas). *Abajo:* radiografía lateral de cráneo del mismo paciente en la que se identifica patrón moteado en la calota típico del “cráneo en sal y pimienta” que se puede observar en la osteodistrofia renal (flechas azules).

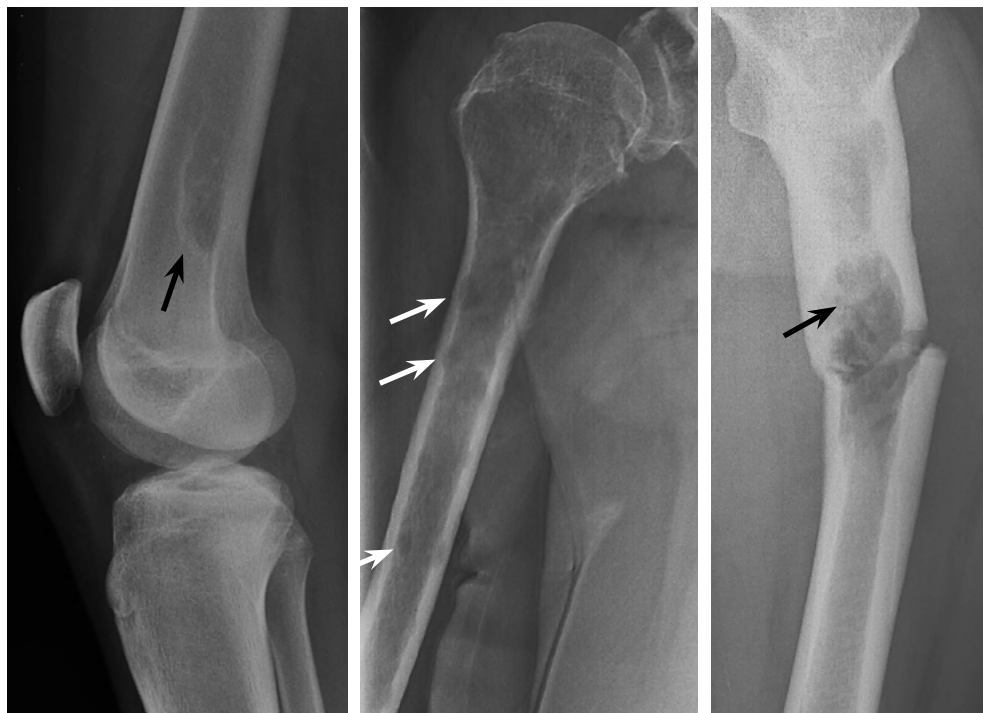


Figura 5. Tumores óseos. *Izquierda:* radiografía de rodilla de adolescente en la que se observa lesión radioluciente en la diáfisis distal del fémur, de límites bien definidos, base en la cortical, a la que no modifica, y tenue reborde escleroso (flecha negra). La lesión es altamente sugestiva de una tumoración no agresiva como es el fibroma no osificante y no requiere estudios adicionales. *Centro:* lesiones líticas de aspecto permeativo y comportamiento en “sacabocados” típico de la afectación por mieloma múltiple (flechas blancas). *Derecha:* lesión lítica centromedular en diáfisis del fémur izquierdo que festonea el endostio, asocia fractura patológica y muestra sutiles focos de calcificación en su seno, que sugieren estirpe condral (flecha negra). Tras biopsia, se confirmó un condrosarcoma.

para la mayoría de indicaciones de la TC en Reumatología, el contraste no es necesario, lo que evita sus principales efectos adversos, como son la nefrotoxicidad o las reacciones alérgicas potencialmente graves.

Sus principales indicaciones son: completar el estudio de lesiones óseas tumorales o pseudotumorales que generen dudas en la RxC, valoración de articulaciones complejas mediante RxC como sacro-iliacas, codo, esterno-claviculares o del retropié; descartar cuerpos libres intraarticulares, evaluación de componentes óseos de la columna vertebral (Fig. 7), sospecha de pinzamiento fémoro-acetabular o delimitación de abscesos de partes blandas, entre otras. La TC también puede ser utilizada como guía para punciones que permitan la toma de muestras histológicas o administración local de fármacos.

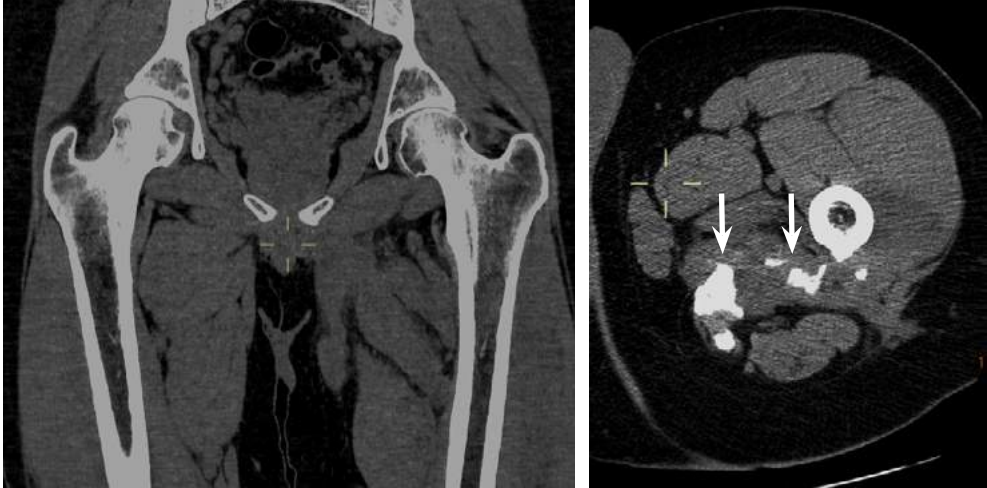


Figura 6. La TC permite una evaluación más precisa de las estructuras óseas y partes blandas que la radiografía convencional, incluso sin administración de contraste intravenoso. *Izquierda:* reconstrucción coronal en la que se puede observar la anatomía de la cintura pélvica y musculatura proximal del muslo. *Derecha:* se observan calcificaciones groseras en la musculatura aductora del muslo izquierdo relacionadas con una miositis osificante (flechas blancas).

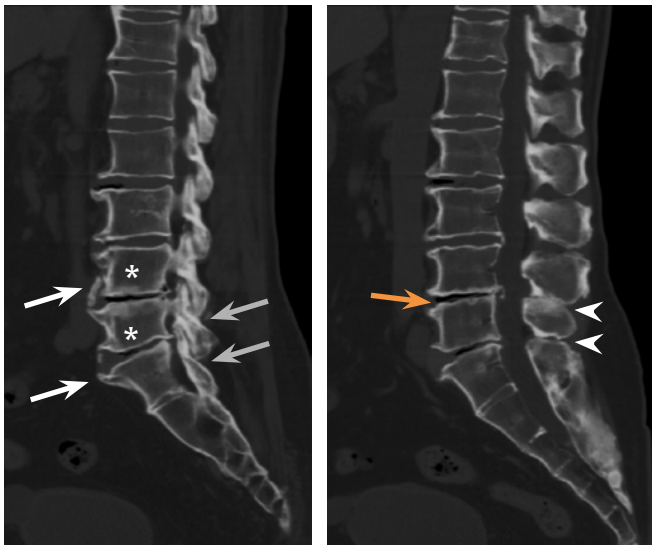


Figura 7. La TC permite una adecuada evaluación de las estructuras óseas de la columna vertebral. Se muestran dos imágenes sagitales de un paciente con cambios degenerativos evolucionados consistentes en formación de osteofitos (flechas blancas), fenómeno de disco vacío intervertebral (flecha naranja), esclerosis de plataformas vertebrales (asteriscos), pinzamiento del interespacio y esclerosis de articulaciones interapofisarias (flechas grises) y desarrollo de pseudoarticulaciones entre apófisis espinosas conocido como síndrome de Bastrup (cabezas de flecha blancas).

Pruebas de imagen en Reumatología

ECOGRAFÍA

El uso de la ecografía para la evaluación del sistema musculoesquelético y de las patologías reumáticas se encuentra en continuo auge. La reducción del coste de los equipos, su menor tamaño, unidos a una base física sin efectos biológicos adversos relevantes, hacen que sea una técnica idónea para estudios repetidos. Al contrario que la RxC, la ecografía permite una buena valoración de las partes blandas, aunque con limitaciones para las estructuras osteoarticulares.

La ecografía es la técnica de referencia para la valoración de las inserciones tendinosas y fascias superficiales. Su papel es especialmente relevante en la evaluación de la patología del manguito rotador del hombro, inserciones trocántereas de la musculatura glútea, tendón de Aquiles o en la fascia plantar. La semiología tendinopática es muy similar en todos los casos con engrosamiento tendinoso, hipocogenicidad y pérdida de la estructura fibrilar normal, presencia de calcificaciones intra o peritendinosas y en fases avanzadas, incluso roturas o retracción tendinosa (Fig. 8). La ecografía también es muy sensible para detectar la presencia de líquido en las bursas adyacentes a las inserciones tendinosas o patologías como gangliones o el quiste de Baker.

Una de las aplicaciones más interesantes de la ecografía en el campo de la Reumatología es el estudio de la sinovitis, fenómeno común en muchas artritis inflamatorias como la AR. Se puede visualizar engrosamiento e hipertrofia sinovial, derrame articular, erosiones de la cortical ósea e hipervascularización en el modo Doppler color, tanto en pequeñas como en grandes articulaciones (Fig. 9).

A nivel muscular se pueden valorar áreas de miositis, roturas fibrilares o hematomas intramusculares. Algunos nervios periféricos de calibre adecuado, como el mediano en el túnel carpiano, pueden ser evaluados. Los neuromas de Morton plantares también son accesibles ecográficamente.

Finalmente, la ecografía es una excelente herramienta para la realización y guía de procedimientos intervencionistas percutáneos. Puede ser utilizada para toma de muestras, infiltración de fármacos intraarticulares en inserciones tendinosas o incluso extracción de calcificaciones peritendinosas.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM se ha convertido en la técnica de imagen de referencia para la evaluación de una gran cantidad de patologías reumatológicas gracias a su excelente resolución de contraste entre tejidos y a las nuevas secuencias disponibles. Sin em-

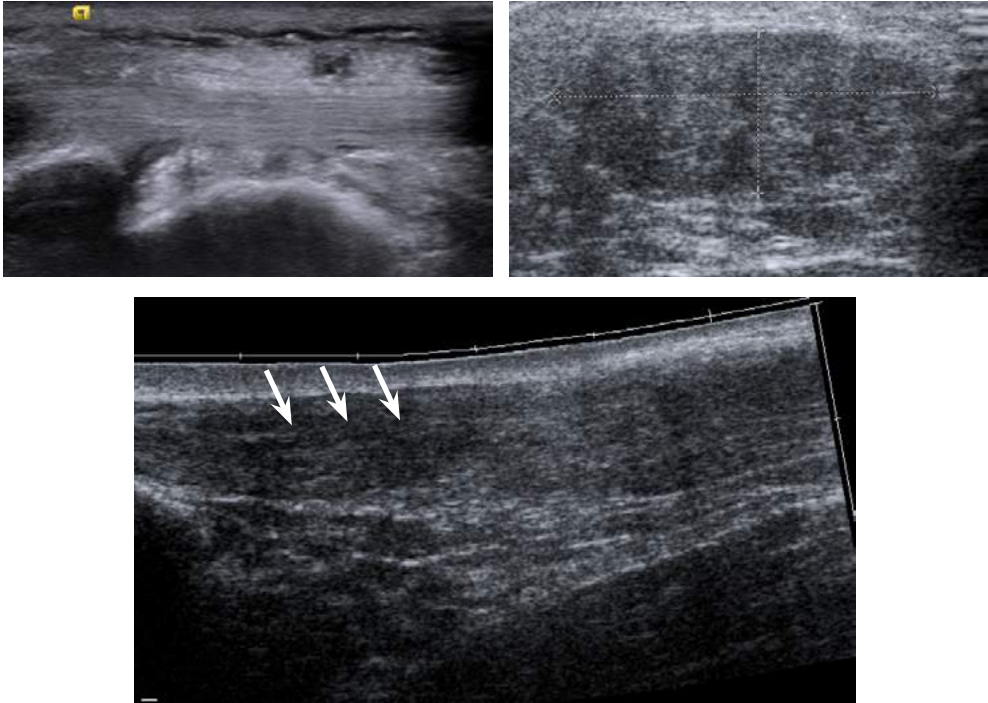


Figura 8. Patología tendinosa en ecografía. *Arriba izquierda:* tendón de Aquiles de aspecto normal con ecogenicidad y estructura fibrilar conservadas. *Arriba derecha:* paciente con hipercolesterolemia y acúmulos de aspecto lipomatoso en tendones compatibles con xantomas tendinosos. *Abajo:* imagen de ecografía panorámica del mismo paciente mostrando cambios tendinopáticos crónicos con tendón engrosado e hipocogénico (flechas blancas), que ha perdido su estructura fibrilar normal, difícil de diferenciar de la grasa circundante.

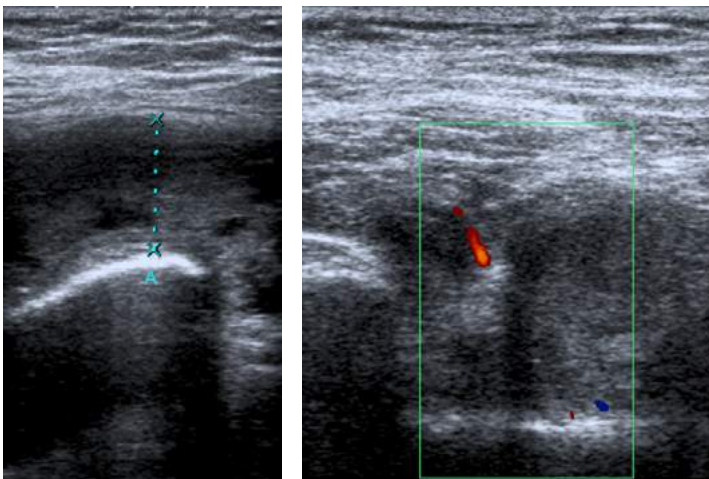


Figura 9. La ecografía es un método sensible para detectar la hipertrofia sinovial. *Izquierda:* marcado engrosamiento sinovial en la articulación coxo-femoral derecha. *Derecha:* al utilizar el modo Doppler color, se observa vascularización en el interior del tejido sinovial hipertrofiado.

Pruebas de imagen en Reumatología

bargo, los prolongados tiempos de exploración y el número limitado de equipos de RM disponibles hacen necesario un uso restringido a aquellas indicaciones que puedan modificar la actitud diagnóstico-terapéutica del paciente. Se deben utilizar otras técnicas alternativas cuando el paciente porta un marcapasos y/o desfibrilador cardíaco o material protésico no compatible con el campo magnético aplicado.

La RM permite valorar de forma precisa músculos, tendones, bursas, ligamentos, cartílagos articulares, fibrocartílagos o la médula ósea, entre otras estructuras. El uso de contraste intravenoso basado en compuestos de gadolinio tiene utilidad para valorar la captación del mismo en procesos inflamatorios, infecciosos o tumorales. Sin embargo, su uso debe evitarse en mujeres embarazadas o pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min. Por otra parte, la realización de una RM previa introducción de contraste intraarticular (artro-RM), guiada por fluoroscopia o ecografía, permite una mejor definición de las superficies articulares y el fibrocartílago al distender la interlínea y recesos articulares (Fig. 10). Esta técnica es especialmente útil para valorar las causas de inestabilidad gleno-humeral.



Figura 10. Comparación de RM convencional y artro-RM. *Izquierda:* secuencia coronal STIR en la que se aprecian cambios de señal en el cuerpo del menisco interno (flecha blanca) comparado con la señal homogénea del contralateral (flecha azul), aunque no existen signos concluyentes de rotura. *Derecha:* secuencia T1 coronal realizada al mismo paciente tras administrar gadolinio intraarticular. Se observa paso de contraste al interior del cuerpo del menisco, lo que confirma la rotura del mismo (flecha naranja).

La RM presenta elevada sensibilidad para detectar el edema óseo existente en estadios iniciales de diversas entidades traumáticas, inflamatorias o tumorales. Permite detectar de forma precoz la afectación de articulaciones sacro-iliacas y los cambios entesopáticos presentes en las espondilitis seronegativas (Fig. 11). Es también la prueba de referencia para la valoración del disco intervertebral, orificios de conjunción, canal medular o hernias de origen degenerativo o traumático, así como sospechas de espondilodiscitis (Fig. 12).

Aunque previamente se ha comentado que la valoración de tendones o bursas se realiza fundamentalmente mediante ecografía, se puede recurrir a la RM cuando persisten dudas diagnósticas. Procesos como la necrosis avascular, osteocondritis o sinovitis villonodular pigmentada también pueden ser adecuadamente evaluados.

Por último, la RM es la técnica de referencia para el estudio y seguimiento de lesiones tumorales y pseudotumorales de partes blandas, pudiendo orientar hacia la benignidad o malignidad de las mismas y posibles recidivas tras el tratamiento, especialmente cuando se administra gadolinio intravenoso (Fig. 13).

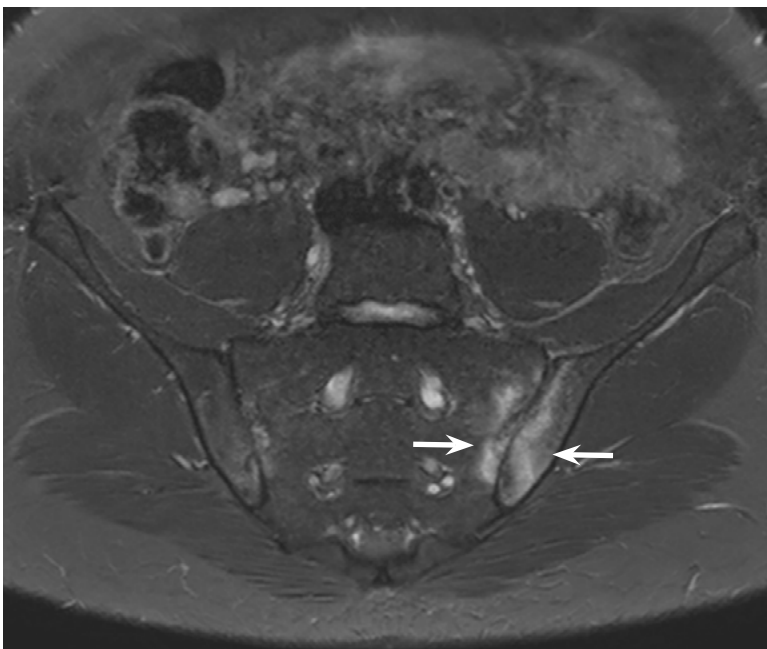


Figura 11. La RM presenta una elevada sensibilidad para detectar el edema óseo de forma precoz. Se muestra una secuencia T2 axial con supresión grasa de un paciente con espondilitis anquilosante que presenta edema óseo en ambas articulaciones sacro-iliacas, especialmente en la izquierda (flechas blancas) como signo de actividad de la sacroileítis.

