

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/39702962>

Manual de reumatología clínica

Article

Source: OAI

CITATIONS

5

READS

7,516

1 author:



Antonio Naranjo

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

180 PUBLICATIONS 2,990 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Impact of a Fracture Liaison Service in long-term adherence to treatment and economics [View project](#)



Systemic, Autoinflammatory, Autoimmune and Immunodeficiency syndromes [View project](#)

Historia clínica

Anamnesis

En Reumatología se realiza la historia clínica de forma muy similar a otras especialidades médicas. La mayor parte de los pacientes acuden a consulta por dolor articular y algunos por sospecha de conectivopatía o alteración de las pruebas de laboratorio. Por tanto, el síntoma guía será el dolor.

Forma de comienzo y evolución

El interrogatorio debe valorar en primer lugar la forma de aparición del cuadro, siendo muy importante conocer si las molestias son de comienzo reciente. Las quejas insidiosas y de larga evolución son características de la artrosis y la fibromialgia, pero también pueden observarse en la artritis y la tendinitis crónica. En cambio, el dolor de comienzo agudo es más común en la artritis gotosa, la artritis séptica y las roturas tendinosas por traumatismo.

La evolución crónica es propia de la artrosis, la fibromialgia, la artritis reumatoide y las espondiloartropatías. En cambio, el curso por brotes muy recortados es sugestivo de artritis por microcristales.

Localización del dolor

La localización del dolor habitualmente no presenta dificultades. No obstante, debemos pensar en dolor irradiado a otra región diferente de la lesionada, como radiculopatías, lesiones de cadera (el dolor es referido al muslo), lesiones de hombro (el dolor es referido como cervicobraquialgia) y de sacroilíaca (el dolor puede simular una ciática o una bursitis trocantérea).

Ritmo del dolor (Tabla 2.1).- Características del dolor en Reumatología

	Dolor mecánico	Dolor inflamatorio	Dolor "infeccioso-neoplásico"	Dolor psicógeno
Reposo	alivio completo	empeora con reposo prolongado	dolor intenso despierta al paciente	alivio parcial
Cambios de postura	dolorosos	dolorosos	dolor variable	dolor
Rigidez tras el reposo	escasa	prolongada	no	variable
Ejercicio	empeora	alivia	variable	variable
Antiinflamatorios	alivio	alivio importante	alivio discreto	alivio parcial
Ejemplos	artrosis lumbalgia idiopática	artritis reumatoide espondilitis anquilosante	neoplasia maligna artritis séptica	reumatismo psicógeno

El dolor de ritmo mecánico es típico de la artrosis y la tendinitis. Esto significa que las molestias alivian completamente con el reposo, apareciendo fundamentalmente con el movimiento, con los cambios de postura y a medida que avanza el día. En cambio, el dolor de ritmo inflamatorio aparece con el reposo prolongado, aliviando con el paso del día. Provocan dolor inflamatorio las artritis, siendo característico que los pacientes subrayen la intensidad de las molestias al levantarse por las mañanas, habitualmente acompañado de rigidez e incapacidad funcional.

Cuando el dolor no se puede definir como mecánico o inflamatorio, nos encontramos ante dos situaciones: a) dolor insoportable, que despierta al paciente por las noches y no alivia con el reposo; en este caso se debe estudiar al paciente con urgencia, porque puede corresponder a infección ósea o articular, neoplasia o compresión radicular severa. b) dolor quemante acompañado de parestesias o calambres o de localización imprecisa; debe orientarnos a dolor referido debido a radiculopatía o neuritis.

Tumefacción

La tumefacción articular suele ser sugestiva de artritis, aunque los pacientes con artrosis o fibromialgia pueden también referirla. En la artritis, la tumefacción es blanda, fluctuante y se acompaña de dolor, mientras que en la artrosis es de consistencia dura poco o nada dolorosa y de curso crónico. Los pacientes con fibromialgia refieren a menudo sensación subjetiva de tumefacción, no objetivada por el médico, que se localiza de forma difusa en manos, pies, antebrazos, piernas y columna.

Incapacidad funcional

La incapacidad funcional nos puede dar una idea de la repercusión de la enfermedad en las actividades del paciente. Los individuos con artritis o lesión estructural (por ejemplo fractura y osteonecrosis) sufren a menudo incapacidad para las actividades de la vida diaria como vestirse, asearse o bajar escaleras. Si la incapacidad mejora notablemente a lo largo del día, va a favor de artropatía inflamatoria. En la artrosis, la incapacidad suele ser leve y especialmente con los cambios posturales, salvo en casos muy evolucionados con afectación de la cadera o la rodilla. En la fibromialgia, si bien los pacientes pueden referirla como importante, la incapacidad es leve.

Respuesta a tratamientos previos

Este es un apartado al que los médicos no damos a menudo la importancia que se merece, que también puede ayudar a orientar el diagnóstico.

Por ejemplo, si el dolor no alivia con analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos y mejora con ansiolíticos y cuando el paciente está relajado o va de vacaciones, podría sugerir reumatismo psicógeno.

La artrosis mejora en diferente grado con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, mientras que la fibromialgia responde mal a casi todos los tratamientos.

El dolor debido a metástasis óseas puede no mejorar con ningún analgésico habitual, precisando mórficos.

En las artritis, sin embargo, son claramente eficaces los antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides, de modo que el paciente refiere un empeoramiento

cuando olvida la medicación o ésta se suspende. En el caso del dolor en cinturas de la polimialgia reumática, la mejoría con dosis bajas de glucocorticoides es espectacular. En caso de dolor en el hombro con episodios previos que han cedido con infiltración local, debemos sospechar tendinitis o bursitis.

Anamnesis general

Debemos investigar la existencia de síntomas como fiebre, pérdida de peso, clínica cardiorrespiratoria, digestiva o urinaria, lesiones dérmicas y mucosas y síntomas oculares. La anamnesis general permite encontrar síntomas que el paciente no suele relatar de forma espontánea y que pueden ser de gran ayuda, como cefalea, astenia, insomnio y depresión, la mayoría de los cuales están presentes en la fibromialgia. La presencia de cuadro constitucional o fiebre orienta a enfermedad de importancia, por lo que debe estudiarse al paciente con urgencia. Las lesiones en piel y mucosas, así como las oculares van a tener gran importancia para detectar entidades como la artritis psoriásica, la enfermedad de Behçet (las úlceras orales son imprescindibles para el diagnóstico) y las conectivopatías (eritema malar, fotosensibilidad, alopecia, fenómeno de Raynaud, síndrome de ojo seco...).

Situación laboral

Debe interrogarse al paciente sobre su trabajo habitual y si éste conlleva esfuerzos repetidos, que puedan estar relacionados con dolor. Es importante conocer si existe incapacidad laboral transitoria; unas veces está motivada por la gravedad del reumatismo, pero en otras existe una desproporción entre los hallazgos clínicos y el grado de incapacidad que refiere el paciente. En este último caso el médico debe permanecer alerta (es el conocido como paciente *rentista*), sospechando insatisfacción laboral o simplemente deseo de no volver al trabajo. Son pacientes que magnifican la sintomatología y en los que la exploración y las pruebas complementarias son normales ó muestran alteraciones mínimas.

Exploración física

Para diagnosticar a un paciente con reumatismo es necesario realizar una historia clínica completa, comenzando con la anamnesis y siguiendo con la exploración.

En la exploración general, prestaremos atención a la piel y el cuero cabelludo, buscando nódulos, signos de esclerodermia o psoriasis. En las mucosas ocular y bucal analizaremos posibles lesiones y la ausencia de lágrimas y saliva, característicos del síndrome seco. Posteriormente, seguiremos la exploración general habitual de cabeza y cuello, tórax, abdomen y miembros.

Aparato locomotor

En la primera toma de contacto con el paciente merece la pena observar la marcha y su normalidad.

En cada articulación se sigue siempre el mismo orden. En primer lugar, observaremos la postura, así como la presencia de cambios cutáneos, tumefacción y deformidades.

Mediante la palpación detectaremos la sensación de calor local y la presencia de puntos dolorosos, que pueden observarse en la fibromialgia, en la tendinitis y en la bursitis.

El derrame articular se puede detectar mediante el signo de la oleada; consiste en experimentar la presión de la zona tumefacta muy blanda, que se vuelve a rellenar al dejar de ejercer presión.

La movilización de cada articulación puede ser activa, pasiva y contra resistencia. La movilización activa es la que realiza voluntariamente el paciente y nos informa del estado articular, tendinoso, muscular y neurológico. La movilización pasiva consiste en llevar la articulación en todo su recorrido, observando si existe limitación o dolor en alguno de los planos de movimiento. Podemos ayudarnos de un instrumento sencillo llamado goniómetro para medir en grados el arco articular. La movilización contra resistencia informa acerca del tejido músculotendinoso. Por ejemplo, para explorar en el hombro la

porción larga del bíceps, se emplea la flexión del codo contra resistencia.

Con la información obtenida con la movilización activa, pasiva y contra resistencia, obtendremos los patrones de movilidad capsular y no capsular.

El *patrón capsular* es la limitación y dolor en todos los planos de movilidad y habitualmente es indicativo de sinovitis o capsulitis.