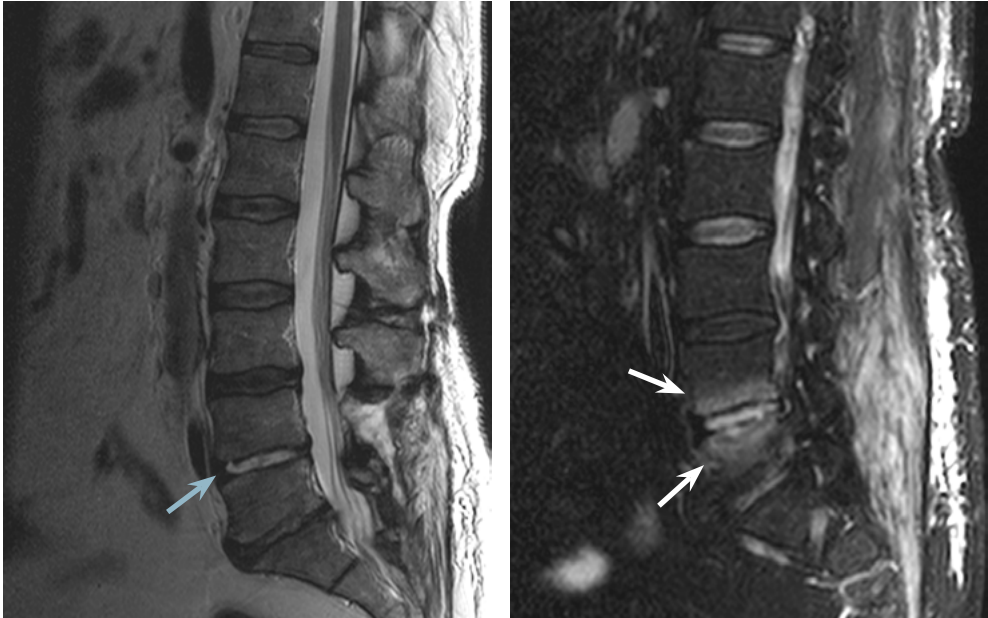


Figura 12. La RM es útil para la evaluación de las espondilodiscitis. *Izquierda:* secuencia sagital T2 en la que se observa hiperseñal causada por edema en el disco intervertebral del espacio L4-L5 (flecha azul). *Derecha:* secuencia sagital STIR donde es más evidente el edema óseo de las superficies vertebrales adyacentes al mencionado interespacio (flechas blancas). Estos hallazgos son sugestivos de espondilodiscitis.

MEDICINA NUCLEAR

Las técnicas de medicina nuclear han ido perdiendo relevancia con el paso de los años y el desarrollo de las pruebas radiológicas. Actualmente, la gammagrafía ósea ha quedado limitada básicamente a una valoración global de la afectación de la enfermedad de Paget y la enfermedad metastásica. La SPECT/TC puede tener utilidad puntual en lesiones que arrojen dudas sobre su comportamiento con otras técnicas. Por último, la PET/TC permite valorar la actividad inflamatoria global en el organismo de diversas entidades reumáticas.

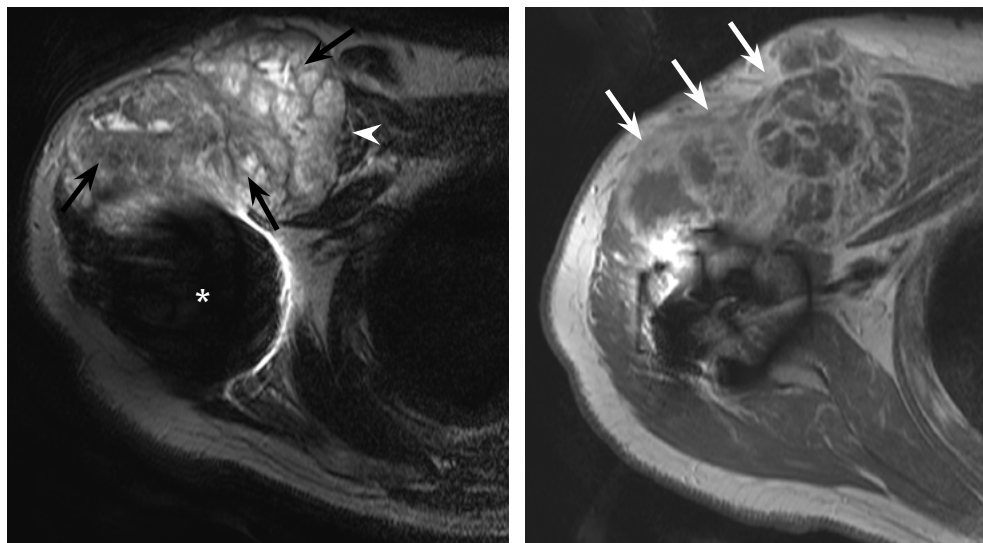


Figura 13. Seguimiento mediante RM de tumores de partes blandas. Paciente diagnosticado de osteosarcoma de húmero proximal tratado mediante cirugía con implantación de prótesis humeral y realización de RM periódicas de control. *Izquierda:* secuencia T2 axial que muestra extensa recidiva periprotésica (flechas negras) que se extiende a la musculatura pectoral (cabeza de flecha blanca). Se observa también el artefacto del campo magnético provocado por la prótesis humeral (asterisco blanco). *Derecha:* secuencia T1 axial tras administrar gadolinio intravenoso. Se identifica extenso realce heterogéneo, de predominio periférico, en la masa tumoral (flechas blancas). El gadolinio permite identificar las zonas de transformación necrótica, lo que en ocasiones resulta de utilidad para valorar la respuesta al tratamiento en los paciente sometidos a quimioterapia

BIBLIOGRAFÍA

- Alperi López M, editora jefe. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2014.
- Fernández de Bobadilla M, Morales Pérez JM, Cano Rodríguez A, Fernández Cruz J. Diagnóstico por imagen del sistema musculoesquelético. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009.
- Filippucci E, di Geso L, Grassi W. Progress in imaging in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:628-34. doi: 10.1038/nrrheum.2014.145.
- Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Sabb BJ. Radiographic Evaluation of Arthritis: Degenerative Joint Disease and Variations. *Radiology.* 2008;248:737-47. doi: 10.1148/radiol.2483062112.
- Klauser AS, Tagliafico A, Allen GM, Boutry N, Campbell R, Court-Payen M et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol.* 2012; 22:1140-8. doi: 10.1007/s00330-011-2356-3.
- Ohashi K, El-Khoury GY. Musculoskeletal CT: recent advances and current clinical applications. *Radiol Clin North Am.* 2009;47:387-409. doi: 10.1016/j.RxCl.2008.12.005.
- Resnick D, Kransdorf MJ. Bone and joint imaging. 3.ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.



Fármacos en Reumatología

ANALGÉSICOS OPIOIDES

R. Cobos Romana y A. Sosa Orts

Servicio de Anestesia, Reanimación y Unidad del Dolor. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Los opioides son los fármacos analgésicos más potentes y antiguos que conocemos. Se ha demostrado su utilidad en el dolor agudo y en el dolor crónico (tanto oncológico como no oncológico).

MECANISMO DE ACCIÓN

Esta familia de fármacos actúa mediante la unión a los *receptores opioides*. Estos son una serie de receptores estimulados, en condiciones de normalidad, por nuestro sistema opioide endógeno, el cual se compone de endorfinas, encefalinas y dinorfinas.

Son una serie de proteínas transmembrana acopladas a proteína G que inhiben o estimulan a la adenilatociclasa, con la consiguiente variación en la concentración de AMPc intracelular. Lo anterior, tras una serie de mecanismos en cascada, finalmente deriva en la hiperpolarización neuronal con el consiguiente bloqueo de la sensación nociceptiva.

Existen tres tipos de receptores opioides (μ , κ , δ). Estas son algunas de sus acciones:

- *Mu* (μ): analgesia supraespinal, miosis, depresión respiratoria, dependencia física y euforia (μ 1: analgesia supraespinal; μ 2: depresión respiratoria).
- *Kappa* (κ): analgesia espinal, ligera depresión respiratoria, miosis y sedación.

Fármacos en Reumatología

Analgésicos opioides

- **Delta (δ):** analgesia supraespal, actividad sobre el músculo liso gastrointestinal (GI).
- Recientemente se ha descrito un nuevo receptor opioide (RO-like-1 [ROL-1]), estructuralmente similar al receptor κ , con la excepción de que a él no se unen los opioides convencionales.

Cada uno de los cuales tienen distinta distribución en el organismo y diferentes efectos (tabla I).

Tabla I				
Nomenclatura	Mu (OP3, MOR)	Delta (OP1, DOR)	Kappa (OP2, KOR)	NOC (N/OFQ, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	B-endorfina, endomorfina	Encefalinas (met y leu-encefalina)	Dinorfina A	NOC/OFQ
Precursor	Propiomelancortina	Proencefalina	Prodinorfina	Pronociceptina/OFQ
Analgesia:				
- Supraespal	+++	-	-/Hiperalgia	Hiperalgia
- Espinal	++	++	+	+
- Periférica	++	-	++	
Depresión respiratoria	+++	++	-	
Miosis	++	-	+	
Reducción de la motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	-	++	
Euforia	+++	-	-	
Disforia	-	-	+++	
Dependencia	+++	-	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro-64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	

Tomado de: Català E, Ferrándiz M. Tratamiento oral II: opioides. En: Català E, Ferrándiz M, Genové M. Manual de tratamiento del dolor. 3.ª edición. Mallorca, Barcelona: Editorial Permanyer; año 2015.

CLASIFICACIÓN

Podemos clasificar esta familia farmacológica en función de su afinidad por los receptores anteriormente citados en:

- *Agonistas, totales*: morfina y derivados.
- *Agonistas parciales*: buprenorfina.
- *Agonistas-antagonistas*: butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina.
- *Antagonistas*: naloxona y naltrexona.

Otra forma de clasificar estos fármacos sería según su potencia, en función de la cual se dividen en:

- *Opioides débiles*: tramadol, codeína y dihidrocodeína.
- *Opioides potentes*: morfina, fentanilo, oxycodona, oxycodona/naloxona, tapentadol, metadona y buprenorfina.

Esta última clasificación es menos coherente desde el punto de vista farmacológico, pero más conveniente desde el punto de vista práctico, y es a la que nos vamos a ceñir, no solo por su utilidad en la práctica clínica diaria, sino porque, además, coincide con la clasificación que la OMS realizó en el año 1984 en su “Escalera terapéutica del dolor de la OMS”.

Escalera/ascensor analgésica de la OMS

Creada inicialmente para el tratamiento del dolor oncológico, la escalera analgésica de la OMS constituye actualmente una herramienta práctica y útil para establecer el tratamiento farmacológico del dolor.

En ella se establecen varios peldaños o escalones terapéuticos (Fig. 1):

- *Escalón I*: analgésicos no opioides.
- *Escalón II*: opioides débiles.
- *Escalón III*: opioides potentes.

Esta aproximación escalón a escalón propone analgésicos no opioides para pacientes con dolor leve, opioides menores para pacientes con dolor moderado y opioides mayores para los que tengan dolor severo.

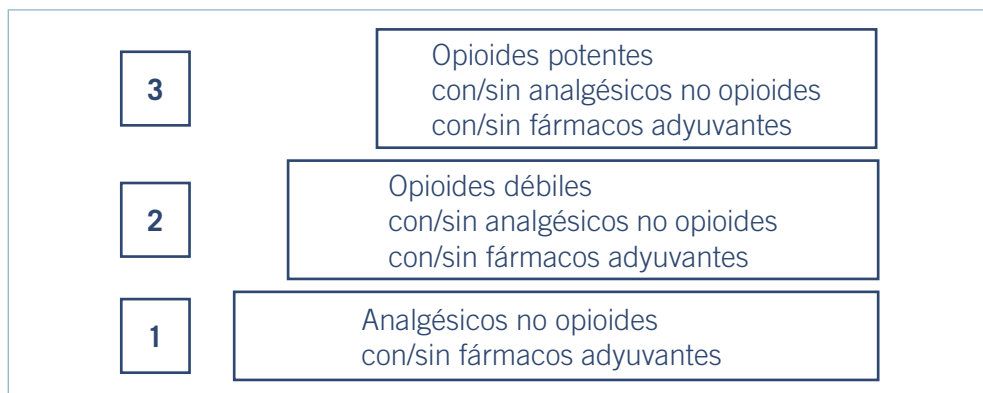
Actualmente, se acepta una nueva variante de la escalera: la *Escalera-ascensor analgésica de la OMS*, según la cual, el paciente parte una base constituida por los fármacos coadyuvantes y “viaja al piso” que más le convenga en función de la intensidad del dolor.

Fármacos en Reumatología

Analgésicos opioides

De esta manera, un paciente no tiene por qué iniciar la terapia antinociceptiva por el escalón más bajo e ir escalando progresivamente, sino que puede empezar por cualquier escalón en función de la intensidad y características del dolor.

Este sistema introduce el concepto de inmediatez y el de evaluación continuada del dolor.



Tomado de: Joana Atxotegi Sáenz de Buruaga. Validez de la escalera analgésica de la OMS en Reumatología. 2006; Vol. 7, Núm 3, pp. 121-7.

Figura 1.

FARMACOLOGÍA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS

Una vez conocido el mecanismo de acción y la clasificación de esta familia de fármacos, pasaremos a hablar de las propiedades farmacológicas de cada uno de los agentes disponibles en España, así como su presentación y dosis habituales.

OPIOIDES DÉBILES

Tramadol

Efecto *dual* (agonista de los receptores opioides μ , κ , δ , e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) e intensificación de la liberación de serotonina [5-HT]).

- Indicado en dolor de características neuropáticas y nociceptivas.
- Metabolismo hepático y excreción renal.

- Dosis y formas de presentación:
 - Liberación inmediata: 50-100 mg/4-6 h.
 - Liberación retardada: 100 mg/24 h.
- * Generalmente se prescribe tramadol de liberación retardada para el control del dolor basal, reservando el tramadol de liberación inmediata para el dolor irruptivo.
- Dosis máxima: 400 mg/día.
- Efecto techo de opioide menor.
- Precaución con el uso concomitante de antidepresivos inhibidores de NA y de 5-HT.

Codeína

- Agonista μ de menor potencia que la morfina.
- Menor techo antiálgico y menor depresión del SNC.
- Metabolismo hepático y excreción renal.
- Dosis: 30-60 mg/4-6 h vía oral.
- Presentaciones: comprimidos efervescentes o jarabe para la vía oral.

OPIOIDES POTENTES

Morfina

- Opioide de referencia.
- Agonista μ .
- Fiable y de bajo coste.
- Metabolismo hepático y eliminación renal (alrededor del 5-10% de la morfina aparece como morfina-6-glucurónido, un metabolito activo que produce analgesia y depresión de la ventilación, acumulándose en pacientes con insuficiencia o fallo renal).
- Diferentes presentaciones y vías de administración.
- Dosis:
 - Liberación inmediata: 10-20 mg/4 h.
 - Liberación retardada: 10-30 mg/12 h.
- Presentación: solución oral, cápsula dura.

Fármacos en Reumatología

Analgésicos opioides

Hidromorfona

- Agonista μ y en menor medida δ .
- Metabolismo hepático y eliminación renal.
- Dosis: 8-32 mg/24 h.
- Presentación en comprimidos de liberación prolongada.

Fentanilo

- Agonista de los receptores μ .
- Muy liposoluble, lo que produce mayor potencia e inicio de acción que la morfina y menor duración de acción.
- Metabolismo hepático y excreción renal.
- Presentaciones:
 - Parches transdérmicos (12, 25, 50, 75 y 100 mcg de fentanilo por hora).
 - Existen otras formas de fentanilo, aprobados únicamente para el dolor oncológico, pero no utilizable en reumatología.
- Dosis:
 - Parches transdérmicos: comenzar con 12-25 mcg/h cada 72 horas y modificar en función de los efectos.
 - Con esta vía, los niveles terapéuticos se alcanzan y desaparecen lentamente.
- No está indicado para el control del dolor agudo (en el DCNO). Por ello se recomiendan parches para el control del dolor basal y rescate con morfina de liberación rápida para el control del dolor agudo.

Oxicodona

- Agonista de los receptores μ , κ y δ .
- Metabolismo hepático y eliminación renal.
- Dosis:
 - Liberación inmediata: 5-15 mg/4-6 h.
 - Liberación retardada: 10-20 mg/12 h. Disponibilidad de dosis de 5 mg para inicio y ajuste de tratamiento.

Oxicodona/naloxona

- Equianalgesia con la oxicodona.
- Esta asociación evita uno de los efectos secundarios periféricos de los opioides más frecuentes como es el estreñimiento.
- Manteniendo los efectos centrales de la oxicodona, permite un abordaje más completo del dolor de los paciente reumáticos
- Sus efectos son seguros sobre el dolor tanto nociceptivo como mixto (neuropático y nociceptivo), cosa que ocurre siempre que el dolor se cronifica.
- Es uno de los fármacos que más se emplean en pacientes crónicos de dolor reumático en los últimos cinco años.
- Dosis máxima: 160/80 mg cada 24 horas.

Buprenorfina

- Agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ .
- Tiene efecto techo (si se superan las dosis analgésicas, aumentan los efectos secundarios).
- Menor capacidad de dependencia física.
- Metabolismo hepático, eliminación biliar; por ello, es el opioide de elección en insuficiencia renal grave, ancianos y en pacientes de elevada comorbilidad.
- Presentaciones: transdérmica y sublingual.
- Dosis:
 - Transdérmica: 35 mcg/h cada 3-4 días.
 - Comprimido sublingual: 0,2-0,8 mg (uso de rescate).

Tapentadol

- Agonista del receptor μ y propiedades de inhibición de recaptación de NA.
- Útil en dolor nociceptivo y neuropático.
- A diferencia del tramadol, puede usarse conjuntamente con inhibidores selectivos de 5-HT, aunque están descritos cuadros ocasionales de síndrome serotoninérgico.
- Metabolismo hepático y excreción renal (aunque no necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal leve).
- Liberación retardada: 25-100 mg/12 h.

SEGURIDAD

El tratamiento con opioides plantea varias cuestiones en lo que a seguridad se refiere. Es por ello que existe cierta reticencia a su utilización por el temor a la *toxicidad, la tolerancia, la adicción, el abuso y la dependencia*.

En una revisión publicada en 2006 sobre la seguridad de los fármacos opioides en Reumatología, se concluye que la codeína, el tramadol, la morfina y la oxiconona son seguros, con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.

Los casos comunicados de abuso y dependencia ocurren en personas con historia previa de abuso de sustancias y dependencia.

El síndrome de abstinencia tiene una frecuencia de en torno al 2,9% y solo está presente en pacientes tratados con opioides mayores.

La depresión respiratoria supone una frecuencia del 0,5%.

Otros efectos secundarios *menores* fueron náuseas, vómitos y estreñimiento (que fue el más frecuente y persistente).

EFICACIA

Se ha demostrado la eficacia del tratamiento con opioides en monoterapia, aunque lo más habitual es utilizarlos conjuntamente con paracetamol u otros AINEs e inhibidores de la COX-2, así como con fármacos coadyuvantes.

Estudios específicos avalan su uso en la mayoría de las enfermedades reumáticas que cursan con dolor (artritis reumatoide, artrosis, en el dolor neuropático asociado a las enfermedades reumáticas y en la artritis [ligero efecto antiinflamatorio de los opioides]). Además, se acepta que los opioides potentes alcanzan un mayor porcentaje de mejoría del dolor en pacientes con dolor crónico, de forma significativa y con un nivel de evidencia aceptable.

Otras propiedades de interés en el control del dolor reumático crónico son las propiedades sedantes, así como la mejoría de la capacidad funcional y el estado de ansiedad asociado al dolor crónico.

Por otra parte, se ha observado que el *abordaje multidisciplinar* (cambios en el estilo de vida, realizar ejercicio físico adaptado con frecuencia, higiene del sueño, fisioterapia...) sumado al tratamiento medicamentoso, incrementa el porcentaje de éxito en la disminución de la sensación nociceptiva.

No se recomienda el uso de esta familia farmacológica en caso de dolor de origen incierto o poco intenso (EVA <5).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS DE USO

La utilización de fármacos opioides en España es baja con respecto a otros países de Europa. Esto se debe probablemente al desconocimiento de su farmacología, así como a la estigmatización que estos medicamentos sufren por la sociedad. Es por ello que se necesitan unos criterios para el uso y control del tratamiento.

Algunos de los requisitos que la Sociedad Española de Reumatología recomienda para el inicio del tratamiento con opioides son:

- Intensidad del dolor debe ser superior a 5 en la EVA.
- Debe agotarse la posibilidad de empleo exclusivo de analgésicos no opioides (por ineficacia o por intolerancia).
- Se puede considerar directamente la indicación de un fármaco opioide en el tratamiento del dolor reumático crónico si existen contraindicaciones a otros tratamientos analgésicos adecuados.
- Se debe constatar de forma fehaciente la ausencia de trastornos de la personalidad y de abuso de alcohol o drogas antes de recomendar el uso de analgésicos opioides.
- El paciente debe tener capacidad de comprometerse a cumplir las recomendaciones de control e indicaciones médicas.
- Antes del inicio del tratamiento, el paciente reumático debe recibir la información adecuada.

Previamente al inicio del tratamiento, se recomienda:

- Evaluar la intensidad del dolor (EVA/ENID).
- Evaluar la merma en la capacidad funcional.

Se recomienda el uso de *opioides menores* para el dolor reumático moderado (EVA >5) y en el dolor de intensidad leve en caso de intolerancia o ineficacia de otros analgésicos.

En cuanto a los *opioides mayores*, se recomiendan en caso de dolor intenso (EVA >7) o tras el fracaso con el uso de opioides menores.

Fármacos en Reumatología

Analgésicos opioides

Los opioides están *contraindicados* en casos de hipersensibilidad o intolerancia conocida. Se debe tener especial precaución cuando se administren a pacientes con epilepsia, insuficiencia hepática, renal o cardiopulmonar grave, psicosis e historia de abuso de alcohol y drogas.

Asimismo, se aconseja extremar la precaución cuando los opioides se administren simultáneamente con fármacos IMAO, neurolépticos y sustancias que disminuyan el umbral convulsivo.

Finalmente, no es aconsejable el uso de opioides durante el embarazo y la lactancia, aunque pueden ser utilizados en periodos cortos, con pauta descendente de retirada, para evitar el síndrome de abstinencia del neonato/lactante.

Se consideran *objetivos* del tratamiento con opioides el control del dolor (de una manera objetiva) o la mejoría de la capacidad funcional, así como el mantenimiento de una adecuada calidad de vida. Por eso, y siempre que sean controlados por personal médico, no hay ningún inconveniente para su empleo en pacientes de dolor reumático crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- Agirrezabala JR, Aizpurúa I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S, Bengoa A et al. Opioides en el tratamiento del dolor crónico. 2008; Infac, vol 16, n.º 10.
- Blanco Tarrío E. Criterios de utilización de opioides en dolor osteoarticular. Visión desde Atención Primaria. En: Clemente Muriel Villoria. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Reunión de expertos. Salamanca. Fundación Grunenthal. 2003:81-91.
- Català E, Ferrándiz M, Lorente L, Landaluze Z, Genové M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2001;58:283-9.
- Català E, Ferrándiz M. Tratamiento oral II: opioides. En: Català E, Ferrándiz M, Genové M. Manual de tratamiento del dolor. 3.ª edición. Mallorca, Barcelona: Editorial Permanyer; año 2015; p. 77-98.
- Cohen MJ, Jangro WC. A clinical ethics approach to opioid treatment of chronic noncancer pain. AMA J Ethics. 2015 Jun 1;17(6):521-9.
- Francisco-Hernández FM y Santos-Soler G. Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2006;2(Supl 1): S10-7.
- Lang LJ, Pierer M, Stein C, Baerwald C. Opioids in rheumatic diseases. Ann NY Acad Sci. 2010;1193:111-6.
- Rubio, E. Muñoz, R. Sierra. Anular o acortar los primeros peldaños de la Escalera Analgésica de la OMS. Rev Soc Esp Dolor 2008;1:13-20.

Sáenz de Buruaga J. Validez de la Escalera Analgésica de la OMS en Reumatología. 2006;7(3):121-7.

Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleya-Rodríguez L, Calvo-Alen J et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. Reumatol Clin. 2006;2(Supl 1):50-4.

Fármacos en Reumatología

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

J. López Suárez. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Olivar de Quinto". Sevilla

J. M. López Chozas. Servicio de Medicina Interna. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Se denominan antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a un grupo de fármacos, químicamente heterogéneo, que comparten actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria gracias a su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas (PG) proinflamatorias mediante el bloqueo de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), tanto su isoforma 1 como la 2.

Bajo la definición de AINEs incluimos a los AINEs tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 y al ácido acetilsalicílico (AAS).

MECANISMO DE ACCIÓN

La función de los AINEs es la inhibición de la COX en una o ambas isoformas. La COX-1 es responsable de la producción de eicosanoides implicados en el control homeostático de muchas funciones fisiológicas, como la protección de la mucosa gástrica, trombogénesis plaquetaria o la hemodinamia renal. Por su parte, la COX-2 aumenta las PG en situaciones fisiológicas y patológicas, teniendo un papel esencial en la inflamación, el dolor, la fiebre y la proliferación celular.

Así, se pueden clasificar según la selectividad que presentan a la hora de inhibir cada una de las isoformas de la COX (tabla I; Fig. 1).

Tabla I. Dosis y posología de antiinflamatorios no esteroideos de uso común		
Grupo	Características COX-1/COX-2	AINEs
1	Inhiben completamente ambas isoformas	AAS, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, dexketoprofeno
2	Inhiben débilmente ambas isoformas	Paracetamol
3	Inhiben mayoritariamente la COX-2	Diclofenaco, meloxicam, celecoxib, etoricoxib

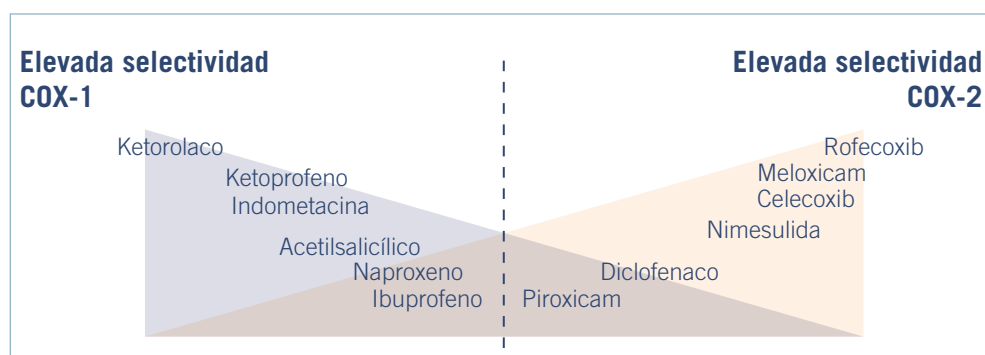


Figura 1. Clasificación de los AINEs según selectividad COX-1/COX-2.

ACCIONES TERAPÉUTICAS DE INTERÉS EN REUMATOLOGÍA

Acción analgésica

Es su principal aplicación clínica, a pesar de que su intensidad analgésica es moderada. Forma parte del primer escalón de la escala de analgésicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su efecto analgésico se debe a la combinación de su acción antiinflamatoria con la de moderación de la sensibilidad nociceptiva.

Acción antiinflamatoria

La inflamación es un mecanismo de defensa fisiológico que, en ocasiones, puede generar lesiones tisulares indeseables debido a su intensidad o persistencia.

La capacidad de los AINEs para reducir la inflamación es variable aunque, por lo general, son más eficaces en inflamaciones agudas que en crónicas.

Fármacos en Reumatología

Antiinflamatorios no esteroideos

Otras acciones

Hay otras acciones que no se pueden ignorar a pesar de no tener una repercusión importante en Reumatología:

- Acción antiagregante plaquetaria: tiene especial interés en el caso del AAS, el cual inhibe de forma irreversible la COX-1. El resto de AINEs también la inhibe, aunque de forma reversible y en menor intensidad.
- Acción antipirética: se produce siempre y cuando la temperatura corporal se halle previamente aumentada por un pirógeno. No afectan a la temperatura corporal en condiciones normales ni en caso de golpe de calor.

POSOLOGÍA Y EFECTIVIDAD

No hay estudios que demuestren diferencias en la efectividad de unos AINEs sobre otros, aunque sí tienen un importante efecto idiosincrásico, por lo que, a la hora de elegir un AINE u otro, la experiencia previa de los pacientes en lo referente a eficacia y tolerabilidad debe ser tenida en cuenta.

En cuanto a la dosis máxima y la posología, difiere en cada AINE, siendo importante recordar que tienen un techo a partir del cual no aumentan en efectividad terapéutica, aunque sí en toxicidad (tabla II).

Grupo	Fármaco	Dosis máxima oral	Posología
AINEs clásicos	Ibuprofeno	2,4 g/día	800 mg/8 h o 600 mg/6 h
	Dexketoprofeno	75 mg/día	12,5 mg/4-6 h o 25 mg/8 h
	Naproxeno	1 g/día	500 mg/12 h
	Diclofenaco	150 mg/día	50-75 mg/8-12 h
	Indometacina	150 mg/día	25-50 mg/6-8 h
	Meloxicam	15 mg/día	15 mg/24 h
Coxibs	Celecoxib	400 mg/día	200 mg/12 h
	Etoricoxib	60-120 mg/día	60-120 mg/24 h

EFFECTOS ADVERSOS

Su incidencia y gravedad varía en función del fármaco de que se trate:

- Dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia.
- Lesiones gastrointestinales (desde úlcera hasta perforación).
- Alteraciones de la función renal:
 - Frecuente: descenso del aclaramiento de creatinina.
 - Infrecuente: edemas, HTA, insuficiencia cardiaca.
 - Fallo renal crónico, nefritis intersticial aguda, nefropatía analgésica.
 - Reacciones hematológicas: anemia, agranulocitosis, trombocitopenia.
- Inhibición agregación plaquetaria, equimosis.
- Prolongación de la gestación y trabajo de parto.
- Toxicidad alérgica:
 - Hipersensibilidad o intolerancias alérgicas: angioedema, *shock* anafiláctico.
 - Reacciones pseudoalérgicas: urticaria, asma bronquial, rinitis vasomotora.
 - Congestión nasal crónica, pólipos nasales.
- Reacciones cutáneas:
 - Urticaria, eritemas multiformes.
 - Necrolisis epidérmica tóxica.
 - Fotosensibilidad.
- Complicaciones SNC: poco frecuentes:
 - Cefaleas.
 - Meningitis aséptica.
 - Psicosis aguda, alteración de la memoria.
 - Tinnitus, confusión, depresión, mareo, somnolencia.

A la hora de indicar un AINE deben ser evaluadas, de forma individualizada, las comorbilidades y los factores de riesgo de cada paciente.

USO DE AINEs EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Los AINEs son un grupo farmacológico muy usado en la práctica clínica diaria, por lo que es importante conocer diferentes aspectos con respecto a los mismos.

No se recomienda el uso de dos o más AINEs de forma simultánea, a excepción del AAS.

La eficacia de todos los AINEs es similar, no habiendo estudios que demuestren superioridad de unos sobre otros. La eficacia de los AINEs tradicionales es similar a la de los coxibs.

En procesos agudos se deben utilizar los AINEs durante el menor tiempo posible a la dosis máxima tolerada suficiente para ser eficaz.

En procesos crónicos deben usarse a la dosis mínima eficaz para mantener respuesta clínica favorable, revisando periódicamente su indicación en función de su respuesta clínica y los eventos adversos.

SEGURIDAD

La decisión de usar un AINE tradicional o un coxib depende principalmente de los factores de riesgo y las comorbilidades que objete el paciente (Fig. 2).

Es importante estratificar el *riesgo gastrointestinal* (GI) previo a la indicación de un AINE. Son factores de riesgo a tener en cuenta la edad avanzada, el antecedente de úlcus, el uso concomitante de dos AINEs, la utilización de anticoagulantes y la duración de tratamiento. Es importante conocer cuándo es necesario el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (tabla III).

Por otro lado, es igualmente importante la estratificación del *riesgo cardiovascular* (CV), ya que en pacientes con alto riesgo CV aumenta la probabilidad de un nuevo evento o de agravamiento de uno previo (tabla III).

Se conoce que el riesgo CV de los coxibs es mayor que el de los AINEs tradicionales, comparados con placebo, aunque estos no están exentos de aumentar el riesgo CV. Existe alguna evidencia aislada que propone como AINE más beneficioso para el riesgo CV al naproxeno.

La insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial (HTA) no controlada y el edema son causas de restricción del uso de AINEs. Sin embargo, la HTA aislada no contraindica el uso de AINEs, aunque sí obliga a su control (Fig. 3).

Tabla III. Recomendaciones sobre el uso de AINEs según el riesgo gastrointestinal/cardiovascular	
Riesgo gastrointestinal	Recomendación de tratamiento
Bajo	AINE tradicional. Asociar IBP si presenta dispepsia.
Medio	Se puede usar coxibs solos o AINE tradicional + IBP, con mismo nivel de seguridad.
Alto	Evitar en lo posible el uso de AINEs. Si es necesario, usar coxib + IBP.
Riesgo cardiovascular	Recomendación de tratamiento
Bajo	AINE tradicional.
Medio	AINE tradicional a dosis bajas, durante el menor tiempo posible.
Alto	Evitar en lo posible el uso de AINEs. Si es necesario, usar AINE tradicional.

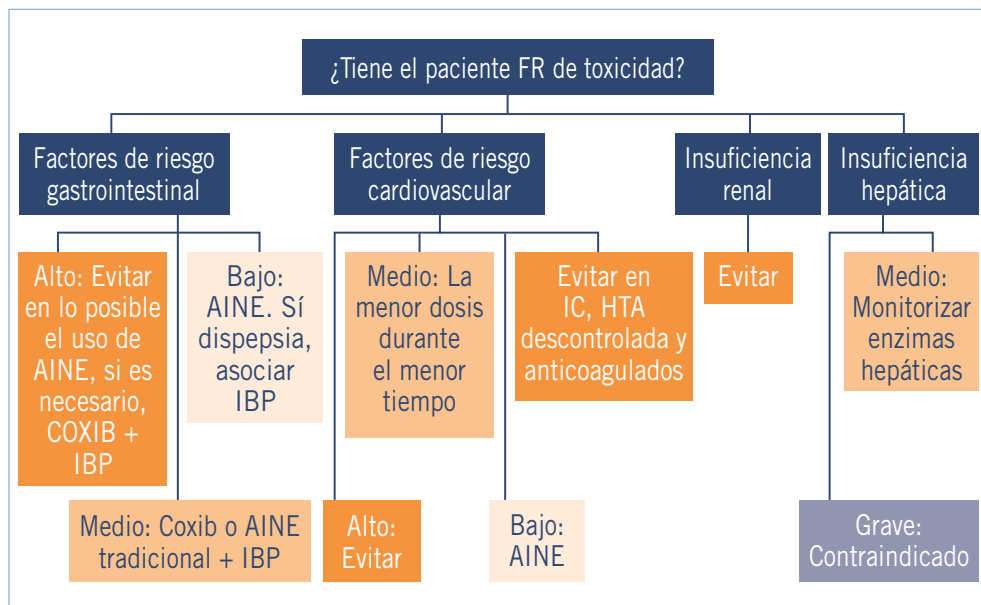


Figura 2. Recomendaciones generales para el uso de AINEs.

Fármacos en Reumatología

Antiinflamatorios no esteroideos

		Riesgo cardiovascular	
		Bajo	Elevado
Riesgo GI	Bajo	AINE	AINE + IBP
	Intermedio	AINE + IBP o coxib	AINE + IBP
	Elevado	Coxib + IBP	Evitar AINEs y coxibs

Figura 3. Recomendaciones generales para el uso de AINEs.

Se estima que el uso de AINEs reduce el aclaramiento de creatinina en 10 ml/min con respecto al previo, por lo que han de evitarse en pacientes con insuficiencia renal. No hay evidencia que indique la preferencia de uso entre los AINEs tradicionales y los coxibs en pacientes con nefropatía, aunque sí se ha señalado la indometacina como el AINE con mayor riesgo de producir insuficiencia renal.

En pacientes con *insuficiencia hepática grave*, el uso de los AINEs está contraindicado. En caso de presentar un grado medio de insuficiencia hepática, debe usarse con precaución, monitorizando, además, las enzimas hepáticas.

En cuanto al uso de los mismos en personas *mayores de 65 años*, hay estudios que ponen de manifiesto que tienen cinco veces más riesgo de toxicidad gastrointestinal. En este grupo de pacientes se recomienda siempre el uso de IBP.

Embarazo: Aunque se sabe poco acerca de los posibles efectos teratogénicos de los AINEs, se han descrito casos de malformaciones cardíacas y orofaciales, gastroquistas y abortos espontáneos. Al final del embarazo pueden producir cierre prematuro del ductus arterioso, oligohidramnios y anuria neonatal. Por todo ello, y ante la falta de una asociación estadística clara, se debe restringir el uso durante el embarazo.

Lactancia: De los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el ibuprofeno es la opción preferida, ya que tiene poca transferencia a la leche materna y ha sido bien estudiado en niños. Los AINEs de vida media larga no deben emplearse de forma continuada, ya que se pueden acumular en el lactante.

Niños: El uso de AAS está contraindicado en niños con fiebre de origen desconocido o sintomatología gripal, por su posible relación con la aparición del síndrome de Reye.

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a AINEs, eritema multiforme, urticaria, antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad, se debe tener precaución antes de indicar un AINE. Igualmente ocurre con los pacientes asmáticos.

AINEs EN REUMATOLOGÍA

Los AINEs son utilizados entre el 24-64% de los pacientes con enfermedades reumatológicas.