El *patrón no capsular* es la limitación y dolor en uno o más planos de movimiento y habitualmente se acompaña de maniobras contra resistencia dolorosas, e informa de patología músculotendinosa o bursas sinoviales.

La columna vertebral se explora observando inicialmente la altura de los hombros, que puede estar alterada en la escoliosis, observando las curvas fisiológicas, cifosis dorsal y lordosis lumbar, los pliegues y la altura de las crestas iliacas. Con la palpación, buscaremos la presencia de contractura muscular paravertebral.

Columna cervical

La inspección de la columna cervical permite observar la posición de cabeza y cuello, objetivando la lordosis fisiológica. La palpación va dirigida a la búsqueda de puntos que desencadenan dolor en apófisis espinosas y en partes blandas.

La región cervical es la más móvil de toda la columna vertebral, realizando movimientos de flexión, extensión, rotaciones y flexiones laterales. Con la flexión normal el mentón choca con la región esternal. En la extensión, la punta de la nariz apunta en vertical hacia el techo. La amplitud de las rotaciones es de 90 grados y la de las flexiones laterales de unos 45 grados. Si alguno de estos movimientos está limitado, se realiza la movilización pasiva.

Un patrón capsular en la columna cervical es la limitación en todos los planos, aunque generalmente se afecta menos la flexión, e indica afectación articular (artritis o artrosis). Cuando hay limitación en algunos planos, estamos ante un patrón no capsular; su presencia indica lesión músculo tendinosa o discal y las maniobras contra resistencia

pueden ser dolorosas.

Cuando existe cervicobraquialgia, es necesario examinar los reflejos y la fuerza muscular de los miembros superiores y realizar exploraciones especiales; en la maniobra de Valsalva se invita al paciente a realizar una inspiración forzada para aumentar la presión intratecal. Otras maniobras son la compresión de la cabeza (*Spurling*) y el estiramiento del plexo braquial (*Lasègue*). Si aparece dolor irradiado con cualquiera de ellas, orienta a causa radicular.

Columna dorsal

Para explorar la columna dorsal, en la posición de sentado realizamos palpación de apófisis espinosas y región paravertebral buscando puntos dolorosos.

La columna dorsal realiza fundamentalmente movimientos de rotación, que se exploran mediante la movilidad activa, la movilidad pasiva y la movilidad contra resistencia. En el patrón capsular encontramos limitación de las rotaciones de forma simétrica.

Columna lumbar

Los movimientos básicos de la columna lumbar son los de flexión, extensión y flexiones laterales. Normalmente se explora la movilización activa. La extensión lumbar normal es de unos 30 grados, pero comporta una extensión de la cadera. Las flexiones laterales son normalmente de 45 grados. La limitación no dolorosa en personas de edad, carece de importancia. En la flexión anterior, la lordosis fisiológica se transforma normalmente en cifosis, lo cual no ocurre en casos de limitación de la movilidad por patología.

La flexión anterior de la columna lumbar se cuantifica mediante la prueba de Schöber modificada; se palpan las crestas ilíacas y posteriormente se marcan 10 cm hacia arriba y 5 cm hacia abajo, invitando al paciente a que intente tocar el suelo con los dedos, evitando flexionar las rodillas; se mide nuevamente la distancia entre los extremos, debiendo alcanzar al menos 19 centímetros. Mientras se realiza la flexión anterior el paciente puede presentar dolor en la mitad del recorrido, es decir “signo del arco doloroso”. El signo del arco doloroso en la columna lumbar es sugestivo de lesión discal.

Si existe sospecha de radiculopatía, deben explorarse los signos radiculares, como las maniobras de Lasègue y Bragard, que intentan reproducir el dolor irradiado en la región lumbar y glútea. Las raíces que se afectan con mayor frecuencia son la L5 y la S1, por lo cual se debe explorar la fuerza muscular, la sensibilidad y los reflejos correspondientes: para S1, la fuerza de flexión plantar y el reflejo aquileo; y para L5, la fuerza de dorsiflexión del primer dedo del pie. Cuando se afecta la raíz L4, está comprometida la flexión dorsal del pie y el paciente tiene dificultad para andar de talones. Otra característica de la raíz L4 es la presencia de Lasègue invertido, es decir, dolor con la extensión de la cadera con el paciente en decúbito prono y rodilla flexionada.

Si en la exploración anterior se observa diferente altura de las crestas ilíacas, debe realizarse la medición de miembros inferiores. Los puntos de referencia son la espina ilíaca anterosuperior y el maléolo interno de cada miembro.



TEST DE SCHOBER

Sacroilíacas

Las articulaciones sacroilíacas se exploran mediante la presión directa y la presión del sacro o maniobra de cizalla, y mediante maniobras indirectas. Las maniobras indirectas más usuales son las de apertura y cierre y la maniobra de FABERE o maniobra del cuatro (flexión, abducción y rotación externa de la cadera mientras se presiona por un lado la pala ilíaca y por otro la rodilla); el cuatro invertido explora la sacroilíaca derecha, mientras que si forma un cuatro se explora la sacroilíaca izquierda. Se consideran positivas sólo si

desencadenan dolor en la sacroilíaca.

Témporomandibular

La articulación témporomandibular se explora mediante la palpación local de la articulación mientras se realiza la apertura y el cierre de la boca.

Costovertebrales

Las articulaciones costovertebrales se exploran mediante la palpación local y por compresión costal en decúbito lateral.

Hombro

La cintura escapular consta de 3 articulaciones, esternoclavicular, acromioclavicular y glenohumeral. En la estabilidad y funcionalidad de la glenohumeral, juega un papel importante el manguito de los rotadores, compuesto por los tendones del supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular, que se insertan en la escápula y en la tuberosidad mayor del húmero. Una gran bursa sinovial permite el movimiento suave del manguito con la cara inferior del acromion.

La inspección del hombro permite detectar asimetrías o tumefacción articular. La palpación de puntos dolorosos debe realizarse sobre la articulación acromioclavicular, en la zona acromial externa, cerca de la bolsa sinovial y en la porción anterior y posterior de la articulación, donde se puede detectar derrame o hipertrofia sinovial. Para realizar una exploración realizar la elevación de hombros y llevarlos a la espalda sin dolor, el conjunto de la articulación glenohumeral y el manguito de los rotadores se encuentra en buen estado.

Si el dolor aparece sólo con la aproximación máxima suele deberse a afectación acromioclavicular.

Si el paciente presenta dolor especialmente con la movilización activa, debe realizarse la maniobra del arco doloroso, o descenso del hombro desde una elevación máxima, resulta positivo cuando aparece dolor puntual alrededor de 90 grados, e indica tendinitis del manguito o bursitis. Las maniobras contra resistencia son dolorosas en la tendinitis. El arco doloroso superior aparece con la abducción máxima e indica afectación acromioclavicular o esternoclavicular.

Con la movilización pasiva se realizan movimientos de separación, rotación interna y rotación externa. Un patrón capsular es la limitación en todos los planos, afectando más a la separación y a la rotación externa.

Si existe patrón no capsular, realizaremos maniobras contra resistencia. La separación dolorosa contra resistencia indica tendinitis del supraespinoso. La rotación externa dolorosa contra resistencia indica tendinitis del infraespinoso o del redondo menor. Si además de la rotación externa duele la aproximación contra resistencia, indica lesión del redondo menor. La rotación interna contra resistencia es dolorosa en la tendinitis del subescapular.

El dolor con la supinación de la mano combinada con flexión del codo contra resistencia, indica tendinitis de la porción larga del bíceps, en la cara anterior del hombro. El dolor también puede aparecer a punta de dedo, palpando la corredera bicipital y realizando movimientos pasivos de rotación externa e interna del hombro.

Codo

El codo está formado por las articulaciones húmero cubital y húmero radial, que se encargan de los movimientos de flexoextensión; y por la articulación radiocubital inferior, que junto a la húmero radial, se encargan de la pronosupinación. Existe una bolsa sinovial en la región extensora, la bolsa olecraniana.

En la inspección del codo, debe observarse la presencia de cambios en la piel como psoriasis ó nódulos y la presencia de tumefacción local. A la palpación deben localizarse el olécranon y el epicóndilo; entre ambos suele localizarse el derrame articular, mientras que la tumefacción por bursitis es justo en la cara extensora.

La flexión activa del codo es de unos 145 grados. Se realiza además la extensión y la pronosupinación. La extensión completa pasiva se sitúa en cero grados, pudiendo realizar hiperextensión de hasta 10 grados en personas normales y más de 10 grados en pacientes con hiper movilidad articular.

En el patrón capsular están limitadas tanto la flexoextensión como la pronosupinación, aunque el más precoz es la extensión. De los movimientos contra resistencia habituales en

el codo, la flexión dolorosa puede indicar lesión del bíceps; la extensión dolorosa indica tendinitis del tríceps o bursitis olecraniana. La extensión de la muñeca contra resistencia es dolorosa en la epicondilitis o codo de tenista y la flexión es dolorosa en la epitrocleítis o codo de golfista.