En la artritis reumatoide:

- Los más usados son el naproxeno, indometacina y diclofenaco.
- Su uso es mayor a menor edad del paciente, menos factores de riesgo, diagnóstico precoz y enfermedad más activa.
- Se usan de forma conjunta AINEs y fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs), buscando disminuir el uso de AINEs a medida que los FAMEs van actuando.

AINEs en artrosis:

- La administración de AINEs no sustituye a otras medidas básicas para el control de la enfermedad, como ejercicio o pérdida de peso.
- Hay estudios que indican una menor progresión en la artrosis con el uso de coxibs.

AINEs en artropatías inflamatorias (artritis por microcristales-gota):

- Suelen usarse en el control del episodio agudo de inflamación, sobre todo cuando no se toleran otros fármacos.
- La posología habitual suele ser: naproxeno 250 mg/12 h o indometacina 25 mg/24 h.

AINEs en espondilitis anquilosante:

- Son, junto a las medidas no farmacológicas, la primera línea de tratamiento.
- Presentan alivio de la capacidad funcional, de la calidad de vida y del dolor axial y periférico.
- Entre un 25-30% de los fármacos no han conseguido control de los síntomas.

Fármacos en Reumatología

Antiinflamatorios no esteroideos

- En caso de toma única diaria, se recomienda en la noche, ya que mejora la rigidez matutina.
- Los pacientes con reactantes de fase aguda positivos se benefician del tratamiento crónico con AINEs, siendo positivo el balance riesgo-beneficio. En el resto de pacientes no está claro el beneficio o no del tratamiento crónico.

AINEs en artropatía psoriásica:

- Son muy eficaces en el control de los síntomas axiales-sacroileítis y/o espondilitis, siendo menos eficaces en las entesitis y dactilitis.
- Advertencia: hay pacientes que pueden sufrir exacerbaciones de las lesiones cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

- Battle-Gualda E, Figueroa M, Ivorra J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicenter controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group. *J Rheumatol* 1996 Jul;23(7):1200-6.
- Feria Rodríguez M, Díaz-González F. Analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y colchicina. En: Alperi López M, editora. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S. L.; 2014. p 141-148.
- Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez-Aísa A et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por tres sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin* 2014 Ene;10(2):68-84.
- Loza E. Unidad de investigación, Sociedad Española de Reumatología. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011;35:88-95.
- Nahir AM, Scharf Y. A comparative study of diclofenac and sulindac in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rehabil* 1980 Aug;19(3):189-98.
- Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, Kohlmann T, Sigmund R, Degner F et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol* 2002 Dec;8(6):305-15.

Fármacos en Reumatología

USO DE CORTICOIDES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

S. García Morillo y M. Pérez Quintana

Servicio de Medicina Interna. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El cortisol es el glucocorticoide endógeno sintetizado en la corteza de la glándula suprarrenal que va a llevar a cabo las principales funciones de estas hormonas en el organismo. Su síntesis se ve inducida por la ACTH hipofisaria, siguiendo un ritmo circadiano, presentando unos niveles oscilantes durante el día, estando más elevados a primera hora de la mañana y en situaciones de estrés.

Las principales dianas del cortisol se encuentran en el citoplasma celular, regulando la expresión de genes implicados en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, homeostasis del agua y electrolitos, metabolismo de la glucosa (efecto hiperglucemiante) y sistema inmunitario. Los glucocorticoides son inmunomoduladores, van a regular la respuesta inmune inhibiendo la proliferación de linfocitos T modificando la expresión de diferentes interleuquinas, dando como resultado una inmunosupresión a corto y a largo plazo. Sin embargo, de la mano de su alta potencia antiinflamatoria, los esteroides van a causar en los pacientes efectos secundarios que son dosis y tiempo-dependientes, habiendo demostrado importancia clínica en los pacientes con enfermedades crónicas que precisan de largos periodos de tratamiento. Existe en la actualidad una tendencia a reducir dosis y tiempo de exposición a estos fármacos, consiguiendo la misma efectividad.

EFECTO INMUNOSUPRESOR

El cortisol y los glucocorticoides sintéticos van a modificar la respuesta inmunitaria a través de dos vías intracelulares, que van a depender de la dosis y del tiempo de administración:

- *Vía genómica*: el esteroide se une a receptores citosólicos, modificando la expresión de proteínas implicadas en el proceso inflamatorio. Se consigue con dosis bajas y con un tiempo de exposición prolongado.
- *Vía no genómica*: actúan directamente sobre proteínas de la membrana y el citoplasma, sin intervenir en la expresión de genes en el núcleo, teniendo como consecuencia una inmunosupresión inmediata. Es lo que buscamos con dosis altas y en cortos espacios de tiempo.

TIPOS Y DOSIS

Los glucocorticoides sintéticos van a diferenciarse entre sí según su potencia antiinflamatoria y su acción mineralocorticoide, que marcará también la vía de administración y los efectos secundarios. La mayoría de los glucocorticoides se absorben bien por vía oral (salvo la metilprednisolona, que se utiliza preferentemente por vía parenteral, y la budesonida, que sufre un metabolismo de primer paso hepático de casi el 90%, por lo que se utiliza por vía tópica, inhalada y rectal). Tienen metabolismo preferentemente hepático, por lo que no es aconsejable su uso en pacientes con insuficiencia hepática y no precisan de ajuste de dosis en insuficiencia renal (tabla I).

Tabla I. Principales características de los glucocorticoides de uso sistémico				
	Potencia antiinflamatoria	Actividad mineralocorticoide	Vía usual	Vida media
Cortisol	+	+++	-	8-12 h
Prednisona	++	++	Oral	12-36 h
Deflazacort	++	++	Oral	12-36 h
Metilprednisolona	++++	+	Parenteral	12-36 h
Dexametasona	+++++	-	Oral, parenteral	36-72 h

La acción inmunosupresora de los glucocorticoides va a depender de la dosis que administremos. Siempre debemos tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento esteroideo obtener el efecto antiinflamatorio deseado con la menor dosis y el menor tiempo posibles, para evitar los efectos secundarios derivados del resto de acciones asociadas a los glucocorticoides.

Por lo general, los rangos de dosis clásicos son (en mg de prednisona):

- Dosis de mantenimiento: 0,1-0,2 mg/kg/día. Aceptable balance riesgo/beneficio con <7 mg/día en pacientes corticodependientes.
- Dosis intermedia: 0,3-0,5 mg/kg/día.
- Dosis masivas: 15-30 mg/kg/día. Habitualmente, para los bolos o pulsos de esteroides utilizamos 1 g iv de metilprednisolona en 90 min de infusión, en tres días consecutivos, seguido de una pauta de 1 mg/kg/día de prednisona (tabla II).

Tabla II. Dosis equivalentes de los glucocorticoides de uso sistémico más utilizados

Prednisona	5 mg
Deflazacort	7,5 mg
Metilprednisolona	4 mg
Dexametasona	0,75 mg

Actualmente, las dosis clásicas de inducción y mantenimiento en las enfermedades autoinmunes se encuentran cada vez más en desuso. Está demostrado que dosis menores a 1 mg/kg/día (0,85 mg/kg/día) en mantenimiento o la pauta intravenosa de 500 mg iv de metilprednisolona en tres días consecutivos tienen la misma eficacia antiinflamatoria, con menor aparición de efectos secundarios. El equipo español del Hospital de Cruces ha presentado varios estudios en los últimos tres años con respecto al daño producido en pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes por uso de esteroides, así como estudios de efectividad de dosis más bajas frente a las clásicas.

Publicó en octubre de 2015 un estudio en 60 individuos de su cohorte de pacientes afectados de LES con un *score* SLEDAI ≥ 6 al diagnóstico (actividad alta). En este estudio compara efectividad y daño producido por esteroides según los criterios recomendados por el SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a los cinco años en pacientes expuestos a dosis menores 30 mg/día,

frente a dosis de más de 30 mg/día. Sus resultados concluyen similar efectividad y mayor seguridad en los pacientes que recibieron la dosis menor a 30 mg/día. También presentan un estudio retrospectivo de 103 individuos afectados de arteritis de células gigantes, en los que la efectividad de las dosis medias de prednisona frente a las altas es similar, y el beneficio que supone administrar al paciente pulsos de esteroides al comienzo del tratamiento esteroideo como inducción frente a dosis medias de prednisona.

Además, evidencian un estudio realizado en pacientes con nefritis lúpica en el que comparan un grupo de 15 pacientes que reciben tratamiento combinado con pulsos de metilprednisolona inicial, dosis medias de prednisona, cloroquina y ciclofosfamida, frente a un grupo de 30 que reciben dosis altas de prednisona y ciclofosfamida, mostrando menor toxicidad acumulada e igual efectividad en el primer grupo frente al segundo.

RECOMENDACIONES SEGÚN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

- Recomendaciones del uso de esteroides en *nefritis lúpica*, según el documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna I y la Sociedad Española de Nefrología:

Se recomienda, dada la morbilidad asociada, el uso de corticosteroides orales en las dosis y tiempo menores posible (1B).

En las formas graves, se recomienda la utilización de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-1.000 mg) al inicio del tratamiento y como terapia adyuvante durante la fase de inducción (1B).

Se recomienda que, con independencia de la dosis de inicio, el descenso de prednisona sea rápido, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento no superior a 5 mg/día, valorando incluso su suspensión según la actividad de la enfermedad (1C).

- Pauta de tratamiento esteroideo recomendada en la *polimialgia reumática*:

Dosis de prednisona	Duración
15 mg/día	4 semanas
12,5 mg/día	4 semanas
10 mg/día	3 meses
10/7,5 mg/día (días alternos)	3 meses
7,5 mg/día	3 meses
7,5/5 mg/día (días alternos)	3 meses
5 mg/día	3 meses
5/2,5 mg/día (días alternos)	3 meses
2,5 mg/día	3 meses
2,5/0 mg/día (días alternos)	3 meses

EFFECTOS SECUNDARIOS

Al iniciar tratamiento con glucocorticoides se debe informar con detalle al paciente de los efectos secundarios que pueden darse y aportarle la información necesaria que pueda aumentar la adherencia al tratamiento. Además, se debe hacer hincapié en la mejora del estilo de vida para contrarrestar los efectos indeseables a nivel del metabolismo hidrocarbonado que producen.

Efectos secundarios comunes: aumento de apetito, ganancia de peso, insomnio e inquietud.

Supresión del eje hipofisario-hipotalámico, con la consiguiente aparición de insuficiencia suprarrenal ante una retirada brusca. Esta debe ser tenida en cuenta a partir de una dosis mayor de 5 mg/día de prednisona mantenida más de tres semanas. Para evitarlo, suplementaremos con hidrocortisona 100 mg de carga más 25 mg cada ocho horas ante situaciones de estrés del paciente (parto, cirugía) y administraremos una pauta descendente controlada en la retirada según la dosis previa. De esta manera:

- >60 mg/día: reducir 10 mg /día cada 1-2 semanas.
- 20-60 mg/día: reducir 5 mg/día cada 1-2 semanas.
- <20 mg/día: reducir 2,5 mg/día cada 1-2 semanas.

Osteoporosis: no se conoce bien el mecanismo por el cual los esteroides producen una reducción de la masa ósea. Al parecer, reducen la absorción intestinal de vitamina D e influyen negativamente sobre la acción ósea de las hormonas sexuales, dando lugar a una mayor fragilidad ósea y a la aparición de fracturas. Se sabe que los bolos o pulsos producen un menor riesgo de osteoporosis, siendo las dosis medias y mantenidas las de mayor riesgo. Por tanto, se aconseja realizar densitometría ósea a todo paciente con >5 mg/día de prednisona durante más de seis meses. Además, añadir a todos los pacientes suplementos de calcio (500-1.000 mg/día) y vitamina D (800-1.000 U/día) independientemente de la dosis, y se mantendrá durante todo el tratamiento esteroideo. En caso del uso de bifosfonatos en osteoporosis establecida, los fármacos de elección son risedronato y alendronato.

Infecciones: la aparición de infecciones oportunistas es frecuente en pacientes con tratamiento esteroideo prolongado. La prevalencia de estas infecciones son proporcionales a la dosis esteroidea usada. En una cohorte de 600 pacientes con AR, una dosis menor de 5 mg/día de prednisona asoció un riesgo relativo del 1,1%, comparado con dosis mayores a 20 mg/día, en el que se observó un riesgo relativo de padecer patología infecciosa de 11,85%. Se trata de infecciones tanto bacterianas como víricas y fúngicas, teniendo un riesgo elevado para infección por *Pneumocystis jirovecii*, estando indicada la profilaxis primaria de la PCP con cotrimoxazol (960 mg tres veces/semana) junto con ácido fólico (15 mg/semana) en todo paciente que reciba una dosis mayor de 20 mg durante más de seis semanas. El riesgo de reactivación de TBC latente también está aumentado en estos pacientes, por lo que se recomienda estudio de PPD en los que vayan a recibir más de 10 mg/día de prednisona, y realizar Rx de tórax buscando enfermedad activa en aquellos que sean positivos.

Efectos metabólicos: aparición de fascie cushingoide, HTA, hiperlipemia, hiperglucemia y diabetes esteroidea. De todos ellos, el más frecuente es la aparición de hiperglucemia y puede aflorar con dosis incluso de 2,5 mg/día. Teniendo en cuenta que el riesgo cardiovascular en los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes sistémicas está aumentado (se dice que en AR el score de Framingham debe ser multiplicado por 1,5), los efectos deletéreos a nivel cardiovascular de los esteroides van a sumarse, aumentando la mortalidad por esta causa. Como ejemplos, en el estudio LUMINA se pone de manifiesto que la prevalencia de eventos cardiovasculares en LES no pueden explicarse solo por los factores de riesgo cardiovasculares clásicos. Y se ha demostrado que en pacientes afectados de LES que recibieron dosis más altas y

durante más tiempo de prednisona, presentaron mayor prevalencia de placas ateromatosas carotídeas.

Inmunización: la administración de vacunas en los pacientes que reciben tratamiento esteroideo y sufren enfermedades autoinmunes tiene por objetivo reducir el número de infecciones virales y bacterianas que sobrevienen a estos pacientes. En LES, se sabe que la vacunación es segura y efectiva y está indicada a pesar de que la inmunogenicidad puede ser subóptima. Los pacientes con LES y tratamiento inmunosupresor deben recibir la vacuna pneumocócica y de la gripe, estando demostrado que la principal causa de que no resulten inmunizados estos pacientes es la falta de indicación por parte de su especialista. Asimismo, las pacientes afectas de enfermedades autoinmunes tienen riesgo aumentado de sufrir lesiones malignas secundarias a la infección por VPH, estando indicada la vacuna.

EMBARAZO

Las pacientes afectas de enfermedades autoinmunes sufren de sub/infertilidad debida a causas tanto inmunológicas por su padecimiento como a los tratamientos necesarios. Los esteroides en el embarazo son seguros en el primer y tercer trimestre y en caso de ser precisos, prednisona y metilprednisolona son de elección por su metabolismo placentario, afectando en menor medida al feto.

Puntos clave:

- Los glucocorticoides en las enfermedades autoinmunes son de primera elección por su potencia antiinflamatoria, son ampliamente utilizados y muy conocidos.
- Su uso principal se ejerce en las fases de inducción y mantenimiento de estas enfermedades.
- Los pacientes con enfermedades autoinmunes reciben a lo largo de su vida una dosis acumulada de glucocorticoides que suponen un aumento del riesgo cardiovascular y de las complicaciones asociadas.
- Aun existiendo pautas clásicas de tratamiento, actualmente está recomendado reducir las dosis al mínimo que la clínica del paciente permita, consiguiendo así la misma efectividad con menores efectos secundarios.
- Los efectos secundarios más frecuentes (osteoporosis, diabetes esteroidea, infecciones) deben ser tenidas en cuenta y tratadas mediante las profilaxis indicadas.

Fármacos en Reumatología

Uso de corticoides en enfermedades autoinmunes sistémicas

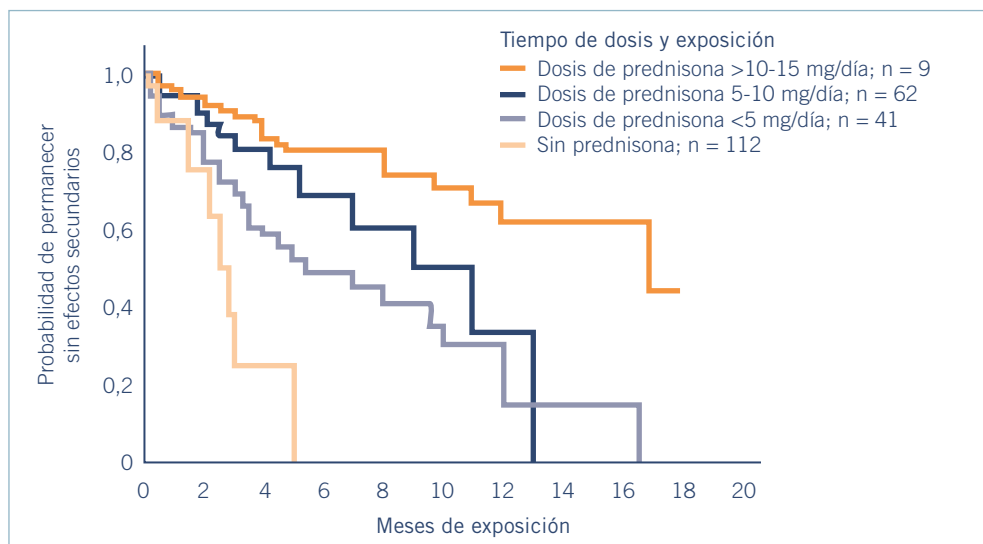
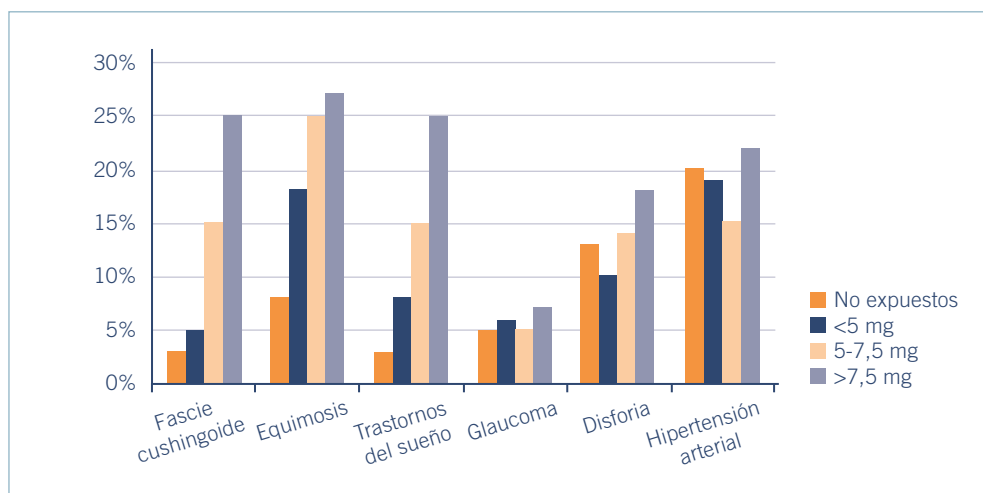


Figura 1. Relación entre el tiempo de exposición y la aparición de efectos secundarios en el tratamiento esteroideo.



Distintos patrones de aparición de efectos secundarios según la dosis de prednisona. Patrón A lineal directamente proporcional a la dosis en los tres primeros, y patrón B, con aparición de efectos secundarios a partir de una dosis umbral. Huster D et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1119-24.)

Figura 2. Patrones de debut de efectos secundarios de los esteroides según la dosis de exposición.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Iratorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology*. 2012;51:1145-53.
- Mario Sabio J. Tratamiento convencional de LES. Módulo 1. Máster en Manejo Clínico de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. SEMI-GEAS. Edición 2015.
- Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Iratorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2015 Oct;14(10):875-9.
- Les I, Pijoán JI, Rodríguez-Álvarez R, Ruiz-Iratorza G, Martínez-Berriotxo A. Effectiveness and safety of medium-dose prednisone in giant cell arteritis: a retrospective cohort study of 103 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-90.
- Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1706-13.
- Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina JA, Morán MA, Ruiz-Iratorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. (Oxford) 2014 Aug;53(8):1470-6.
- Ruiz-Iratorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S, Khamashta M. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev* 2014 Feb;13(2):206-14.
- Ruiz-Iratorza G, Espinosa G, Frutos MA. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología*, vol. 32 (supl. 1). Madrid 2012.
- Cervera R, Prada C, Camacho O. *Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Diagnóstico y Tratamiento*. Cap. 7. Edición 2015. Madrid.
- Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M, Díez Pérez A. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Revista Clínica Española*, enero 2008, vol. 208, issue 1, pág. 33-45.
- Solomon DH et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7.
- González-Gay MA et al. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:8-17.
- Tolosa SMA, Uribe AG, McGwin G et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50:394757.
- Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:516.
- Murdaca G, Orsi A, Spanò F. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Jan;11:0.
- Pasoto SG, Ribeiro AC, Bonfa E, Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):528-37.
- Lawson EF, Trupin L, Yelin EH. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):666-71.
- Feldman CH, Kim SC. Should we target patients with autoimmune diseases for human papillomavirus vaccine uptake? *Expert Rev Vaccines*. 2014 Aug;13(8):931-4.
- Østensen M, Andreoli L, Brucato A. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):376-86.

Fármacos en Reumatología

HIPOURICEMIANTES Y OTROS FÁRMACOS USADOS EN LA GOTA

M. J. Valenzuela y E. Rubio Romero. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)
E. Sánchez Parejo. Farmacia. Universidad de Sevilla

INTRODUCCIÓN

La gota es para muchos reumatólogos la enfermedad reumática con un mayor recorrido histórico en la esencia de la especialidad. Relacionada únicamente en el pasado a familias de nivel económico alto, por su acceso a determinados productos alimentarios, ha pasado a ser en el mundo de hoy una pata más del síndrome metabólico, de tal forma que su establecimiento como enfermedad tiene dos orígenes, condicionante genético y la conducta nutricional.

La gota es la gran enmascaradora, una fija siempre en el diagnóstico diferencial de la artritis seronegativa, capaz de simular una artritis séptica en grandes articulaciones, rivalizar con la artritis psoriásica, que parecía tener la exclusiva en la producción de dactilitis y, sin embargo, ser la hermana pobre de esta y de la artritis reumatoide en la innovación terapéutica de los últimos quince años.

Considerada como factor de riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, y más controvertidamente de daño renal intersticial, queda por aclarar el papel de la hiperuricemia como productora de enfermedad gotosa exclusivamente o si podría formar parte de una entidad de mayor envergadura, como el síndrome metabólico. Algunos estudios han demostrado que un ácido úrico por encima de 8,5 multiplica por ocho la posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC).

Teniendo en cuenta que solo el 22% de los pacientes con hiperuricemia por encima de 9 mg/dl desarrollarán gota a los cinco años, siempre queda en el aire la respuesta a la pregunta: ¿es necesario tratar la hiperuricemia asintomática?

Remarcar que existen fármacos eficaces para su tratamiento, con perfiles de seguridad aceptables y aptos para pacientes especialmente sensibles como los enfermos renales crónicos.

El fundamento para el uso de fármacos reductores de los niveles de ácido úrico en sangre en la enfermedad gotosa se debe a que su descenso provoca movilización desde los depósitos tisulares, que son los causantes de la clínica, además de impedir la formación de nuevos cristales. Esto se produce por debajo de 6 mg/dl de ácido úrico en suero, por lo que este será nuestro objetivo terapéutico. En pacientes con hiperuricemia sintomática o no, podemos utilizar dos tipos de fármacos:

- Los que disminuyen su producción, es decir, los inhibidores de la xantino-oxidasa.
- Los que aumentan su excreción renal o uricosúricos.

Señalar también que existen fármacos considerados hiperuricemiantes y que podrían favorecer la aparición de crisis en determinados pacientes, como son las tiazidas, furosemida, ciclosporina, tacrolimus y algunos antituberculosos (pirazinamida, etambutol) (Fig. 1).

INHIBIDORES DE LA XANTINO-OXIDASA

Alopurinol

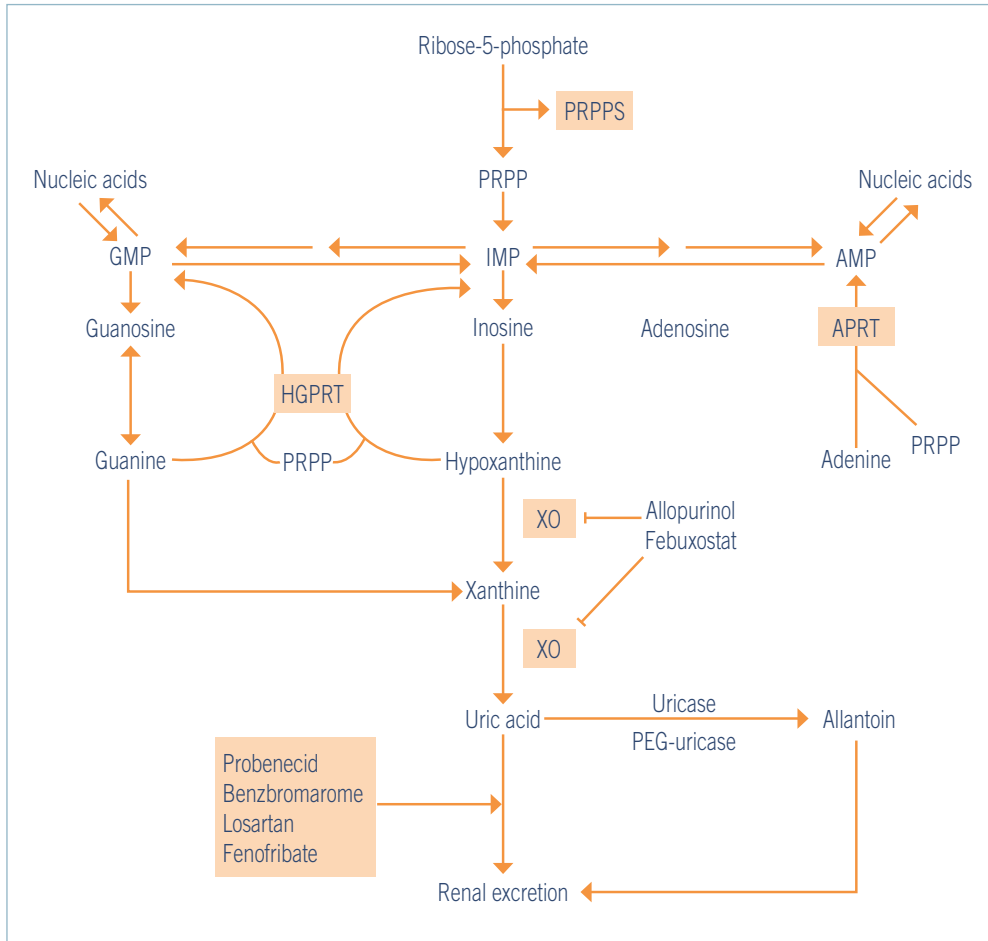
El alopurinol es el principal fármaco utilizado en la hiperuricemia. Se trata de un inhibidor de la xantino-oxidasa que bloquea el paso de hipoxantina a xantina, que es la precursora del ácido úrico. Su metabolito activo, el oxipurinol, aumenta sus niveles en caso de ERC, por lo que sería necesario ajustar la dosis según la función renal del paciente. Este fármaco de primera línea ofrece la ventaja de una cómoda administración una vez al día y la escasez de efectos secundarios graves, que se limitan a intolerancias digestivas que mejoran si la administración se realiza con las comidas. Es infrecuente, aunque está descrito, un efecto adverso grave: el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol, similar al síndrome de Stevens-Johnson.

En la práctica clínica diaria, la dosis habitual en pacientes con función renal conservada es de 300 mg diarios, aunque en casos graves se puede aumentar hasta 900 mg/día. En caso de ERC, la dosis a pautar es de 100 mg/día.

Es aconsejable comenzar con dosis bajas de 100 mg al día e ir subiendo de forma progresiva mensual hasta la dosis recomendada, para evitar el descenso

Fármacos en Reumatología

Hipouricemiantes y otros fármacos usados en la gota



Fuente: Richette P, Bardin T. Lancet. 2010;375(9711):318-28.

Figura 1.

brusco en sangre del ácido úrico, que podría favorecer la aparición de crisis gotosas por la movilización rápida de los depósitos tisulares. Una vez instaurado el tratamiento con alopurinol, este no se retira si durante el mismo aparecieran crisis gotosas, únicamente se añadiría el tratamiento sintomático.

No es recomendable el uso del alopurinol en el embarazo.

Dosis de alopurinol aconsejadas en base a la función renal:

Aclaramiento de Cr ml/min estimado	Dosis de alopurinol
140	400 mg/día
120	350 mg/día
100	300 mg/día
80	250 mg/día
60	200 mg/día
40	150 mg/día
20	100 mg/día
10	100 mg/2 días
0	100 mg/3 días

Febuxostat

El febuxostat es también un inhibidor de la xantina-oxidasa, pero su acción se produce por bloqueo de paso de xantina a ácido úrico y, al contrario que el alopurinol, su metabolismo hepático en metabolitos inactivos permite su uso en la ERC sin necesidad de ajustar de dosis. Se utiliza sobre todo en la hiperuricemia con depósitos y en el caso de que con alopurinol no se consigan los objetivos de uricemia deseados o exista intolerancia al mismo. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de patología cardiaca (insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica) y tiroidea (eleva los niveles de TSH).

En tres ensayos clínicos aleatorizados se comparó la eficacia de ambos fármacos en la reducción de los niveles de ácido úrico en sangre por debajo de 6 mg/dl: el FACT, el APEX y el CONFIRMS. Todos ellos, ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de aceptable calidad.

Porcentaje de pacientes con ácido úrico sérico <6 mg/dl:

ECA	FB 80	FB 120	FB 240	AL 300	PB	p
FACT	53%	62%	-	21%	-	<0,001
APEX	48%	65%	69%	22%#	0%	<0,001
CONFIRMS	67%	-	-	42% §	-	<0,001

AL: alopurinol; FB: febuxostat; PB: placebo. (#): alopurinol a dosis de 300 mg/día o 100 mg/día, según grado de insuficiencia renal. (§): alopurinol a dosis de 300 mg/día o 200 mg/día, según grado de insuficiencia renal.

Fármacos en Reumatología

Hipouricemiantes y otros fármacos usados en la gota

En todos ellos, febuxostat fue superior a la hora de reducir los niveles de ácido úrico; no obstante, el fármaco de primera línea sigue siendo el alopurinol, debido a que no evidencia efectos adversos cardiovasculares y a su menor coste.

URICOSÚRICOS

Los uricosúricos tienen limitado su uso a pacientes que no responden adecuadamente a los inhibidores de la xantina-oxidasa y con una excreción urinaria inferior a 700 mg al día de ácido úrico. En España solo hay un fármaco de este grupo aprobado por la AEMPS, la *benzbromarona*, que actúa bloqueando en el túbulo contorneado proximal el transportador URAT-1, impidiendo así la reabsorción del ácido úrico a ese nivel.

Se trata de un fármaco restringido para uso hospitalario y de manejo exclusivamente por reumatólogos y nefrólogos, ya que presenta graves problemas de hepatotoxicidad y requiere monitorización, por el riesgo de cirrosis hepática grave que conlleva su administración. En ensayos clínicos aleatorizados tampoco ha demostrado superioridad frente a alopurinol.

Existe otro fármaco aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia, la rasburicasa (enzima que se encuentra en los animales pero no en humanos), cuyo mecanismo de acción es convertir el ácido úrico en alantoína, que se eliminaría por el riñón, pero su uso está limitado a la hiperuricemia por lisis tumoral masiva.

Otros fármacos con propiedades uricosúricas son el losartán (antihipertensivo ARA-II), el fenofibrato y el probenecid (no comercializado en España), pero no se utilizan en el tratamiento de la hiperuricemia como tal.

OTROS FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO

Como ya se ha comentado cuando hablábamos del tratamiento hipouricemiente, la utilización de este tipo de fármacos puede originar crisis gotosas por movilización del ácido úrico desde los depósitos tisulares al descender sus niveles en sangre. Por ello, es importante que al iniciarlo complementemos con un tratamiento preventivo de las crisis. No está claramente establecido el periodo durante el cual debemos mantener la profilaxis, pero la mayoría de los autores recomiendan su administración durante al menos seis meses desde el inicio del tratamiento.

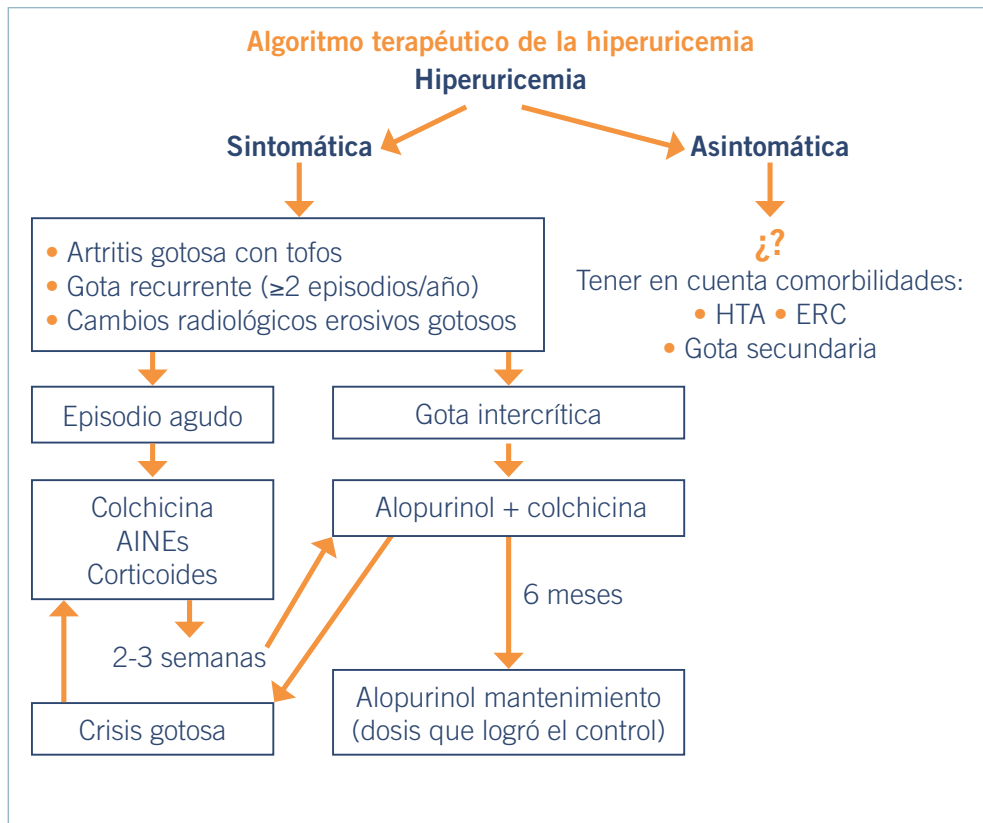


Figura 2.

Clásicamente se ha venido utilizando con este fin la *colchicina*, un fármaco que se comporta como antiinflamatorio en los depósitos de ácido úrico y cuyo principal efecto indeseable es la intolerancia digestiva. Este inconveniente puede ser obviado administrando dosis bajas de 0,5 mg/día. La colchicina está contraindicada en pacientes con ERC y un filtrado glomerular (FG) por debajo de los 30 ml/min, pero pueden administrarse dosis de 0,5 mg/día, siempre que el FG esté por encima de esa cifra.

Cuando, a pesar de lo anterior, el paciente no tolera colchicina, podemos recurrir a AINEs a dosis bajas. Los más usados son la indometacina y el naproxeno.

De todas maneras, la eficacia de estos últimos no está muy bien establecida y además están contraindicados en la ERC.

Fármacos en Reumatología

Hipouricemiantes y otros fármacos usados en la gota

La alternativa a los AINEs en el paciente renal, tanto en la profilaxis como en las crisis gotosas, son los *corticoides*. Se utilizan tanto de forma sistémica por vía oral o parenteral como localmente en infiltración intraarticular en las monoartritis.

BIBLIOGRAFÍA

- Minguela Pesquera JI, Hernando Rubio A, Gallardo Ruiz I, Martínez Fernández I, García Ledesma P, Muñoz González RI et al. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. *Dial Traspl*. 2011;32(2):57-61.
- Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, Odaka M et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*. 2000;10(6):403-9.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):642-50.
- Gout Richette P, Bardin T. *Lancet*. 2010;23;375(9711):318-28.
- Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. *Molecular Physiology of Urate Transport*. Physiology Published. 2005;20(2):125-33.
- Cruz Niesvaara D, Leiva Aranda I, Ibero Villa JL, Blanco López B. Revisión y actualización de la hiperuricemia. *Mgyf Org*. 2006;88:293-602.
- Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Gota. 2013. Sociedad Española de Reumatología. doi: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GuipClinGot_1140226_EN.pdf
- Pascual Gómez E, Sivera Mascaró F. Hiperuricemia y gota. *IT Sistema Nacional de Salud* 2009;33(4):110-5.
- Febuxostat. *Inf Eval Medicam [Internet]* 2013 [consultado: 20-03-2016]; (7): [35 p.]. doi: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-07>.

Fármacos en Reumatología

FÁRMACOS MODULADORES DE LA ENFERMEDAD

M. F. López Rodríguez-Pacheco y M. Requena Albiñana
Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "La Candelaria". Sevilla

R. Martínez Pérez. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que produce una inflamación crónica y progresiva que afecta principalmente a la membrana sinovial de las articulaciones, de manera simétrica y que evoluciona, si no se actúa sobre ella, hacia la deformación y destrucción articular. También puede presentar manifestaciones extraarticulares (nódulos subcutáneos, síndrome de Felty, pleuritis...) y alteraciones sistémicas no específicas o comorbilidades (enfermedad cardiovascular, infecciones, neoplasias...) como consecuencia de la inflamación sistémica.

Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la AR como los corticoides y los AINEs, mejoran la sintomatología de la enfermedad, actuando de una manera rápida pero sin frenar el curso de la misma, y por tanto, no evitan la progresión del daño ni la pérdida de función de las articulaciones afectadas. Por el contrario, otros fármacos, los llamados fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs), aunque actúan de una forma lenta, intentan frenar la progresión de la AR hasta conseguir la remisión de la misma.

Los FAMEs, sobre los que centraremos este capítulo, son un grupo de fármacos de diferente estructura y cuyos mecanismos de acción son, en general, poco conocidos, tienen un objetivo en común: frenar y detener la AR, impidiendo que llegue a desarrollarse en toda su extensión.

Fármacos en Reumatología

Fármacos moduladores de la enfermedad

Como normas generales para el uso de los FAMEs, podríamos resaltar las siguientes:

- Si se siguen los controles clínicos y analíticos adecuados, son fármacos seguros.
- No se han encontrado diferencias significativas entre el uso de un FAME u otro, si bien el metotrexato suele ser la base del tratamiento, y el más utilizado.
- Es muy importante que el tratamiento con un FAME se inicie lo más precozmente posible, para conseguir el objetivo del mismo: reducción de la inflamación sinovial, ya que esto ofrece mayor posibilidad de modificar el rumbo y el pronóstico de la enfermedad. El inicio en fase precoz es lo que se conoce como “ventana terapéutica”.

Para ello podemos utilizar tres estrategias de tratamiento con los FAMEs:

- A.** Monoterapia secuencial: iniciar en monoterapia, y si no se consiguen resultados o aparecen efectos secundarios, sustituir por otro FAME.
- B.** Escalada o *set up*: añadir al fármaco inicial otro FAME; actualmente es lo más utilizado.
- C.** Tratamiento combinado inicial o de inducción, que consiste en utilizar desde el inicio FAMEs en combinación, con reducción progresiva de los FAMEs cuando se consigue el objetivo terapéutico, para mantener al paciente con la dosis mínima requerida (*step down*).

Cualquier estrategia puede ser válida, siempre que se haga un control estricto, para corregir posibles efectos secundarios de los medicamentos, o modificar el mismo si no se consigue el objetivo terapéutico.

Dentro de los FAMEs clásicos, nosotros nos vamos a centrar en los que consideramos que son los más importantes: metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina.

METOTREXATO (MTX)

Este fármaco es considerado el *gold standar* en el tratamiento de la AR de inicio y la base de la mayor parte de los tratamientos combinados. Se introdujo en 1951, y diferentes estudios han demostrado su superioridad en eficacia y supervivencia, así como su menor toxicidad en relación con otros FAMEs.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no está muy claro, pero se sabe que es un análogo estructural del ácido fólico y presenta un efecto antiproliferativo a nivel del metabolismo de purinas y pirimidinas. Gracias a esto, y en las dosis adecuadas, se sabe que inhibe la proliferación y función de los linfocitos T y B, siendo capaz de suprimir la liberación de interleuquina-1, interferón gamma, el factor de necrosis tumoral y otras citoquinas que intervienen en la función de los neutrófilos.

Farmacocinética

La vía de administración más utilizada es la oral. La vía subcutánea presenta mejor tolerabilidad, sobre todo a nivel gastrointestinal, y al inyectarse en el Centro de Salud permite control sobre adherencia al tratamiento. Las vías intramuscular e intravenosa son muy poco utilizadas en nuestro medio.

Dado que el metotrexato y sus metabolitos hepáticos son eliminados por vía renal, la toxicidad del mismo puede verse favorecida cuando el paciente esté usando concomitantemente fármacos que puedan disminuir la función renal, incluso antes de observarse un aumento de la creatinina en las analíticas de control practicadas.

Por este motivo, y ante el riesgo de toxicidad hematológica, debemos evitar el uso conjunto de metotrexato y trimetoprim-sulfametoxazol.

Posología

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5-10 mg a la semana, vía oral, durante cuatro semanas. En función de la tolerancia, pasadas esas cuatro semanas, se aumentará a una dosis de 15 mg/semana durante otras cuatro semanas, así hasta finalmente conseguir una dosis, siempre y cuando exista buena tolerancia y no hayan aparecido efectos tóxicos del fármaco de 20-25 mg/semana.

A las 24-48 horas de la toma del metotrexato se administrarán 5-10 mg de ácido fólico, gracias al cual se ha conseguido disminuir al mínimo los posibles efectos adversos. Destacando la aplasia medular.

En caso de insuficiencia renal, se ajustará la dosis en función del aclaramiento de creatinina. Si este está entre 20-50 ml/min, administraremos el 50% de la dosis. Si el aclaramiento es inferior a 20 ml/min, no está recomendado su uso.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes son: las alteraciones gastrointestinales (náuseas, dispepsia, dolor abdominal, vómitos, anorexia y diarrea) y la estomatitis.

Fármacos en Reumatología

Fármacos moduladores de la enfermedad

También son frecuentes la cefalea, el cansancio y la dificultad de concentración, sobre todo en las primeras 24 horas tras la toma del fármaco. Siendo esta la causa más frecuente de abandono del tratamiento por parte de los pacientes, pudiendo evitarse administrando el fármaco por la noche.

También son frecuentes las infecciones, sobre todo en vías respiratorias, y herpes zóster; menos frecuentes son las infecciones oportunistas. Como médicos de Atención Primaria debemos recomendar a nuestros pacientes la vacuna antigripal y antineumocócica.

Aunque rara, pero más importante, es la asociación entre el uso de metotrexato y la neumonitis intersticial aguda, derrame pleural, bronquiolitis obliterante... Si bien es cierto que no se sabe hasta qué punto esto es debido al uso del metotrexato o por la propia AR. El tratamiento consiste en suspender el fármaco y administrar corticosteroides.

Las alteraciones hematológicas pueden llegar a producir aplasia medular; se evitan con la toma de ácido fólico.

La toxicidad más frecuente se produce a nivel hepático, con elevación de enzimas hepáticas, que no suele evolucionar a cirrosis. Debemos suspender el tratamiento si se produce un aumento de GOT y GPT por encima de tres veces su valor normal. Pudiendo reintroducir el fármaco a dosis más bajas una vez normalizados sus niveles. Además, debemos advertir a nuestros pacientes que el consumo de alcohol con este tratamiento puede afectar gravemente al hígado.

Monitorización del tratamiento

Siempre que tengamos pensado iniciar un tratamiento con este fármaco, es necesario conocer la serología del paciente respecto a los virus de las hepatitis B y C, así como del VIH. Además, se recomienda tener analítica previa con perfil hepático y radiografía de tórax.

A las dos semanas de iniciado el tratamiento, y mientras se ajusta la dosis, realizaremos un nuevo control con hemograma y bioquímica (incluido perfil hepático).

Posteriormente se realizarán controles cada ocho o 12 semanas. Siendo lo más frecuente realizarlos cada 12 semanas, si no existen complicaciones.

Embarazo y lactancia

El metotrexato es un fármaco teratogénico y abortivo, siendo considerado dentro de la categoría X de la FDA, con alto riesgo de alteraciones del Sistema Nervioso

Central, principalmente en el primer trimestre del embarazo. Por ello, se debe aconsejar a los pacientes en tratamiento con metotrexato, tanto masculinos como femeninos en edad fértil, usar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento, así como suspender el mismo hasta tres meses antes en caso de deseo gestacional. También queda prohibido su uso durante el embarazo y la lactancia.

LEFLUNOMIDA

Fármaco de eficacia similar a la sulfasalazina y, a dosis moderadas, del metotrexato (MTX). Se utiliza en pacientes que no toleran MTX, o bien en terapia combinada en pacientes con enfermedad activa, pese al tratamiento con MTX.

Mecanismo de acción

La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina que inhibe al enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana y ejerce una actividad antiproliferativa. Su acción consiste en bloquear la formación de ácido desoxirribonucleico (ADN), al impedir la síntesis *de novo* de la pirimidina. El ADN es importante para las células en crecimiento, como las del sistema inmunológico, de modo que la leflunomida es antiproliferativa.

Farmacocinética

La leflunomida es un derivado isoxazólico que se convierte en metabolito activo (A771726) en el hígado, mayoritariamente en la mucosa intestinal (la ingesta de alimentos no modifica su absorción) y en el plasma. Solo existe la vía oral como vía de administración. Aproximadamente dos tercios se excretan por las heces y un tercio por la orina. Su vida media es de 15 días aproximadamente.

Posología

Actualmente se inicia el tratamiento con una dosis de 20 mg/24 h, en caso de toxicidad, se puede reducir a 10 mg/24 h. En caso de insuficiencia renal leve no se necesita ajustar la dosis. En insuficiencia moderada o grave no existe experiencia. En caso de insuficiencia hepática está contraindicado su uso.

Efectos secundarios

El más frecuente es la diarrea, seguido de las náuseas y el dolor abdominal, siendo también frecuentes las infecciones de vías altas respiratorias. En los primeros meses de tratamiento, debido a la hepatotoxicidad del fármaco, puede

Fármacos en Reumatología

Fármacos moduladores de la enfermedad

aparecer la elevación de las enzimas hepáticas, siendo más rara la aparición de una insuficiencia hepática. En caso de aumento de las enzimas hepáticas al doble de su valor normal, se reducirá la dosis a 10 mg/24 h. Si no conseguimos la reducción de las enzimas a 1,2 veces el valor máximo de referencia, se debe suspender el tratamiento y administrar colestiramina. Si pese a esto persistiese la elevación de las enzimas, se debería realizar una biopsia hepática. Menos frecuentes son la cefalea, el vértigo y la alopecia.

En ancianos, puede desarrollar un estado de caquexia que simule un cuadro constitucional.

Puede, tanto en uso combinado con MTX como en monoterapia, provocar citopenia de las tres series.

Monitorización del tratamiento

Se recomienda realizar un control analítico cuando se inicie el tratamiento, con hemograma, bioquímica hepática, incluyendo la albúmina sérica. Se realizará nuevo control al mes del inicio del tratamiento, y si todo está normal, se realizarán controles analíticos cada dos-tres meses.

Embarazo y lactancia

Por ser embriotóxico, está considerado fármaco de la categoría X de la FDA. Las mujeres en edad fértil que vayan a iniciar el tratamiento deben realizarse un test gestacional, y este debe ser negativo. Tenemos que indicarles que deben usar método anticonceptivo seguro. En caso de que una paciente desee quedarse embarazada, no vale únicamente con la suspensión del tratamiento, sino que, además, debemos iniciar la utilización de un quelante de la leflunomida, como la colestiramina, con una dosis de 3 g/8 h durante 11 días. Después se realizará un control analítico para ver los niveles de leflunomida; si este es 0,02 mg/l en dos determinaciones separadas por 15 días, se aconsejará a la paciente que tenga tres ciclos menstruales antes de iniciar la búsqueda del embarazo.

En caso de embarazo no deseado durante el tratamiento, debemos instaurar cuanto antes la colestiramina. Está contraindicado su uso en la lactancia.

HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina es un fármaco con un efecto modificador de la enfermedad pequeño y un inicio de acción más bien lento. No se ha demostrado que inhiba la progresión radiológica de la enfermedad.

Mecanismo de acción

Presenta dos efectos, un efecto antimalaria y un efecto antiinflamatorio. Su mecanismo antiinflamatorio es desconocido, si bien se sabe que puede antagonizar los efectos de la histamina y la serotonina e inhibir la síntesis de prostaglandinas, al interferir el metabolismo del ácido araquidónico. También puede inhibir la quimiotaxis leucocitaria.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, con absorción rápida por vía intestinal, sin que esté alterada por los alimentos; presenta un metabolismo hepático y se excreta por los riñones. Su vida media es de unos 40 días. Sus efectos comienzan a notarse al mes de inicio del tratamiento, evidenciando un pico máximo a los seis meses.

Posología

Si se usa en monoterapia realizaremos una dosis de carga de 400 mg/24 h durante uno-dos meses; posteriormente, disminuir hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg/24 h, sin superar 6,5 mg/kg/día. Utilizado a esta dosis es un fármaco muy seguro. No existen recomendaciones específicas para casos de administración de este fármaco en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Reacciones adversas

Su reacción adversa más importante es a nivel oftálmico, debido a la tendencia del fármaco por acumularse en tejidos pigmentarios. En la mayoría de los casos estos efectos desaparecen al disminuir la dosis del fármaco. La lesión más grave a nivel oftálmico es la retinopatía maculopática, que consiste en una pérdida de visión completa a nivel central o visión borrosa, que puede progresar pese a la suspensión del fármaco hasta provocar ceguera.

Otros efectos frecuentes son las náuseas, vómitos, dolor abdominal, que no requieren la suspensión del tratamiento.

Monitorización del tratamiento

Se deben realizar controles oftalmológicos anuales para prevenir la toxicidad. No obstante, por debajo de 6 mg/kg/día la toxicidad oftálmica es rara. No precisa controles analíticos específicos.

Embarazo y lactancia

Está clasificado en la categoría C de la FDA, pero su uso no está contraindicado en el embarazo, siendo uno de los FAMEs indicados en caso de gestación, siempre que los beneficios esperados superen los riesgos.

SULFASALAZINA

Es una combinación de ácido salicílico (mesalazina) y sulfapiridina, que enlentece la progresión radiológica de la AR. En relación respuesta y eficacia es superior a la hidroxicloroquina e igual a la leflunomida. Los beneficios se empiezan a observar a partir de la cuarta semana de tratamiento. El componente activo en el tratamiento de la AR es la sulfapiridina.

Mecanismo de acción

No se conoce perfectamente el mecanismo de acción de este fármaco, lo que sí parece es que inhibe la síntesis de leucotrienos, sobre todo LTB₄, y también inhibe otros factores pro-inflamatorios como las prostaglandinas, citoquinas (IL-1) ejerciendo, en resumen, una inhibición sobre la quimiotaxis leucocitaria.

Farmacocinética

Su administración es por vía oral y su absorción intestinal no es influida por los alimentos. La sulfapiridina se metaboliza en el hígado. Su eliminación es a través de la orina.

Posología

Iniciaremos el tratamiento con una dosis de 0,5 g/24 h, aumentando semanalmente 0,5 g hasta alcanzar una dosis máxima de 2-3 g/24 h (rara vez los 3 g es más eficaz que los 2 g/24 h), repartido en dos tomas. Se recomienda que la toma coincida con las comidas. En caso de insuficiencia renal: si el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min, se debe evitar su uso. En caso de insuficiencia hepática, se debe evitar su uso.

Efectos secundarios

Los efectos adversos con este fármaco aparecen sobre todo en los dos-tres primeros meses de tratamiento. Siendo las náuseas, vómitos y dolor abdominal los más frecuentes. Estos se suelen evitar con el aumento progresivo de la dosis semanalmente, desapareciendo a los dos-tres meses y al bajar la dosis. La irritabilidad y la depresión también son frecuentes en estos primeros meses.

Más grave, y pudiendo aparecer en cualquier momento del tratamiento, obligando a suspender el mismo casi en un 50% de los pacientes, es la leucopenia con neutropenia.

Muy raro, pero muy grave, es el conocido como síndrome de DRESS, que se caracteriza por la aparición de manera súbita de fiebre, lesiones cutáneas pruriginosas, hepatomegalia, linfocitosis con eosinofilia y elevación de transaminasas.

Monitorización del tratamiento

La sulfasalazina es un fármaco muy cómodo de monitorizar. Antes del inicio, o justo al inicio del tratamiento, realizaremos un control analítico con hemograma y bioquímica basal, y cada cuatro semanas durante el primer trimestre. Posteriormente realizaremos controles cada tres-seis meses.

Embarazo y lactancia

Se considera un fármaco seguro durante el embarazo (clase B o C) y la lactancia. En los hombres puede provocar una azoospermia y disminución de la motilidad de los espermatozoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Artritis reumatoide: fármacos modificadores de la enfermedad. Martina Steiner, Santiago Muñoz-Fernández. Mayo 2010. pág. 66-72.
- Ficha Técnica Asociación Española del Medicamento (sitio web). Junio 2012. Disponible en : www.aemps.gob.es/
- Leflunomida: un nuevo tratamiento para una vieja enfermedad. I. Monteagudo Sáez, FJ López longo, CM Gonzalez Fernández, L Carreño Pérez. Revista Clínica Española. Volumen 200, Num S1. Mayo 2000. Disponible: <http://www.revclinesp.es/en/>
- McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. Rheum Dis Clin North Am. 1997;23:939-54.
- Sociedad Española de Reumatología. Manual SER. Barcelona: Elsevier España, SL. 2014.
- Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. César Hernández García, Cristina Martínez-Prada. Linf Ter Nac Salud. 2009;33:99-109.



Infiltraciones más comunes en Reumatología

T. Crespo Rivero. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

A. Santos Calonge. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "La Candelaria". Sevilla

A. S. Jiménez Sarmiento. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La infiltración es un procedimiento terapéutico que consiste en la introducción de un fármaco en una región articular o periarticular, y que tiene como objetivo provocar un efecto antiinflamatorio y analgésico local, disminuyendo la limitación funcional que supone para el paciente y las complicaciones secundarias a la inmovilización prolongada.

Se trata de una técnica sencilla y de rápido aprendizaje, que precisa la utilización de un material concreto, disponible en los Centros de Salud de Atención Primaria, lo que supone una mejoría en la calidad asistencial por una mayor accesibilidad para el paciente al médico de familia.

Lo importante para su realización es el conocimiento anatómico de las estructuras articulares y tejidos vecinos, así como el conocimiento y manejo de la técnica.

Las indicaciones generales para la realización de una infiltración articular o en tejidos blandos son la presencia de patología inflamatoria o dolorosa en los que no han sido eficaces otras modalidades de tratamiento conservador, como fármacos orales o terapia física, y en los que no existe indicación quirúrgica.

Infiltraciones más comunes en Reumatología

CONTRAINDICACIONES

Como contraindicaciones absolutas para la realización de esta técnica, encontramos:

1. La presencia de inflamación activa en múltiples articulaciones de forma simultánea.
2. La presencia de artritis infecciosa o de bacteriemia.
3. La alergia a alguno de los fármacos empleados o el antecedente de reacción adversa grave a los mismos.
4. La falta de respuesta a infiltraciones previas.
5. Infecciones severas de la piel vecina.
6. Otras como: fractura abierta, presencia de cuerpo extraño...

Además, debemos tener especial cuidado en descartar otros eventos o patologías que pueden suponer una contraindicación relativa, como son:

1. Pacientes con tratamiento anticoagulante o con trastornos de la coagulación.
2. Pacientes con diabetes mellitus mal controlada.
3. Hipertensos mal controlados.

MATERIAL NECESARIO

Para realizar una infiltración debemos utilizar material desechable y nunca olvidar la importancia de mantener una asepsia rigurosa.