MANIOBRA RESISTIDA PARA EPICONDILITIS

Muñeca y dedos

Al explorar la mano, inicialmente debe analizarse la presencia de cambios en la piel y uñas y la presencia de tumefacción y deformidades. La tumefacción puede estar relacionada con sinovitis, tenosinovitis, o simplemente un ganglión. En la cara palmar se debe buscar tumefacción, que generalmente es debida a tenosinovitis flexora, y observar las eminencias tenar e hipotenar, buscando atrofas por compresión del mediano y cubital, respectivamente.

La palpación incluye la presión de la estiloides cubital para explorar la sinostosis radiocubital distal, y la presión de la articulación trapeciometacarpiana, típica de la artrosis.

Se puede valorar el dolor a la palpación de todas las metacarpofalángicas estrechando con una mano todos los metacarpianos. Con las metacarpofalángicas en flexión, se observan unos espacios entre las articulaciones, los cuales desaparecen o disminuyen en

caso de sinovitis. Por último, se palpan las interfalángicas proximales y distales.

La extensión pasiva de la muñeca es de unos 70 grados y la flexión de 80 grados y cuando ambas están limitadas indica patrón capsular. Los principales movimientos que deben explorarse contra resistencia son la flexión y extensión de la muñeca y la flexión palmar de los dedos; cuando son positivas indican tenosinovitis.

Para explorar la compresión del nervio mediano en el túnel carpiano se utiliza la maniobra de Tinel (percusión de la cara palmar de la muñeca, que desencadena parestesias o disestesias hacia la cara palmar de los dedos pulgar, índice y corazón. También se emplea la maniobra de Phalen, que consiste en mantener las muñecas en flexión palmar máxima durante 1 minuto, considerándose positiva si aparecen parestesias en el territorio del nervio mediano.

La tenosinovitis de De Quervain provoca dolor en la cara radial de la muñeca; a la exploración encontramos dolor a la presión local y además con la maniobra de desviación cubital de la muñeca con la mano cerrada y aposición del pulgar (maniobra de Finkelstein; y con la extensión contra resistencia del primer dedo.

Cadera

El examen de la cadera comienza con la inspección de la postura y la marcha del paciente. Se debe palpar la región inguinal en decúbito supino y la región glútea en decúbito lateral, buscando puntos dolorosos en trocánter (bursitis y tendinitis glútea) y en la región isquiática.

La flexión pasiva de la cadera es de 120 grados y es dolorosa en la artritis, en el absceso glúteo y en la bursitis del psoas. En las rotaciones interna y externa, que normalmente son de 45 grados, hemos de recordar que la dirección del pie del paciente indica la rotación contraria.

El patrón capsular de la cadera supone dolor y limitación en todos los planos, sobre todo en la flexión, separación y rotación interna.

Si el patrón no es capsular, realizaremos maniobras contra resistencia; la flexión es dolorosa en las lesiones del psoas, sartorio y recto anterior. La separación es dolorosa en

la tendinitis glútea y la aproximación en las lesiones de aductores. En decúbito prono, la rotación externa contra resistencia es dolorosa en las lesiones del sartorio. La flexión contra resistencia de la rodilla flexionada unos 30 grados es dolorosa en la lesión de isquiotibiales.

Rodilla

La inspección de la rodilla en decúbito prono permite identificar la tumefacción poplítea debida a quiste de Baker. En la posición supina, la tumefacción suprarrotuliana indica derrame articular, mientras que la tumefacción localizada sobre la superficie de la rótula es debida generalmente a bursitis. Debe palparse siempre la zona de la pata de ganso, en la cara interna de la rodilla.

Los derrames pequeños se pueden detectar mediante compresión por encima de la rótula y la realización del signo de la oleada. Con un gran derrame, observaremos el signo del peloteo rotuliano, al empujar la rótula contra el fémur.

La movilización pasiva de la rodilla explora la flexión (135 grados), la extensión y las rotaciones. La valguización y la varización detectan laxitud ligamentosa. Los signos de los cajones exploran los ligamentos cruzados. La maniobra de Mac Murray se emplea para detectar rotura meniscal posterior; es positiva cuando se oye o palpa un chasquido al extender la rodilla desde una posición de flexión con la rodilla rotada. Si aparece en rotación interna, sugiere afectación del menisco externo y viceversa. La maniobra de Apley se realiza en decúbito prono y también explora los meniscos mediante movimientos de compresión vertical con la rodilla flexionada y rotada.

El patrón capsular de la rodilla implica limitación de predominio a la flexión, mientras que el patrón no capsular indica lesión ligamentosa o meniscal, tendinitis o lesión rotuliana. La extensión dolorosa contra resistencia detecta lesiones de cuádriceps.

Para explorar la articulación femorrotuliana se emplea la maniobra del cepillo rotuliano; consiste en la fricción de la rótula sobre el fémur buscando dolor o crujidos.

Pie

En la inspección del pie deben buscarse deformidades en varo a valgo del talón y de

los dedos, la forma del arco interno y las zonas de apoyo de los dedos y posibles callosidades. Se palpan la fascia plantar y el tendón de aquiles.

La movilidad activa del tobillo es de 20 grados de dorsiflexión y 45 grados de flexión plantar. La inversión y eversión del pie (desviación interna con supinación o externa con pronación del pie), ocurren principalmente en la articulación subastragalina.

Los movimientos contra resistencia de flexión dorsal, indican lesión del tibial anterior o extensores de los dedos y los de flexión plantar lesiones de los músculo sóleo, gemelos, o del tendón de aquiles.

Para valorar la articulación subastragalina se fija el tobillo por un lado y el calcáneo y antepie por otro y se realizan movimientos de varo y valgo de talón.

El mediopie se explora por palpación, con maniobras pasivas de flexión dorsal y plantar y por las rotaciones fijando el talón.

Las articulaciones metatarsofalángicas se exploran conjuntamente presionándolas con la mano entre la primera y la quinta. Si con esta maniobra se produce dolor, se exploran individualmente.

Puntos fibromiálgicos

Los puntos sensibles localizados en partes blandas, también conocidos como puntos gatillo, se exponen en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2.- Localización de los puntos fibromiálgicos.

- 1) Dos puntos en occipucio, en la inserción de los músculos suboccipitales.
- 2) Dos puntos cervicales anterolaterales, en la cara anterior de los espacios C5-C7.
- 3) Dos puntos en la zona media y borde superior de los músculos trapecios.
- 4) Dos puntos en las segundas uniones costocondrales, en la cara anterior del tórax.
- 5) Dos puntos supraespinosos, por encima del borde medial de la espina de la escápula.
- 6) Dos puntos en epicóndilo lateral, dos centímetros en sentido distal al epicóndilo.
- 7) Dos puntos glúteos, en el cuadrante súperoexterno de las nalgas.
- 8) Dos puntos en trocánter mayor (cara posterior).
- 9) Dos puntos en cara interna de rodillas, en la bolsa adiposa proximal a la interlínea de la articulación.

3 Pruebas complementarias

El laboratorio en Reumatología

Introducción

El laboratorio juega un papel importante en el estudio de las enfermedades reumáticas. No obstante, debemos recordar que ninguna prueba de laboratorio es patognomónica de una enfermedad reumática dada, ni puede por si misma sustituir a la historia clínica. El término "pruebas reumáticas" es incorrecto, ya que no existe ninguna prueba que permita confirmar o descartar una enfermedad reumática. En este capítulo se exponen las pruebas de laboratorio útiles para el diagnóstico en Reumatología.

Proteínas de fase aguda

Las proteínas del plasma que experimentan una elevación en respuesta al daño o inflamación de los tejidos reciben el nombre de proteínas o reactantes de fase aguda. Las causas que provocan su elevación son múltiples: infección, enfermedad inflamatoria crónica, necrosis, isquemia, traumatismo o neoplasia. Destacaremos por su utilidad clínica la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva.

La causa de la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) reside en un conjunto de proteínas plasmáticas entre las que destacan el fibrinógeno y las globulinas, dándose valor clínico a la VSG a la primera hora (valores normales 5-20 mm). Dado que la VSG tiende a elevarse con la edad, los resultados deben interpretarse con cautela en el anciano, ya que puede ser normal una VSG de hasta 30 mm ó más. Una VSG elevada carece de especificidad diagnóstica y se encuentra habitualmente en las artropatías inflamatorias. Algunas enfermedades inflamatorias como la espondilitis anquilosante y las miositis pueden cursar con VSG normal o sólo discretamente elevada.

La proteína C reactiva (PCR) fue descrita como tal por su unión al polisacárido C somático del neumococo. La PCR no se modifica por la presencia de otros reactantes de fase aguda o la morfología de los eritrocitos, elevándose antes y un menor período de tiempo que la VSG. En las enfermedades reumáticas, la PCR se encuentra elevada en las poliartritis y en las vasculitis. En

el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica progresiva y el síndrome de Sjögren, los niveles suelen ser normales o poco elevados, pudiendo ayudar a orientar sobre la etiología de un síndrome febril en estos pacientes; cifras muy elevadas de PCR van a favor de infección. En la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante la PCR refleja mejor el grado de actividad de la enfermedad que la VSG.

Factor reumatoide

Fue descrito inicialmente por Waaler en 1940, al observar la aglutinación de hematíes de carnero (cubiertos con anticuerpos IgG de conejo) por el suero de enfermos con artritis reumatoide. Es un anticuerpo IgM dirigido contra los determinantes antigénicos del fragmento Fc de la IgG. Las técnicas para la determinación habitual son las de turbidimetría y nefelometría.

La enfermedad que cursa de forma característica con factor reumatoide en el suero es la artritis reumatoide, siendo más específico de esta patología cuanto más elevado es el título y cuando es positivo por varias técnicas a la vez. En el curso de la artritis reumatoide van a ser seropositivos un 70-80% de los pacientes. No es infrecuente que una artritis reumatoide de comienzo sea seronegativa, detectándose el factor reumatoide después de un tiempo de evolución. Los títulos elevados están relacionados con la presencia de nódulos y de afectación sistémica, así como con un peor pronóstico funcional y radiológico. En la artritis crónica juvenil sólo son seropositivos el 15-35% de los pacientes, al igual que en el lupus eritematoso sistémico. Existen además una serie de enfermedades sistémicas que pueden cursar con factor reumatoide en el suero, generalmente a título bajo (Tabla 3.1), al igual que en personas sanas y ancianos.

Tabla 3.1.- Cuadros clínicos que pueden cursar con factor reumatoide positivo.

Conectivopatías

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis crónica juvenil
- Síndrome de Sjögren
- Esclerosis sistémica progresiva
- Enfermedad mixta del tejido conectivo

Infecciones

- Endocarditis bacteriana subaguda
- Virasis
- Tuberculosis, sífilis e infecciones crónicas

Otros

- Disproteinemias
- Hepatopatías crónicas
- Leucosis linfoide
- Fibrosis pulmonar

Autoanticuerpos

La inmunofluorescencia indirecta es el método más utilizado para la detección de autoanticuerpos, entre ellos, los antinucleares (ANA).

Aunque puede variar entre diferentes laboratorios, se consideran títulos clínicamente significativos de ANA los superiores a 1/80. Los ANA no son específicos de lupus eritematoso sistémico y son positivos en la artritis reumatoide y otras conectivopatías, en la artritis juvenil con iridociclitis, la hepatitis crónica activa, otras enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, virasis y en individuos sanos.

Se utilizan como sustratos cultivos de células epiteliales humanas de líneas tumorales (la más usada es la línea comercializada Hep-2), sobre las que se pueden observar seis patrones de inmunofluorescencia:

a) el patrón homogéneo difuso, provocado por anticuerpos anti ADN, anti desoxirribonucleoproteína y anti histonas. El patrón homogéneo suele asociarse al LES y otras

conectivopatías.

b) el patrón moteado, que suele deberse a anticuerpos frente a ribonucleoproteínas nucleares (anti-RNP y anti-Sm) o citoplasmáticas (anti-SSA/Ro y anti-SSB/La). En general, los anti-RNP y anti-Sm producen un patrón moteado grueso y los anti-Ro/La un patrón más fino. Está presente en el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren, la esclerodermia. El Síndrome de Crest y la cirrosis biliar primaria se asocia a un patrón de fluorescencia moteado fino.

c) el patrón en anillo o periférico, característico del lupus eritematoso sistémico, se relaciona con anticuerpos anti ADN bicatenario.

d) el patrón nucleolar, producido por el reconocimiento de varios antígenos, entre otros DNA-topoisomerasa I (antes llamado scl-70), RNA-polimerasa I, U3-RNP y PM-Scl, todos ellos relacionados con la esclerodermia.

e) patrón centromérico se caracteriza por un patrón moteado fino característico con fluorescencia en las células en mitosis. Suele ser producido por anticuerpos anti centrómero.

f) patrón citoplasmático, producido por anticuerpos antimitocondriales (patrón de gránulos gruesos) y anti ribosomales (patrón granular denso) así como anti-Ro/La y Jo-1.

Ante la presencia de ANA positivos deben realizarse investigaciones subsiguientes para determinar su especificidad (Tabla 3.2) mediante técnicas de ELISA e inmunotransferencia. También, se pueden determinar por contrainmunolectroforesis o por inmunodifusión doble.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pueden estar presentes en la granulomatosis de Wegener, y el patrón citoplasmático es característico de esta vasculitis, también los podemos encontrar en otras vasculitis de pequeño vaso con patrón de fluorescencia perinuclear, como son la poliangeitis microscópica, Síndrome de Church-Strauss y en las glomerulonefritis rápidamente progresivas o vasculitis limitadas al riñón. Estos anticuerpos están dirigidos contra enzimas presentes en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, tales como la mieloperoxidasa y la proteinasa 3. También podemos encontrar ANCA positivos con patrones atípicos en la enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis autoinmune, dirigidos frente a proteínas distintas a la mieloperoxidasa y proteinasa 3.

Los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico y anticardiolipina se comentan con más detalle en los capítulos de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, respectivamente.

Tabla 3.2.- Autoanticuerpos y enfermedades asociadas.

Antinucleares

ADN nativo (doble cadena)	LES 65% (específico)
Sm	LES 25-30% (específico) (habitualmente coincide con U1- RNP)
U1-RNP nuclear	EMTC 95-100%. Otros: LES, ESP y LED
U3-RNP (fibrilarina)	ESP
SSA-Ro	SS 65%, LES 35%, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal 100%
SSB-La	SS 55%, LES 15%
Topoisomerasa I (Scl 70)	ESP 30-75%
Centrómero	CREST 60-80%, CBP
PM-Scl	PM/ESP 64%
Mi-2	Dermatomiositis
Jo-1	Síndrome antisintetasa (específico)
RNP ribosomal	LES
Ku	LES, PM/ESP, ESP, PM

ANCA

(c) patrón citoplasmático	Vasculitis de pequeño vaso G de Wegener
(p) patrón perinuclear	PAM, SChS y GNRP o VLR

Abreviaturas:

LES:	lupus eritematoso sistémico
LED:	Lupus eritematoso discoide
AR:	artritis reumatoide
ESP:	esclerosis sistémica progresiva
EMTC:	enfermedad mixta del tejido conectivo
SS:	Sjögren
PM:	polimiositis
ANCA:	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
PAM:	poliangeitis microscópica
SChS :	Síndrome de Church-Strauss
GNRP :	glomerulonefritis rápidamente progresivas

*puedes encontrar el capítulo de autoanticuerpos ampliado en un texto aparte

Antígenos de histocompatibilidad

El antígeno HLA B27 está estrechamente relacionado con la espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías. Su utilización es discutible como rutina en pacientes con sospecha de espondiloartropatía, ya que puede ser positivo en un porcentaje variable de la población sana (en la raza caucásica en el 6%). La determinación de otros antígenos HLA en pacientes con lupus eritematoso sistémico (DR2-DR3), artritis reumatoide (DR4) y otras enfermedades, se reserva para estudios de investigación, ya que no aportan al clínico datos de interés para el diagnóstico y tratamiento de tales enfermedades.

Estudio del líquido sinovial

La presencia de cantidades anormales de líquido sinovial (LS) dentro de una articulación refleja la existencia de algún proceso patológico. Una articulación puede verse afectada por patología mecánica ó inflamatoria, siendo el LS de gran ayuda para la diferenciación de ambas.

La clave diagnóstica va a estar en la celularidad, que será inferior a 2.000 células/mm³ en los líquidos *mecánicos*, característicos de la artrosis y meniscopatías y de 2.000 a 50.000 células/mm³ en los líquidos *inflamatorios*, estando por encima de esa cifra los líquidos denominados *sépticos* (Tabla 3.3). Existen excepciones a esta clasificación: podemos encontrar líquidos con más de 50.000 células/mm³ en algunos casos de artritis microcristalinas y síndrome de Reiter. Los líquidos *inflamatorios* son característicos de las diferentes artritis, sin que la celularidad pueda ayudar a diferenciar unas de otras. La turbidez del LS es debida al número de células que están presentes en el mismo; los líquidos "mecánicos" son totalmente transparentes, mientras que los líquidos *inflamatorios* son turbios y los líquidos *sépticos* suelen ser purulentos. No obstante, existe solapamiento entre procesos inflamatorios y sépticos, al existir artritis infecciosas con líquidos inflamatorios no purulentos.

Por su gravedad, la enfermedad que siempre debemos descartar ante un derrame articular agudo es la artritis séptica, mediante tinciones de gram y cultivos en medios apropiados.

La búsqueda de microcristales en el LS con el microscopio óptico con luz polarizada nos va a permitir observar cristales de urato monosódico y pirofosfato de calcio.

En el LS también pueden determinarse el ácido láctico y la glucosa. La presencia de cifras elevadas de ácido láctico y bajas de glucosa (menos del 50% de la plasmática) va a favor de artritis séptica.

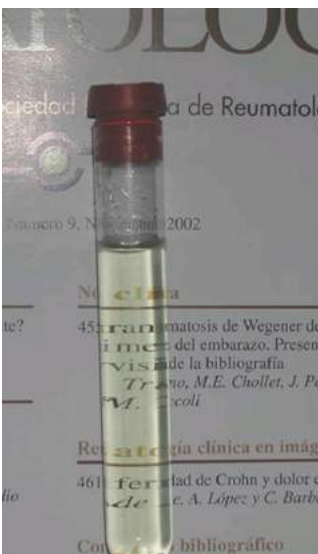
Algunos procesos pueden dar lugar a LS hemorrágico (sobre todo trastornos de la coagulación y tumores), que ha de diferenciarse de las artrocentesis traumáticas (Tabla 3.3).