Necesitamos jeringuillas de diferente capacidad y agujas de distinto calibre y longitud, que iremos seleccionando en función de las características de la estructura a infiltrar, y que describiremos a continuación para cada caso concreto. Además, utilizaremos gasas estériles, un antiséptico para la piel, generalmente povidona yodada o solución de clorhexidina acuosa al 2%, y guantes quirúrgicos estériles, así como un campo de protección. Los fármacos que se suelen utilizar con frecuencia son corticoides y anestésicos locales.

Los corticoides se utilizan por su efecto antiinflamatorio local. Los más usados en la actualidad son los de presentación *depot*, que se acompañan de sustancias que permiten una liberación prolongada y un efecto más duradero. El más utilizado es el acetónido de triamcinolona. Los anestésicos locales se administran conjuntamente con los corticoides, lo que nos permite un bloqueo temporal de la conducción a través de las fibras nerviosas y disminuye el dolor posinfiltración. Los más utilizados en nuestro medio son la mepivacaína y la lidocaína.

Con frecuencia, en la patología degenerativa articular también existe la posibilidad de infiltrar ácido hialurónico en las articulaciones, que tiene la utilidad de restituir la viscoelasticidad del líquido articular. Con ello se consigue una mejora en la nutrición de las estructuras vecinas y sirve de soporte para la articulación, manteniendo la separación entre los distintos tejidos, permitiendo la realización del movimiento de forma menos dolorosa.

Es de gran utilidad en enfermedades osteodegenerativas como la artrosis, que se asocia a una pérdida de la viscosidad del líquido sinovial, lo que provoca un deterioro en la amortiguación y lubricación articular, y que también se puede utilizar en otras indicaciones, como en la dilatación capsular de las capsulitis adhesivas.

POSIBLES COMPLICACIONES

Las complicaciones que pueden aparecer derivadas de una infiltración son:

1. La infección articular, ya sea por inoculación directa o por diseminación hematógena. Es la más grave, y de ahí la importancia de las condiciones de asepsia a la hora de realizar la técnica. Aparece en 1/10.000 infiltraciones.
2. La despigmentación de la piel y la distrofia del tejido graso secundarias al uso de corticoides, que generalmente aparece cuando erróneamente inyectamos la triamcinolona en el tejido celular subcutáneo, más frecuente en estructuras anatómicas superficiales. Se puede evitar usando betametasona.
3. La artritis posinyección o sinovitis reactiva por depósito de microcristales de corticoides (1-3% de los casos). Esta complicación es muy frecuente tras la viscosuplementación. Se puede evitar administrando conjuntamente 1 ml de triamcinolona, sin que conlleve una pérdida de eficacia del producto.

Infiltraciones más comunes en Reumatología

4. Las roturas tendinosas, que pueden aparecer en caso de realizar la infiltración intratendinosa, motivo por el cual siempre debe hacerse paratendinosa.
5. Efectos adversos secundarios a la difusión sistémica de los fármacos.
6. La artropatía, deterioro articular u osteonecrosis, que son complicaciones muy infrecuentes.

Para evitarlas en la medida de lo posible, se recomienda al paciente el reposo relativo de la articulación durante las 24-48 horas posteriores a la infiltración, espaciar las infiltraciones entre siete días y un mes, no infiltrar más de tres articulaciones en una misma sesión, y no infiltrar una misma articulación más de cuatro veces al año o más de dos veces consecutivas si estas son ineficaces. Siempre se debe prestar especial atención a la existencia de posibles contraindicaciones existentes para la realización de la técnica, a fin de evitar riesgos.

Antes de desestimar el tratamiento con infiltraciones por falta de eficacia, debemos proponer las infiltraciones ecoguiadas, a fin de asegurar la difusión del fármaco en la estructura deseada, constituyendo la ecografía un eje actual de innovación en la mejora de los procedimientos que realizamos en nuestra práctica clínica diaria.

RODILLA

La rodilla es, sin duda, la articulación que con mayor frecuencia se infiltra, ya sea para la inyección de corticoide o ácido hialurónico, como para la práctica de artrocentesis evacuadora o diagnóstica.

Los derrames articulares en la rodilla pueden ser causados por numerosos motivos: traumatismos, lesiones de ligamentos cruzados y meniscos, artritis reumatoide, gota, artrosis, condropatía rotuliana y artritis infecciosas.

Haremos referencia a las patologías por las que los pacientes consultan con más frecuencia.

- **Infiltración intraarticular de la rodilla** (artrosis, artrocentesis, viscosuplementación...).

Todas las vías de punción que mencionaremos a continuación pueden servir también para la evacuación de derrame sinovial o de hemartros, aunque para este fin preferiremos siempre la vía subrotuliana, especialmente la externa, y la suprarrotuliana.

Portal anterior externo

Técnica de infiltración: colocaremos al paciente en decúbito supino, con las rodillas extendidas, situando nuestros dedos en el polo lateral y polo superior de la rótula, siendo el punto de cruce donde incidiremos con la aguja, tal y como se muestra en la imagen.

La aguja se introduce perpendicular a la piel con una ligera inclinación proximal, en la unión del tercio medio y superior de la rótula. Normalmente no encontraremos resistencia a la inyección del fármaco; si la hubiera, retiraremos un poco la aguja y cambiaremos la dirección, pues lo más probable es que hayamos topado con la bola de grasa de Hoffa.



Portal anterior interno

Técnica de infiltración: en este caso colocaremos al paciente con las rodillas en flexión y, palpando la vía subrotuliana, incidiremos de forma perpendicular al plano cutáneo.

Ambas vías tienen la misma finalidad, por lo que la elección de una u otra podría verse condicionada por la influencia psicológica que supone para el paciente el hecho de infiltrar en la zona de mayor dolor.

Infiltraciones más comunes en Reumatología



En el caso de que la rodilla presente derrame evidente, será recomendable proceder a la artrocentesis y a la posterior infiltración de cortisona, posponiendo la del ácido hialurónico unos días hasta que la articulación se enfríe. En estos casos es preferible el uso de agujas gruesas, que nos permitirá el intercambio de jeringas sin que la aguja sufra movimientos que la desplacen de su ubicación correcta. La frecuencia de dichas infiltraciones será de una semanal durante tres o cinco semanas, pudiendo repetir el tratamiento a los seis meses.

• Tendinitis de la pata de ganso

El paciente refiere dolor en la cara interna de la rodilla, que puede irradiarse por la cara posterior del muslo, normalmente sin antecedente de traumatismo previo.

Técnica de infiltración: colocaremos al paciente boca arriba, con las rodillas extendidas. A continuación identificaremos mediante la palpación la zona más dolorosa, teniendo en cuenta que deberemos distribuir también la solución en las demás zonas que forman parte de esta estructura. Introduciremos la aguja según el espesor del panículo adiposo.



Material utilizado: se introducirán hasta 2 ml de corticoide y 2 ml de anestésico local con la aguja de 21G (verde).

HOMBRO

Definimos el síndrome subacromial como aquel dolor alrededor del arco subacromial, generalmente atraumático, que empeora con los movimientos de elevación y durante el descanso nocturno. Puede tener distintas causas; las más frecuentes son aquellas que afectan a los tendones del manguito rotador y las bursas locorregionales (subacromiosubdeltoidea y subcoracoidea).

Puede estar relacionado con un síndrome de *impingement*, entre los que destaca el anterosuperior externo (por el que el tendón supraespinoso sufre pinzamiento bajo el acromion o el ligamento coracoacromial).

Otras causas de dolor de hombro incluyen las enfermedades inflamatorias o por depósito de cristales y las capsulitis adhesivas.

Infiltraciones más comunes en Reumatología

• Articulación glenohumeral

Técnica de infiltración: Hay dos vías de entrada: la posterior y la lateral. La más sencilla es la posterior. Sentaremos al paciente con los brazos relajados pegados al cuerpo, o bien situando el antebrazo del lado que vayamos a infiltrar cruzado sobre su pecho. Colocándonos detrás, palparemos con nuestro pulgar el borde posterior de la espina y con el índice de la misma mano la apófisis coracoides. Insertaremos la aguja 2 cm por debajo del acromion y la dirigiremos directamente hacia delante en dirección al proceso coracoides.



Para la vía lateral, con el paciente sentado y los brazos relajados pegados al tronco, palparemos el borde más externo del acromion e introduciremos 5 mm por debajo del mismo con la aguja en dirección paralela al acromion.

Cualquiera de las dos vías son igualmente efectivas. No obstante, para cuadros de derrame glenohumeral o procesos que afecten a la articulación, como la capsulitis, se prefiere la vía posterior. Para el síndrome subacromial, sobre todo en el contexto de bursitis o tendinitis de los tendones del manguito rotador, preferimos la vía lateral.

- **Espacio subacromial**

Técnica de infiltración: utilizaremos la vía lateral, situando al paciente sentado con el brazo relajado. Situándonos por delante de él palparemos el punto medio del borde del acromion e insertaremos la aguja.



- **Articulación acromioclavicular**

Se trata de una articulación muy ligada a lesiones traumáticas o sobrecargas funcionales relacionadas con la actividad profesional del paciente (trabajadores de la construcción que manejen martillos pesados, encofradores, deportistas de salto con pértiga, lanzadores...). A partir de los 40 años puede formar parte, como multitud de otras articulaciones, del inicio de un proceso degenerativo, con la correspondiente osteofitosis marginal y degeneración de carillas articulares.

Técnica de infiltración: sentaremos al paciente con los brazos relajados apoyados en sus piernas, colocándonos detrás de él, localizaremos mediante la palpación una depresión en el extremo lateral de la clavícula. Insertaremos la aguja desde arriba de forma completamente perpendicular a la superficie cutánea.

Infiltraciones más comunes en Reumatología



Material utilizado: inyectaremos una dilución de 1 ml de triamcinolona *depot* y 1 ml de mepivacaína al 2%/lidocaína al 1% y depositaremos la cantidad que penetre. Se trata de un espacio muy limitado y en la mayoría de los casos no conseguiremos introducir los 2 ml de la dilución. No debemos forzar en ninguna circunstancia.

TROCÁNTER

• Bursitis trocantérea y trocanteritis

Se trata de una afección más frecuente de lo pensado. Está causada por la fricción constante del músculo tensor de la fascia lata al pasar por encima de la bolsa trocantérea en los movimientos de flexoextensión de la cadera. Es muy frecuente sobrediagnosticar la bursitis trocantérea. Se trata de un error, pues mediante exploración física podremos diagnosticar dolor en la inserción de los tendones glúteos a nivel del trocánter, que aumentará con los movimientos resistidos de abducción de la pierna. Solo en caso de disponer de pruebas complementarias que aseguren que se trata de una bursitis, podremos hacer ese diagnóstico; en su defecto diagnosticaremos trocanteritis.

Para infiltrar una bursitis se recomienda la técnica ecoguiada, pues es el único modo de asegurar llegar a la bursa para su drenaje.

No ocurre así en el caso de la trocanteritis, que podremos infiltrar a ciegas.

Técnica de infiltración: colocando al paciente en decúbito lateral sobre el lado sano, pudiendo estar con la cadera flexionada o en extensión, palparemos el punto más doloroso sobre el trocánter mayor, donde insertaremos la aguja en dirección perpendicular al plano cutáneo e inyectaremos el contenido de la misma. Podremos ayudarnos con la otra mano para deprimir los tejidos de alrededor para llegar mejor al objetivo.



Material utilizado: es imprescindible tener en cuenta en esta infiltración el tamaño de la aguja, ya que en personas con gran volumen, la aguja intramuscular verde de 21G no conseguirá llegar a la estructura deseada y depositaremos el contenido en el tejido celular subcutáneo, por lo que para evitarlo podremos usar la aguja epidural (negra), que es de mayor longitud.

Para asegurar que hemos llegado a la entesis glútea, debemos tocar hueso con la aguja y ahí depositar el contenido de la jeringa, con precaución de no hacerlo intratendinoso (lo cual sospecharemos si nos crea resistencia al introducirlo).

Infiltraciones más comunes en Reumatología

FASCIA PLANTAR

• Fasciosis plantar

Se trata de una dolencia muy frecuente. La etiología puede ser variada; alteraciones en la bóveda plantar, retracción del talón de Aquiles, microtraumatismos repetidos (muy típico en corredores), obesidad o uso de calzado poco apropiado.

El paciente acude refiriendo dolor, que puede ser de tipo punzante, en la cara plantar del calcáneo, lo cual le dificulta el apoyo completo del talón. El dolor suele ser más intenso por la mañana, tras el descanso nocturno, mejorando levemente al iniciar la deambulación.

Es importante hacer diagnóstico diferencial con otras causas de talalgia, entre la que destacamos el síndrome del túnel del tarso, cuyo dolor generalmente localiza a nivel inframaleolar interno, pudiendo alcanzar el talón y planta del pie con o sin parestesias asociadas.

Hay que tener en cuenta que la presencia o no del conocido como “espolón calcáneo” no es causa directa del proceso inflamatorio de la fascia plantar. Asimismo, aclarar que estos procesos dolorosos de la fascia son generalmente de origen degenerativo y no inflamatorio, por lo que hoy día se prefiere el término de fasciosis plantar o fasciopatía.

Técnica de infiltración: colocaremos al paciente en decúbito supino, con las rodillas extendidas y el pie en rotación externa. A continuación usaremos la vía de entrada a nivel del borde anterointerno del calcáneo e introduciremos la aguja de forma perpendicular al plano cutáneo hasta el punto medio del talón.



La principal precaución en esta infiltración es que debemos hacerla con las máximas medidas de asepsia, ya que tiene mayor riesgo de infección que otras localizaciones.

Material utilizado: usaremos la aguja intramuscular de 21G y triamcinolona *depot* y 1 ml de mepivacaína.

CODO

• Epicondilitis (codo de tenista)

Clínicamente se presenta como dolor periepicondíleo externo, que se intensifica con los movimientos de extensión radial o cubital del carpo y extensión de los dedos.

Se trata de una patología por sobreuso. El 95% de los pacientes responden a medidas conservadoras, como evitar los movimientos que la provocan y los ejercicios de estiramiento. En los casos en que el dolor se localiza justo en la inserción del tendón común extensor en el epicóndilo, las infiltraciones son buenas alternativas terapéuticas.

Técnica de infiltración: situaremos al paciente sentado con el codo apoyado y flexionado a 45°, en pronación completa. A continuación palparemos el punto más doloroso del epicóndilo y entraremos con la aguja a 1-2 cm de forma distal al punto marcado, distribuyendo el preparado en forma de abanico para infiltrar de manera adecuada todo el área que rodea el tendón.



Infiltraciones más comunes en Reumatología

• Epitrocleitis (codo de golfista)

Clínicamente, el paciente presenta dolor periepicondíleo interno o medial, que empeora con los movimientos de flexión radial o cubital del carpo y flexión de los dedos.

Al igual que la epicondilitis, se trata de una lesión por sobreuso. Esta dolencia es frecuente en pacientes que utilizan martillos, cargan peso o realizan movimientos muy repetitivos, como manejar el ratón del ordenador.

Hay que tener en cuenta como diagnóstico diferencial la neuropatía del nervio cubital a nivel del codo, puesto que en algunos casos se manifiesta como dolor localizado en el codo medial, sin irradiación hacia antebrazo y mano.

Técnica de infiltración: el paciente colocará el brazo en abducción y la mano en supinación. Al igual que en la epicondilitis, marcaremos el punto más doloroso e insertaremos la aguja, distribuyendo lenta y progresivamente el contenido en forma de abanico para poder infiltrar toda la inserción tenoperióstica.



Material utilizado: por tratarse de una estructura muy superficial, en ambos casos se recomienda infiltrar con betametasona para evitar la atrofia subcutánea, como se ha comentado al inicio del capítulo, que aparece al inyectar triamcinolona en la grasa. Utilizaremos una dilución de 1 ml de triamcinolona *depot* o de betametasona más 1 ml de mepivacaína, usando la aguja de 23G (azul).

“Cuando existe un correcto diagnóstico en patología musculoesquelética y una correcta indicación de infiltración, esta siempre es útil.”

La única causa de que no sea efectivo es que probablemente no hayamos conseguido llegar donde pretendíamos, por lo que siempre podremos considerar una segunda infiltración. Solo desestimaremos este tratamiento si no mejora tras la segunda. En estos casos están especialmente indicadas las infiltraciones o bloqueos anestésicos ecoguiados.

BIBLIOGRAFÍA

- Edo Llobet M, Marzal Herce E, Viladot Pericé R. Técnicas de infiltración. 1.ª ed. Barcelona: Ars Médica; 2008.
- Gil Vicent JM, Colell Mitjans F. Técnicas de infiltración articular y de tejidos blandos en aparato locomotor. 1.ª ed. Barcelona; 2008.
- Raúl Lépori L. Atlas de infiltraciones, extremidad superior. 1.ª ed. Buenos Aires: Letbar Asociados; 2009.
- Persson Krogh T, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of Lateral Epicondylitis With Platelet-Rich Plasma, Glucocorticoid, or Saline. *Am J Sports Med.* 2013;41(3):625-34.
- Wagner B, Howe A, Dexter W, Hatzenbuehler J, Holt C, Haskins A et al. Tolerability and Efficacy of 3 Approaches to Intra-articular Corticosteroid Injections of the Knee for Osteoarthritis. *OJSM.* 2015;3(8):1-5.



Terapias biológicas

E. Torres Guerrero. Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud "Montequinto". Sevilla

F. Gallo Puelles. Servicio de Reumatología/Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia

R. Menor Almagro. Servicio de Reumatología. H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

Desde finales de la década de los noventa del pasado siglo, se introduce en el arsenal terapéutico reumatológico la terapia biológica, fruto de avances tecnológicos y de investigación de los mecanismos inmunopatológicos que forman parte de la fisiopatología de distintas enfermedades inflamatorias autoinmunitarias.

Inicialmente se dirigió a pacientes con presentación crónica de la enfermedad. Al observar mejoría clínicamente significativa a pesar del daño tisular avanzado y sistémico, se reconsideró el objetivo, realizándose estudios en pacientes con formas tempranas de la enfermedad, consiguiendo resultados terapéuticos muy importantes, e inclusive, remisión clínica en algunos casos.

Los compuestos biológicos, producidos de células vivas utilizando la tecnología de ADN recombinante y otros procesos más complejos, están dirigidos contra líneas celulares, un mediador inflamatorio o un receptor de superficie.

La nomenclatura de cada compuesto nos indica su composición:

Sufijo **MAB (monoclonal antibody)**: Todos los anticuerpos monoclonales terminan en este sufijo.

La sílaba anterior al sufijo nos indica el **origen**:

- **MO MAB**: anticuerpo monoclonal totalmente murino.
- **XI MAB**: anticuerpo monoclonal con componente mayormente murino (quimérico).
- **ZU MAB**: anticuerpo monoclonal con componente mayormente humano (humanizado).
- **MU (-U) MAB**: anticuerpo monoclonal totalmente humano.

Terapias biológicas

La tercera sílaba varía según el tipo de diana:

- **TU (MO, XI, ZU, MU) MAB:** tumores
- **LI (MO, XI, ZU, MU) MAB:** sistema inmune (linfocito).
- **KIN:** interleuquinas.