Tabla 3.3.- Análisis del líquido sinovial.

	Normal	Mecánico	Inflamatorio leve-moderado	Inflamatorio intenso
Color	amarillo	amarillo/hemorrágico	amarillo	amarillo/purulento
Transparencia	claro	claro	turbio	muy turbio
Viscosidad	alta	alta	baja	muy baja
Leucocitos/mm ³	<200	200-2.000	2.000-50.000	>50.000
% polimorfonucleares	± 25%	± 30%	± 50-80%	75-100%
Glucosa	similar al plasma	similar al plasma	20-50% menor que el plasma	menor del 50% que el plasma



LIQUIDO SINOVIAL INFLAMATORIO



LIQUIDO SINOVIAL MECANICO



ARTROCENTESIS DE RODILLA

Otros datos de laboratorio

La utilidad del complemento y de los marcadores de remodelado óseo se comentan en los capítulos de lupus y enfermedades metabólicas óseas, respectivamente.

Diagnóstico por la imagen

1) Radiología osteoarticular básica

En Reumatología se utilizan diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen, siendo la más frecuente la radiografía (Rx) simple o convencional. Para orientar el estudio radiológico y, lo que es más importante, interpretarlo, debe realizarse previamente la historia clínica y exploración física completas. En algunos pacientes la Rx es con frecuencia innecesaria, como en la epicondilitis y otros reumatismos de partes blandas.

En la lectura radiológica es posible encontrar alteraciones debidas a defectos de técnica o variantes de la normalidad, por lo que se aconseja realizar siempre Rx comparativas con la articulación del lado contrario. También debemos recordar que es habitual encontrar signos Rx artrósicos, que pueden no estar relacionados con la entidad causante del dolor.

En la mayoría de las articulaciones se solicitan las proyecciones anteroposterior y lateral, aunque en manos, pelvis y hombros es suficiente con la proyección palmo-placa y anteroposterior, respectivamente.

En el estudio de pacientes con poliartritis, las Rx más rentables son las de tórax, manos y sacroiliacas.

La lectura radiográfica se realiza en el orden siguiente (PADE):

P (partes blandas); aquí se incluyen las calcificaciones, el aumento de partes blandas y la disminución o atrofia.

A (alineación); se incluyen las deformidades en varo o valgo, las dismetrías, la escoliosis, etc).

D (des-mineralización); en este apartado se valora la presencia de osteopenia y de osteoesclerosis, periarticular o generalizada.

E (espacio articular/cartílago); valoración de estrechamiento del espacio y en su caso si es global ó parcial.

Los hallazgos Rx más característicos de artritis y artrosis se describen a continuación:

Artritis: aumento de partes blandas, estrechamiento articular simétrico o global, osteopenia periarticular, erosiones y geodas. En casos avanzados, subluxaciones y anquilosis.

Artrosis: estrechamiento asimétrico o parcial, esclerosis subcondral y osteofitos. También pueden observarse quistes, fenómeno de vacío y deformidades.

2) Ecografía

En los últimos años está tomando un gran relieve la ecografía del aparato locomotor, particularmente útil en el estudio de las partes blandas y articulaciones. Permite diferenciar artritis de tenosinovitis, valorar la actividad de la artritis (señal power doppler) y la presencia de derrame en articulaciones o bursas profundas. También permite realizar punciones e infiltraciones dirigidas por eco. Se prevé que esta técnica se convertirá en pieza básica de la exploración en

Reumatología. De hecho en la artritis reumatoide permite valorar la extensión y severidad de la enfermedad a la vez que la veracidad de las remisiones clínicas aparentes.

3) Gammagrafía ósea

La utilización de compuestos de Tecnecio radiactivo sirve de ayuda en el diagnóstico de las enfermedades reumáticas, sobre todo cuando la Rx simple es normal. Tiene una ventaja, ser muy sensible y un inconveniente, ser poco específica.

La gammagrafía está indicada ante la sospecha de metástasis óseas, enfermedad de Pager, distrofia simpático-refleja y fractura de estrés. La gammagrafía con Galio-67 o leucocitos marcados con Indio-111 son más específicas en casos de artritis séptica y osteomielitis.

4) Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC está indicada fundamentalmente en el estudio del dolor vertebral con sospecha de estenosis de canal, hernia discal o compresión radicular. También es útil en el estudio de la esternoclavicular, articulaciones del tarso y sacroilíacas.

5) Resonancia magnética

Ha supuesto una revolución en el diagnóstico por la imagen, fundamentalmente en el estudio de las partes blandas y los procesos neurológicos. La resonancia magnética es de gran interés en el estudio del dolor de rodilla (rotura meniscal o ligamentosa), dolor de hombro (roturas tendinosas), en la lumbociática (hernia discal con compresión radicular) y ante sospecha de patología trabecular del hueso (necrosis, infección, ó infiltración).

6) Densitometría ósea

Existen varios métodos para cuantificar la masa ósea, como el empleo de ultrasonidos o rayos X en calcáneo, el TAC cuantitativo de columna y la densitometría de rayos X. De todos ellos, la densitometría es el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis, por su precisión, baja radiación y sensibilidad al cambio.

Autoanticuerpos en Reumatología

**Dr. Antonio Naranjo. Profesor titular de medicina (Reumatología)
Universidad de Las Palmas**

Las enfermedades autoinmunes debieran definirse como enfermedades acompañadas de fenómenos autoinmunes. Se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos no organoespecíficos que están dirigidos contra antígenos virtualmente presentes en cualquier tipo de célula.

Los ANA también agruparían la reactividad de cualquier estructura subcelular u organelas; superficie celular, citoplasma, núcleo y nucleolo. Así, algunos son citoplasmáticos (Jo-1) y otros sólo nucleolares (esclerodermia)

En algunos laboratorios, por cierto, no se informa del patrón citoplasmático, con lo cual no sabemos ciertamente si es negativo o no se interpretó.

La inmunofluorescencia indirecta es el método más utilizado para la detección de autoanticuerpos, entre ellos.

Aunque puede variar entre diferentes laboratorios, se consideran títulos clínicamente significativos de ANA los superiores a 1/80 o a partir de 1/160 (sensibilidad 95% para LES y 74% para Sdr. de Sjogren, 5% en controles sanos). Hay que tener en cuenta, no obstante que estos títulos son apreciación subjetiva del técnico y por tanto varían entre laboratorios. Los ANA en personas sanas son generalmente a títulos más bajos, más frecuentes en mujeres y en pacientes con enfermedades autoinmunes organoespecíficas. En general la especificidad para conectivopatía aumenta con el título. Respecto a la

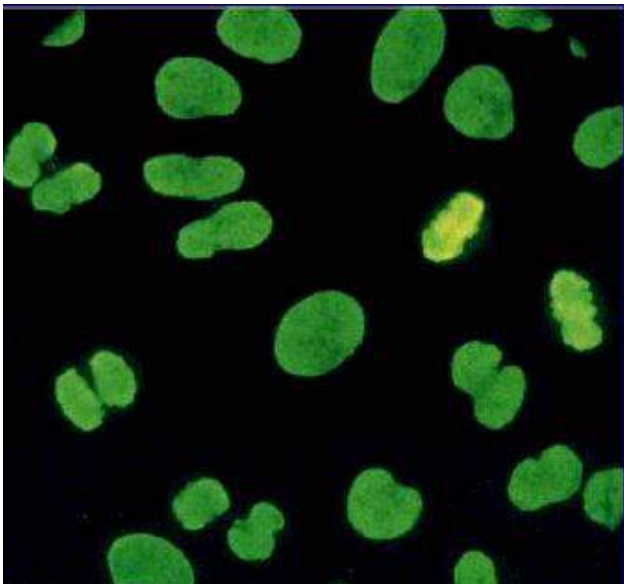
actividad de la enfermedad, no siempre se correlaciona con el título de ANA, por lo que no deben usarse en este sentido.

Los ANA no son específicos de LES, siendo positivos en la artritis reumatoide y otras conectivopatías, en la artritis juvenil con iridociclitis, la hepatitis crónica activa, otras enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, virasis y en individuos sanos.