Sufijo **CEPT (receptor molecules):** proteína de fusión: al Fc carente de fragmentos AB de la IgG1 se le fusiona la proteína que nos interesa. Si lo precede la letra R significa que está fusionada a un receptor.

Sufijo **KINRA (interleukin receptor antagonist):** si esta precedido de AN: antagonista de receptor de IL-1.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Se definen por anticuerpos que reconocen específicamente una parte del antígeno (un epítipo concreto) y que es producido por un clon de linfocitos B.

Debido a la especificidad de unión que posee con el antígeno, son empleados en el tratamiento de distintas enfermedades. Las dianas terapéuticas más conocidas son: virus, células tumorales, citoquinas, factores de crecimiento u otros anticuerpos.

A continuación revisaremos los anticuerpos monoclonales terapéuticos más usados en reumatología:

- **Infliximab**

Anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Se ha observado que en los procesos inflamatorios de origen autoinmune hay una sobreproducción de TNF α , provocando una proliferación en los vasos sanguíneos y músculo liso y células endoteliales, promoviendo un estado procoagulante, aumentando la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias.

Efectos similares se observan en la sinovial de las articulaciones. Además, se hallan involucrados en la fiebre, supresión del apetito, aumento de la resistencia insulínica, activación de mediadores celulares (como las IL-1-6) y estimulación de la secreción de corticotropina.

Está indicado en: artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondiloartropatías y otras enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis cutánea extensa, eritema nodoso refractario, sarcoidosis...).

Diversos ensayos clínicos en AR demostraron la eficacia rápida y sustancial de los síntomas y signos a los pocos días de administración de infliximab en monoterapia. Para combatir la producción de anticuerpos humanos quiméricos se asoció metotrexato, alcanzando una respuesta mayor al tratamiento respecto a monoterapia.

En la AR temprana, esta combinación ha logrado ralentizar la progresión del daño radiológico, disminuir el engrosamiento sinovial y la vascularización medido por ecografía.

La forma de administración es de 3 mg/kg iv (artritis reumatoide) y 5 mg/kg (artritis psoriásica y espondiloartritis) en las semanas 0, 2 y 6 desde su inicio. La dosis posterior de mantenimiento es cada ocho semanas.

Entre las reacciones adversas encontramos cefalea o reacciones locales acompañadas de síntomas inespecíficos (fiebre, malestar general), así como reacciones de hipersensibilidad.

Las complicaciones más frecuentes son: infecciones (bacterianas, TBC, aspergilosis, histoplasmosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*, CMV), neoplasias (linfoma), desarrollo de anticuerpos contra infliximab, aparición/exacerbación de síndromes neurológicos desmielinizantes (muy poco frecuentes).

Se encuentra contraindicado en insuficiencia cardiaca NYHA III/IV.

Es categoría C de riesgo para el embarazo. Se desconoce la eficacia y seguridad en niños y lactantes.

Presentación:

- Vial 100 mg (Remicade®). Producto original.
- Vial polvo 100 mg (Remsima®). Producto biosimilar.

Terapias biológicas

• Adalimumab

Anticuerpo monoclonal humano recombinante con doble efecto: anti-TNF α e inductor de apoptosis.

Está indicado en pacientes con artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondiloartropatías y otras enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis cutánea extensa, eritema nodoso refractario, sarcoidosis...).

Se administra por vía subcutánea, a dosis de 40 mg cada dos semanas (semanal si no hay respuesta a dosis estándar), siendo de absorción lenta.

Los efectos secundarios más habituales son reacciones locales en el lugar de la inyección, infecciones de foco respiratorio/urinario, herpes, diarrea. Menos frecuentemente se puede observar arritmias, TBC, sepsis, citopenia. Muy raros: tumores, esclerosis múltiple, LES.

Está contraindicado en TBC activa, insuficiencia cardiaca NYHA III/IV, infecciones graves, alergia al compuesto o excipientes.

Es categoría B de riesgo para el embarazo. Se desconoce la eficacia y seguridad en niños y lactantes.

Presentación:

- Jeringa precargada 40 mg (Humira®)
- Vial 40 mg/0,8 ml (Humira Pediátrico®)

• Golimumab

Anticuerpo monoclonal de las formas soluble y transmembranosa del TNF α .

Indicado en AR moderada/grave con escasa respuesta a FAMEs, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante activa grave, con respuesta inadecuada a terapia convencional.

Su administración es subcutánea, a dosis de 50 mg/mes. En pacientes obesos con escasa respuesta tras cuatro meses, se puede aumentar la dosis a 100 mg/mes.

Con frecuencia se observan cuadros catarrales, infecciones víricas, anemia, cefalea, depresión, elevación de enzimas hepáticas, reacciones locales.

Contraindicado en TBC activa, insuficiencia cardiaca NYHA III/IV, infecciones graves, alergia al compuesto o excipientes, mareos.

Respecto al embarazo, atraviesa la barrera placentaria. Categoría B de la FDA. Genotóxico: evitar embarazo hasta seis meses tras finalizar tratamiento. No recomendado en lactancia.

Presentación:

- Jeringa precargada 100 mg/1 ml o 50 mg/0,5 ml (Simponi®).

• **Certolizumab pegol**

Fragmento recombinante de anticuerpo humanizado, *Fab*, dirigido contra TNF α . Conjugado con PEG para alargar vida media. No causa apoptosis. Efecto dosis-dependiente.

Indicaciones y contraindicaciones similares a golimumab.

Administración subcutánea, en dosis de 400 mg, en semanas 0-2-4. Mantenimiento: 200 mg cada dos semanas.

Las infecciones víricas, bacterianas, reacciones locales, pirexia, leucopenia, HTA, migraña, alteración de enzimas hepáticas y exantema son efectos secundarios frecuentes.

Se recomienda anticoncepción hasta cinco meses después de interrumpir el tratamiento. No se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas, aunque en estudios de reproducción animal no se han observado efectos mutágenos. En este sentido, es quizá el fármaco biológico más seguro tanto en la concepción como en la gestación, junto a etanercept.

Presentación:

- Jeringa precargada 200 mg/1 ml (Cimzia®).

• **Rituximab**

Anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el antígeno de membrana CD20.

Indicado en AR grave, en pacientes con inadecuada respuesta/intolerancia a FAMEs o anti-TNF α . También en otros casos: nefropatía lúpica, síndrome de

Terapias biológicas

Sjögren refractario, vasculitis sistémicas, dermatomiositis y neoplasias hematológicas (LNH, LLC).

Se administra por perfusión intravenosa, a dosis de 1.000 mg, previa administración de 100 mg de metilprednisolona 30 min antes, repitiendo dosis a las dos semanas (dos dosis constituyen un ciclo); si precisa tras reevaluación, se puede volver a administrar nuevamente a los seis-doce meses (nuevo ciclo).

Efectos secundarios frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, hipercolesterolemia, infecciones del tracto respiratorio o urinario, infecciones víricas, migraña, parestesias.

Su infusión es más larga y suele ser más alérgica que el resto de biológicos.

Contraindicaciones similares a golimumab.

Categoría D de la FDA (insuficiencia renal e hipoplasia pulmonar fetal). Anti-concepción hasta seis meses tras finalizar tratamiento.

Especialmente interesante en casos de TBC latente, enfermedad desmielinizante o antecedente personal de neoplasia o linfoma.

Presentación:

- Vial 100 mg/10 ml ó 500 mg/50 ml (Mabthera®)

• **Tocilizumab**

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, dirigido contra el receptor de la IL-6. Vida media larga.

Indicado en el tratamiento de AR grave, activa y progresiva, intolerantes o sin respuesta con anti-TNF α , asociados o no a FAMEs. Artritis idiopática juvenil sistémica (especialmente en enfermedad de Still) activa sin respuesta a terapia previa y otras (fiebre mediterránea familiar).

De administración subcutánea (162 mg/semanal) o intravenosa (8 mg/kg/cuatro semanas).

Efectos secundarios frecuentes: hipercolesterolemia, infecciones del tracto respiratorio, celulitis, infecciones víricas, HTA, pancitopenia, hipertransaminasemia.

No administrar si existe infección grave o alergia al compuesto.

Se recomienda anticoncepción hasta tres meses tras retirada de tratamiento. No hay estudios de genotoxicidad humana, pero se ha descrito toxicidad embrionaria en animales.

Interactúa con CYP450. Disminuye el efecto de atorvastatina, antagonistas de canales de calcio, warfarina, fenitoína, ciclosporina y BZD.

Ha sido demostrada en estudios, y constituye una ventaja, ser el *único fármaco biológico que ha demostrado igual eficacia en monoterapia que combinado* (junto metotrexato).

Presentación:

- Jeringa precargada 162 mg/0,9 ml o vial 20 mg/ml (Roactemra®).

• **Belimumab**

Anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 de unión específica a la forma soluble de la proteína estimuladora del linfocito B, inhibiendo su supervivencia y diferenciación. Se utiliza como tratamiento adyuvante en pacientes con LES con alto grado de actividad o refractario a tratamiento previo. Otras indicaciones como síndrome de Sjögren primario, vasculitis o dermatomiositis.

Se administra por perfusión intravenosa a dosis de 10 mg/kg los días 0-14-28. Posteriormente, en intervalos de cuatro semanas.

Frecuentemente se observan diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal, migraña, reacciones de hipersensibilidad.

Categoría C de la FDA. Anticoncepción hasta cuatro meses tras finalizar el tratamiento.

Presentación:

- Vial polvo concentrado perfusión 120 mg y 400 mg (Benlysta®).

• **Ustekinumab**

Anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1, dirigido contra el receptor de la IL-12/IL-23.

Terapias biológicas

Indicado en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave que presenten intolerancia/respuesta subóptima a tratamiento estándar. Artritis psoriásica activa a pesar de tratamiento con FAMEs.

Se administra por vía subcutánea, 45 mg al inicio y al mes; posteriormente, cada 12 semanas. Se puede aumentar la dosis a 90 mg si obesidad.

Aporta gran comodidad en referencia a su posología (trimestral subcutáneo).

Efectos adversos más frecuentes: cefalea, astenia, infecciones del tracto respiratorio, prurito, diarrea, mialgias.

No administrar si alergia al compuesto o infecciones graves.

Categoría B de la FDA. Suspender lactancia hasta 15 semanas tras finalizar tratamiento.

Presentación:

- Jeringa precargada 45 mg/0,5 ml (Stelara®).

• **Secukinumab**

Anticuerpo monoclonal recombinante humano, IgG1/κ, selectivo a la IL-17A.

Se utiliza en pacientes adultos con psoriasis en placa moderada-grave, candidatos a tratamiento sistémico, artritis psoriásica con mala respuesta o intolerancia a tratamiento con FAMEs, espondilitis anquilosante que no ha respondido adecuadamente a tratamiento estándar.

Se administra por vía subcutánea, a dosis de 300 mg en psoriasis y 150 mg en espondilitis anquilosante, semanalmente durante el primer mes. Posteriormente se administra en intervalos de cuatro semanas. Si no hay respuesta hasta las 16 semanas, se aconseja interrumpir el tratamiento.

Evitar administrar en zonas de piel que presenten signos de psoriasis.

Frecuentemente se observan diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal, migraña, víricas, reacciones de hipersensibilidad. Tener precaución en pacientes con infecciones crónicas/recurrentes, enfermedad de Crohn por riesgo de exacerbación.

No se ha evaluado la seguridad en embarazadas, niños. Se desconoce si se excreta en la leche materna. Categoría C de la FDA. Anticoncepción hasta cuatro meses tras finalizar tratamiento.

Presentación:

- Solución inyectable en jeringa o pluma precargada 150 mg (ConSENTYX®).

PROTEÍNAS DE FUSIÓN

- **Etanercept**

Proteína de fusión recombinante contra factor de necrosis tumoral α .

Indicado en el tratamiento de AR moderada-grave, activa y progresiva, intolerantes o sin respuesta a tratamiento previo, asociados o no a FAMEs, indicaciones similares a otros anti-TNF.

De administración subcutánea, a dosis de 25 mg dos veces/semana o 50 mg/semanal.

Entre sus efectos secundarios se encuentran infecciones del tracto respiratorio, urinario, infecciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, aparición de autoanticuerpos.

No administrar si presenta alergia al compuesto, sepsis o infecciones activas.

Categoría B de la FDA. Anticoncepción hasta tres semanas tras finalizar tratamiento. De los más seguros en concepción y gestación, junto a certolizumab.

Fármaco bastante seguro al respecto de infecciones y gestación; experiencia también en Pediatría.

Presentación:

- Jeringa precargada 25 mg/0,5 ml o 50 mg/1 ml. Pluma precargada 50 mg/1 ml.
- Vial 25 mg más jeringa disolvente 1 ml (Enbrel®).
- Vial 10 mg más jeringa disolvente 1 ml (Enbrel Pediátrico®).

Terapias biológicas

• Abatacept

Proteína de fusión moduladora de la activación de células T.

Indicado en el tratamiento de AR grave, activa y progresiva, intolerantes o sin respuesta, con al menos un anti-TNF α , asociados o no a FAMES. No asociar a anti-TNF α .

Se administra por perfusión intravenosa, a dosis variables según peso: <60 kg: 500 mg, 60-100 kg: 750 mg, >100 kg: 1.000 mg; repetir el ciclo a las dos y cuatro semanas. Posteriormente, una administración mensual.

También existe una presentación subcutánea de 125 mg/sc/semanal.

Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran: cefalea, náuseas, infecciones de tracto respiratorio o urinario, infecciones víricas, reacciones de hipersensibilidad. Menos frecuentes: cáncer de piel, citopenia, psoriasis.

No administrar si alergia al compuesto o infecciones graves.

Categoría C de la FDA. Anticoncepción hasta 14 semanas tras finalizar tratamiento.

Ventaja especial en pacientes con patología TBC, neumopatía intersticial o enfermedad desmielinizante.

Presentación:

- Jeringa precargada 125 mg/1 ml o vial polvo 250 mg más jeringa solución perfusión (Orencia®).

INHIBIDOR DE INTERLEUQUINA 1

• Anakinra

Polipéptido recombinante antagonista del receptor de IL-1. De acción lenta y semivida aproximadamente de seis horas.

Indicado en AR grave, en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES.

Otras indicaciones: artropatías microcristalinas refractarias (gota y condrocalcinosis), enfermedad de Still, síndromes autoinflamatorios (síndrome de Traps, fiebre mediterránea familiar...).

De administración subcutánea, 100 mg/24 horas, a la misma hora.

Efectos secundarios más frecuentes: reacción local, cefalea, neutropenia, infecciones graves.

Contraindicado si alergia al compuesto o proteínas derivadas de *Escherichia coli* o insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min).

Categoría C de la FDA. Anticoncepción hasta 14 semanas tras finalizar tratamiento.

Presentación:

- Jeringa precargada 100 mg/0,67 ml (Kineret®).

• **Canakinumab**

Otro fármaco inhibidor del receptor IL-1.

Indicado en tratamiento síndromes autoinflamatorios (CAPS, síndrome de Muckle-Wells...), artritis idiopática juvenil y otras patologías como gota y pseudogota refractarias.

Dosis niños dos-cuatro años: 4 mg/kg si peso >7,5 kg; 2 mg/kg si >15 kg.

150 mg en adultos o con peso >40 kg. Cada ocho semanas (excepto artropatía gotosa refractaria, cada 12 semanas).

OTROS FARMACOS BIOLÓGICOS

• **Denosumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 dirigido contra el ligando del receptor activador nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) producido en una línea celular de mamíferos mediante tecnología del ADN recombinante.

Indicaciones: tratamiento de la osteoporosis con elevado riesgo de fracturas y en pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y elevado riesgo de fracturas.

Dosis: 60 mg subcutáneo semestral, siempre junto a calcio más vitamina D.

Terapias biológicas

Estudios hasta diez años de seguridad, aunque se suele emplear hasta cinco-seis años de tratamiento.

Se debe realizar analítica posdosis o previa a siguiente dosis semestral para vigilancia de calcemia, perfil hepático, etc.

Único fármaco indicado para la osteoporosis que se puede utilizar en insuficiencia renal.

Efectos secundarios: es seguro en pacientes polimedicados y anticoagulados.

Se debe vigilar riesgo de osteonecrosis mandibular, como ocurre con los bifosfonatos, recomendando visita al odontólogo previo a inicio de fármaco, por si precisa alguna extracción dentaria.

Hay casos descritos de ciática y fracturas atípicas de fémur, por lo que se debe vigilar y realizar radiología si aparece dolor intenso a nivel de cadera, ingle o muslo.

Contraindicado si hipocalcemia o sensibilidad al fármaco.

Presentación:

- Prolia® 60 mg, viales precargados subcutáneo. Cada seis meses.

Es importante mencionar que existe un mayor riesgo de padecer linfomas, infecciones, enfermedades cardiovasculares en los pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes (en especial con AR) respecto a la población general. Por ello, antes de iniciar tratamiento biológico se debe descartar cualquier tipo de infección activa (incluyendo TBC y hepatitis víricas), así como neoplasias o insuficiencia cardiaca. Asimismo, se debe plantear y revisar su vacunación y planificar el embarazo.

Antes de iniciar un tratamiento biológico, los pacientes deben ser sometidos a un estudio completo que incluye radiología de tórax, analítica completa con serología VHB, VHC y VIH, y se debe realizar despistaje exhaustivo de TBC mediante prueba de Mantoux con *booster* (repetir de nuevo a los siete-diez días, en caso de ser negativo en 48 horas).

Tras iniciar la terapia biológica, se establece una colaboración conjunta entre paciente-médico de familia-reumatólogo, dirigida a realizar un seguimiento estrecho del paciente, vigilando los síntomas de alarma como posible indicio de problemas de seguridad. Es conveniente realizar una analítica con hemograma,

bioquímica y perfil lipídico mensual durante los tres primeros meses tras iniciar el tratamiento, espaciándolos posteriormente en función de la evolución clínica, respuesta y tolerancia.

Todo tratamiento biológico debe ser suspendido temporalmente en caso de infección o cirugía mayor en periodo perioperatorio, cuyo tiempo será variable en función de la vida media del fármaco. Se debe consultar siempre con su reumatólogo.

Debemos estar alerta ante la aparición de procesos neoplásicos, desmielinizantes, neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos que ponen en riesgo la vida del paciente y conllevan a la suspensión definitiva, replanteamiento o sustitución de la terapia iniciada.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S314-23.
- Brekke, O. and Sandlie, I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Jan;2(1):52-62.
- Robinson DM, Keating GM. Infliximab: in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2005;65(9):1283-91; discussion 1292-4.
- González-Flores D, Rodríguez AB, Pariente JA. TNF α -induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation. *Mol Cell Biochem.* 2014 May;390(1-2):281-7.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1451-9.
- Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. Tumor necrosis factor- α antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013 Oct 31;9(5):765-79.
- Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47.
- Wood AM. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 Feb 1;58(3):215-29; quiz 230-2.
- Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):736-42.
- Ma Y, Lin BR, Lin B, Hou S, Qian WZ, Li J et al. Pharmacokinetics of CTLA4Ig fusion protein in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Mar;30(3):364-71.

Rotación del residente
de Medicina Familiar
y Comunitaria por
Reumatología