Como sustrato se emplean cultivos de células epiteliales humanas de líneas tumorales (la más usada es la línea comercializada Hep-2), sobre las que se pueden observar seis patrones de inmunofluorescencia:

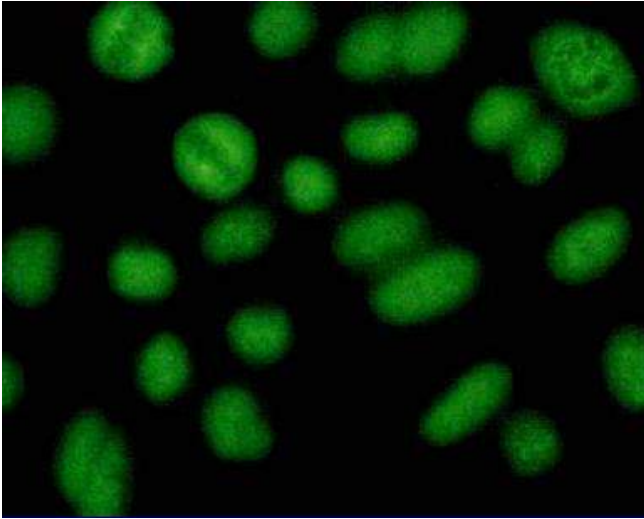
a) el patrón homogéneo difuso, provocado por anticuerpos anti ADN, anti desoxirribonucleoproteína y anti histonas. El patrón homogéneo suele asociarse al LES y otras conectivopatías.

b)

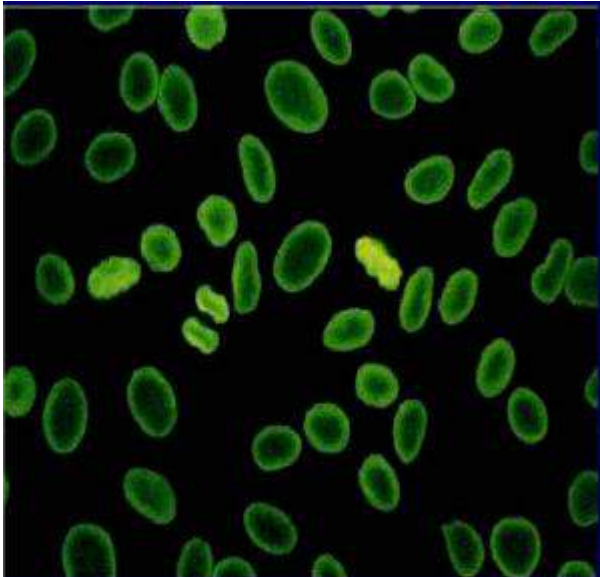


b) el patrón moteado (el más frecuente), que suele deberse a anticuerpos frente a ribonucleoproteínas nucleares (anti-RNP y anti-Sm) o citoplasmáticas

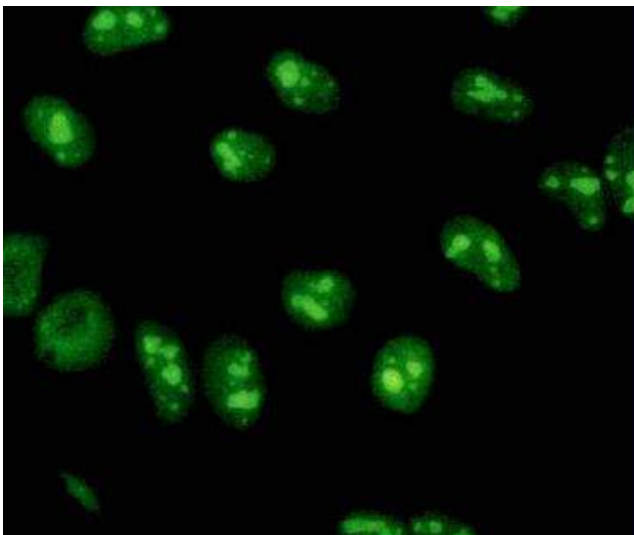
(anti-SSA/Ro y anti-SSB/La). En general, los anti-RNP y anti-Sm producen un patrón moteado grueso y los anti-Ro/La un patrón más fino. Cualquiera de los Ac asociados a esclerodermias pueden producir un patrón moteado. Está presente en el LES, la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren y la esclerodermia.



- c) el patrón en anillo o periférico, característico del lupus eritematoso sistémico, se relaciona con la presencia de anticuerpos anti ADN bicatenario.



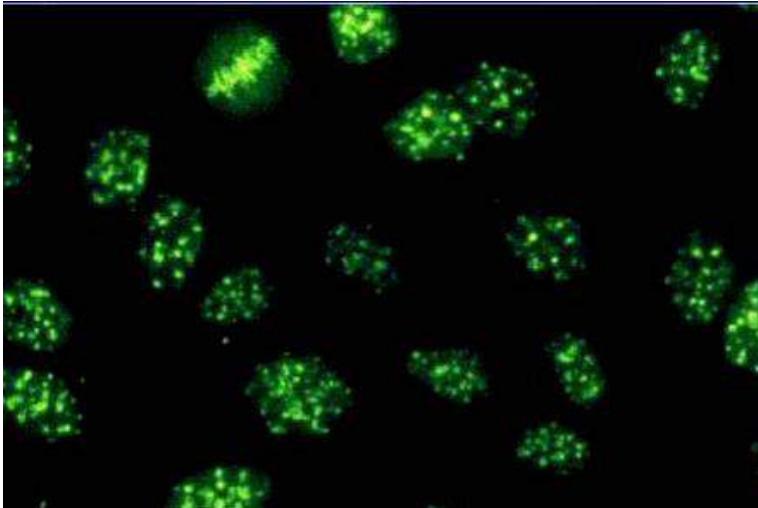
d) el patrón nucleolar, producido por el reconocimiento de varios antígenos, entre otros DNA-topoisomerasa I (antes llamado scl-70), RNA-polimerasa I, U3-RNP y PM-Scl, todos ellos relacionados con la esclerodermia. También lo puede producir los Ac anti ribosomal P.



d) patrón centromérico se caracteriza por un patrón moteado fino

característico con fluorescencia en las células en mitosis. Suele ser producido por anticuerpos anti centrómero.

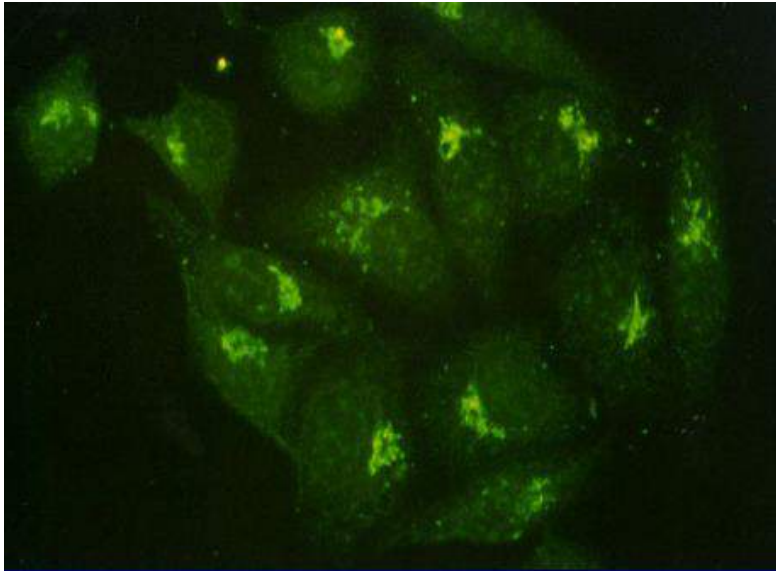
e)



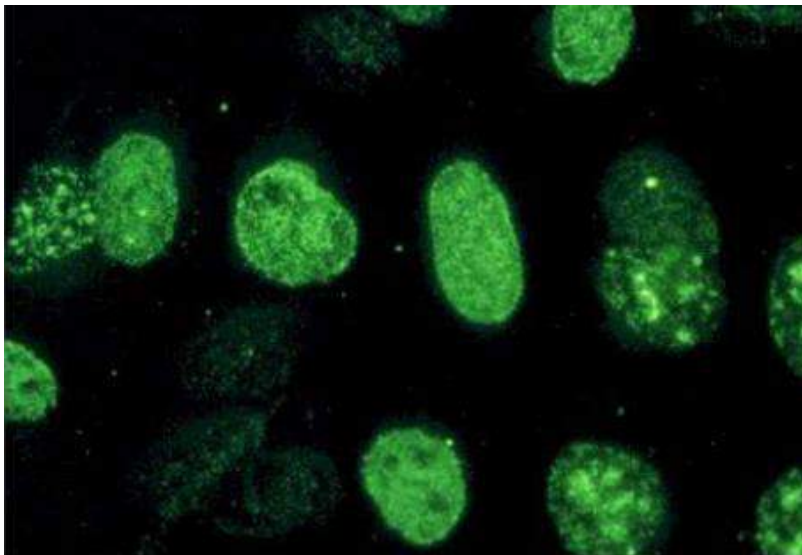
f) patrón citoplasmático, producido por anticuerpos antimitocondriales (patrón de gránulos gruesos) y anti ribosomales (patrón difuso o granular denso) así como anti-Ro/La y Jo-1. Recientemente se ha descrito el patrón citoplasmic dots llamado cuerpos GW (GWBs) y unos anticuerpos relacionados, anti-Su, descritos en LES, esclerodermia y miositis.

Otros patrones.- poco habituales

- Numa (aparato mitótico nuclear), muy raros: SS y LES
- cuerpos de Cajal (p80 coilin).
- Los *nuclear dots* traducen anticuerpos contra la proteína Sp100 y suelen encontrarse en la CBP.
- Otros patrones reportados rarísima vez por los laboratorios son el patrón Golgi (lupus y SS)



- el patrón punctata nucleolar (RNA polimerasa I).
- patrón PCNA (lupus)



Ante la presencia de ANA positivos deben realizarse investigaciones subsiguientes para determinar su especificidad (tabla) mediante técnicas de

ELISA e inmunotransferencia. También, se pueden determinar por contrainmunolectroforesis o por inmunodifusión doble.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) pueden estar presentes en la granulomatosis de Wegener, y el patrón citoplasmático es característico de esta vasculitis, también los podemos encontrar en otras vasculitis de pequeño vaso con patrón de fluorescencia perinuclear, como son la poliangeitis microscópica, Síndrome de Church-Strauss y en las glomerulonefritis rápidamente progresivas o vasculitis limitadas al riñón. Estos anticuerpos están dirigidos contra enzimas presentes en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, tales como la mieloperoxidasa y la proteinasa 3. También podemos encontrar ANCA positivos con patrones atípicos en la enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis autoinmune, dirigidos frente a proteínas distintas a la mieloperoxidasa y proteinasa 3.

Tabla- Autoanticuerpos y enfermedades asociadas.

ADN nativo (doble cadena)	LES 65% (30-90) (específico)
Nucleosomas	LES 85-90%, en el 30% de ellos con anti DNA neg
Sm RNP)	LES 15% (específico) (habitualmente coincide con U1-
Ribosomal P psiquiátrico	LES 10%, específicos, debatida asociación lupus
U1-RNP nuclear	EMTC 95-100% (espec. baja). Otros: LES, ESP y LED
U3-RNP (fibrilarina)	ESP
SSA-Ro 60 kD	SS 70%, espec. baja, LES 35%, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal 100%
SSA Ro 52 kD	SS con Ro y La neg,
SSB-La	SS 40%, espec. moderada, LES 15%
NA	SS con Ro y La neg, actualmente en investigación
Topoisomerasa I (Scl 70) intersticial	ESP 15-25%, muy específicos, asociación neumopatía
RNA polimerasa III	ESP 20-25%, muy específicos, asoc.+crisis renal y neg. neumopatía
Centrómero	CREST 60-80% (especificidad moderada), (es excluyente con Scl70 y RNApIII), CBP
U3RNP (fibrilarina)	ESP 5-10%, pueden aparecer en neumopatía intersticial oHTP idiopáticas . No disponible comercialmente
Th HTP	CREST, pueden aparecer en neumopatía intersticial o Idiopática. No disponible comercialmente
SRP (signal recognition particle)	PM severa con biopsia Normal, rebelde a tto, no disponible comercialmente
PM-Scl	PM/ESP 64%, no disponible comercialmente

Mi-2	Dermatomiositis, no disponible comercialmente
Jo-1 especif. alta	Síndrome antisintetasa (específico) 20% PM/DM ,
PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS entre sí	Otros antisintetasa, asoc. Clínica similar, no coinciden + en práctica. Puede aparecer PL-12 o KS en neumopatía sin miositis
Isoleucyl-tRNA Synthetase, Cytoplasmic (IARS)	antisintetasa, polimiositis-dermatomiositis
Ku	miopatía general: PM/ESP, ESP, PM, LES, no disponible comercialmente

ANCA

(c) patrón citoplasmático

(p) patrón perinuclear

Hepatitis autoinmune: F. actina 40-95%, ANA 35%, LKM-1 7%, LPA 30%, LMA 35-100%,
SLA 100%, M2 (PDH) 5-20%), M9 (GF) 10%, asialoGP-r (80-90%), LSP 50-100%.

Cirrosis biliar primaria: M2 95%, M4-M8 >55%, M9 35-85%, nuclear dots Sp100, 30%,
laminina, gp210, 2%

Vasculitis de pequeño vaso

G de Wegener

PAM, SChS y GNRP o VLR

Abreviaturas:

LES: lupus eritematoso sistémico

LED: Lupus eritematoso discoide

AR: artritis reumatoide

ESP: esclerosis sistémica progresiva

E MTC: enfermedad mixta del tejido conectivo

SS: Sjögren

PM: polimiositis

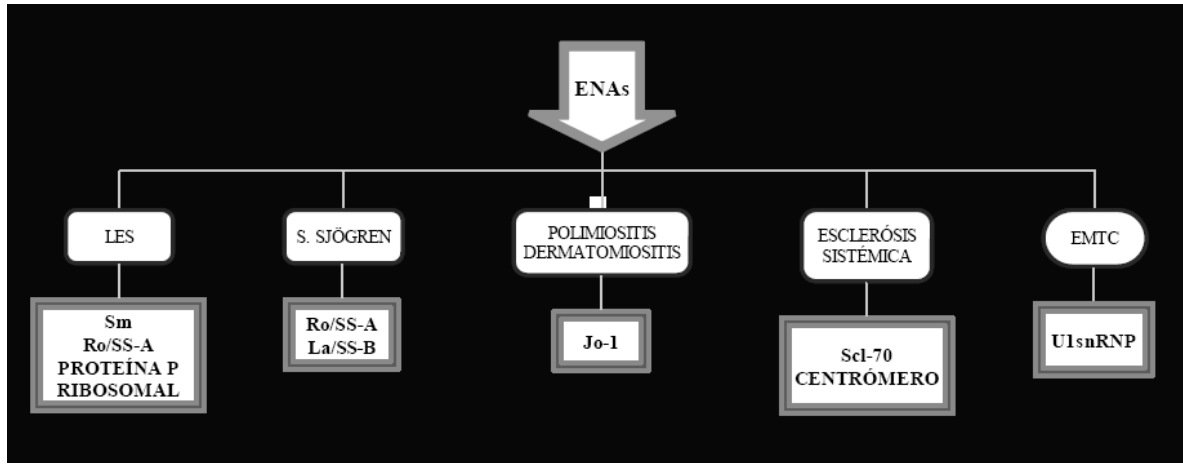
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

PAM: poliangeitis microscópica

SChS : Síndrome de Church-Strauss

GNRP : glomerulonefritis rápidamente progresivas

ALGORITMO DE AUTOANTICUERPOS ENAs



PATRONES INMUNOFLUORESCENCIA

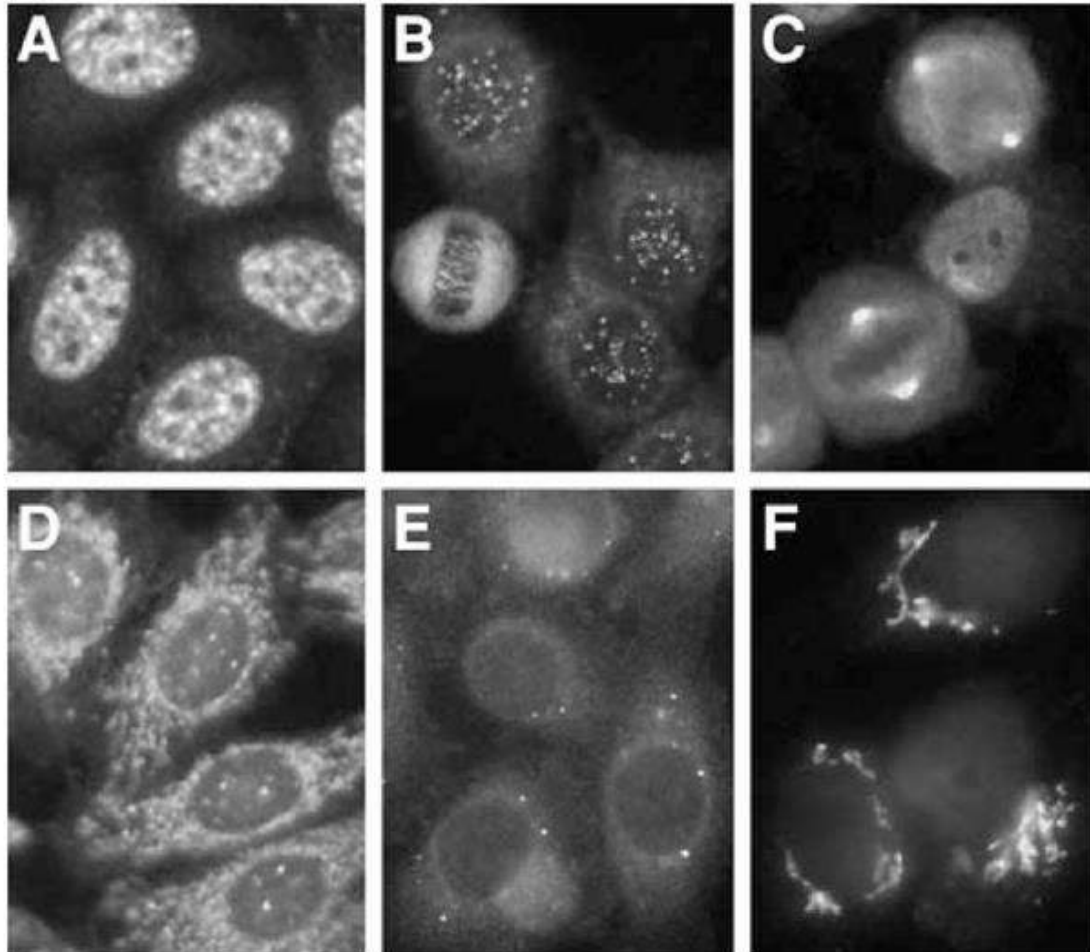


Fig. 1. Immunofluorescent antinuclear antibodies in patients with rheumatic diseases. a Nuclear speckled pattern. b Centromere. c Mitotic spindle apparatus (NuMA). d Antimitochondria and nuclear dots. e GW body (GWB) staining by anti-Su/Ago2 antibodies. f Anti-Golgi antibodies

AUTOANTICUERPOS EN MIOPATIAS INFLAMATORIAS

(Cortesía de la Dra. Inmaculada Alarcón, Servicio de Análisis Clínicos, sección Inmunología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE MIOSITIS (MSA) INTERES DEL ESTUDIO DE LOS MSA

Auto-Ac/ Patrón IFI	Auto-Ag	%	Datos clínicos	Respuesta	Pronóstico/ Supervivencia
Anti-sintetasas. Citoplasma	Aminoacyl-tRNA sintetasas	5-20	Inicio agudo, EPI, Artritis, Fiebre, Raynaud Manos de mecánico	Modera da	Variable/ 20% a 5 años
Anti-SRP/ Citoplasma	Partícula reconocimiento de señal	5-10	Inicio hiperagudo Miositis severa Afectación cardiaca Inicio otoño	Pobre	Muy malo/ 25% a 5 años
Anti-Mi2/ Nuclear Moteado	Proteínas de la familia de las helicasas nucleares (218/240 kDa)	5-15	DM-AM Erupción, hipertrofia cuticular ES=98-100%	Buena	Bueno/ 100% a 5 años

NUEVOS ANTICUERPOS EN LA MII

Ac	Ag	Clínica	ES	Patrón
P155 / p144	Factor transcripcional intermediario TIF1- γ	DM Riesgo neoplasia	Específico 20% (DM)	Citoplasmático
CADM-140	ARN helicasa MDA5 140kDa	DM Amiopatía EPI Sin afectación muscular	50% (DM/AM) Específico	Citoplasmático
SAE	Enzima activadora de SUMO1	DM Adultos Afectación pulmonar Inicio amiopática	Específico	Nuclear moteado
NXP-2	Proteína asociada a matriz nuclear 140 kDa	DM juvenil	Específico	Nuclear moteado

TIF1- γ - Transcripcional intermediary factor 1-gamma. *MDA5* -Melanoma differentiation associated gene 5
SAE - Small ubiquitin like modifier activating enzyme *NXP2* - Nuclear matrix protein

Perfil de Autoanticuerpos en las Miopatías Autoinmunes

ANTICUERPO	ANTÍGENO	CLÍNICA	ESPECÍFICO/ ASOCIADO	PATRÓN IFI
SRP	Partícula de reconocimiento de señal	PM, DM	Específico	Citoplasmático moteado
Mi-2	Helicasa nuclear	DM	Específico	Nuclear moteado
P155 / p144	Factor transcripcional intermediario 1-γ	DM Riesgo neoplasia	Específico	Citoplasmático
CADM-140	ARN helicasa	DM sin afectación muscular	Específico	Citoplasmático
SAE	Enzima activadora de SUMO1	DM Afectación pulmonar	Específico	Nuclear moteado
NXP-2	Proteína asociada a matriz nuclear	DM juvenil	Específico	Nuclear moteado
Anti sintetetas	ARNt sintetetas	PM,DM Síndrome antisintetasa	Específico	Citoplasmático
Pm-Scl	Pm-Scl 75 y 100	Síndrome solapamiento miositis/esclerodermia	Asociado	Nucleolar homogéneo
Ro.52	Pequeños complejos de ribonucleoproteínas	DM LES, Sjögren	Asociado	Nuclear moteado y citoplasmático
Ku	Heterodímero implicado en transcripción	Síndrome solapamiento miositis/esclerodermia	Asociado	Nucleolar homogéneo

6 Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos utilizados frecuentemente en pacientes con enfermedades reumáticas en las que existe un componente de inflamación tisular.

Desde el punto de vista socio sanitario, el impacto de los AINE es enorme, dado que se sitúan entre los cinco grupos de fármacos más prescritos en España. Se estima que son recetados diariamente al 1% de la población. En España un 20% de los mayores de 20 años, es decir, más de 6 millones de personas, consumen anualmente algún AINE durante un periodo igual o superior a un mes. El consumo de AINE es más frecuente entre mujeres de 60 a 70 años. El coste socio sanitario aumenta si se tienen en cuenta los efectos secundarios provocados por los AINE, cifrándose en 321 millones de euros anuales el coste de la prevención y tratamiento de la gastropatía por AINE.

Recuerdo histórico y clasificación de los AINE

El salicilato sódico fue el primer fármaco antiinflamatorio descubierto a inicios del siglo XIX, siendo Felix Hoffmann en 1897 el descubridor de una forma estable de salicilatos que se convirtió en la base para la comercialización en los años siguientes de la aspirina. Ya en el siglo XX, en la década de los años 50 se sintetizó la fenilbutazona y en la de los años 60 la indometacina. Más recientemente se han ido sintetizando otros muchos AINE (diclofenaco, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, aceclofenaco, etc...) en un intento de aumentar la comodidad de la posología y de limitar los efectos secundarios, por lo que en la actualidad disponemos de más de una veintena de productos, que se pueden clasificar en distintos grupos de acuerdo con su estructura química. En la última década ha surgido un nuevo concepto de fármacos antiinflamatorios, los inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB), en un intento de limitar aún más los efectos secundarios de los AINE convencionales. En la Tabla 6.1 se muestra la clasificación de los diferentes AINE y COXIB.

Tabla 6.1.- Clasificación de los AINE.

1) ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

- a. *Salicilatos*: ácido acetilsalicílico (aspirina), salsalato, acetilsalicilato de lisina, diflunisal.
- b. *Ácidos acéticos*:
 - 1. Carboxiheterocíclicos: indometacina, sulindaco, tolmetín sódico, etodolaco.
 - 2. Fenilacéticos: diclofenaco, aceclofenaco.
- c. *Ácidos propiónicos*: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno.
- d. *Ácido piranocarboxílico*: ketorolaco
- e. *Ácidos fenámicos*: ácido mefenámico, ácido meclofenámico

2) ÁCIDOS ENÓLICOS

- a. *Pirazolonas*: fenilbutazona
- b. *Oxicams*: piroxicam, tenoxicam, meloxicam, lornoxicam.

3) NAFTILALKALONAS:

Nabumetona

4) INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 (COXIB):

Rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib

Farmacología

La mayoría de los AINE se absorben bien en el medio ácido, sufren una metabolización hepática (algunos tienen circulación entero-hepática) y se unen a proteínas plasmáticas, en especial la albúmina, a la que permanecen unidos para distribuirse en volúmenes de distribución

cortos. Se pueden clasificar según su vida media en AINE de vida media corta (menos de 6 horas) o de vida media larga (más de 6 horas); el tiempo en conseguir la meseta de concentración plasmática es variable, siendo en general de 3 a 5 veces la vida media. Los metabolitos inactivos se eliminan habitualmente por vía renal. Todos estos parámetros han de tenerse en cuenta a la hora de indicar un determinado fármaco, pensando en las características del paciente para, en lo posible, disminuir la toxicidad.

Mecanismo de acción

Los AINE ejercen su acción al inhibir el enzima ciclooxigenasa (prostaglandín-sintetasa), lo cual impide el catabolismo del ácido araquidónico y su transformación en prostaglandinas y tromboxanos; el efecto final es una inhibición de la síntesis local de prostaglandinas pro-inflamatorias.

Desde hace una década se conoce que existen al menos dos isoenzimas de la ciclooxigenasa: la *COX-1*, una enzima constitutiva, expresada en múltiples tejidos, que ejerce funciones de homeostasis y citoprotección, especialmente en la mucosa gástrica, plaquetas y riñón, y la *COX-2*, una enzima indetectable en la mayoría de tejidos, inducible como respuesta a estímulos inflamatorios, que genera prostaglandinas pro-inflamatorias. En base a este descubrimiento, recientemente han aparecido nuevos fármacos antiinflamatorios, que inhiben específicamente la *COX-2*. La base teórica de estos fármacos (COXIB) es que la inhibición selectiva de la *COX-2* tendría los efectos antiinflamatorios buscados sin que se inhiban las prostaglandinas citoprotectoras dependientes de la *COX-1* y por tanto, se preserven funciones como la gastroprotección que éstas ejercen. Los AINE convencionales inhiben ambas isoenzimas y la aspirina ejerce una inhibición persistente al acetilar irreversiblemente la *COX-1*, de ahí su efecto antiagregante plaquetario. Los estudios clínicos a gran escala realizados con COXIB parecen demostrar la veracidad de esta teoría, al comprobarse que los COXIB poseen la misma eficacia clínica antiinflamatoria que los AINE convencionales pero la toxicidad gastrointestinal se reduce un 50%.

Otros mecanismos de acción de los AINE pueden explicar la variabilidad de eficacia y toxicidad entre los distintos fármacos. Se sabe que algunos AINE pueden disminuir la acumulación de leucocitos polimorfonucleares en el foco inflamatorio, al interferir con los mecanismos de adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales. Igualmente, al disminuir la síntesis de L-selectina, pueden inhibir la migración de otros granulocitos al foco inflamatorio. Otras posibles acciones se ejercen al interferir en el metabolismo propio de las células, como en la fosforilación oxidativa o en el transporte de iones trans-membrana. Así mismo, pueden ejercer acciones sobre la apoptosis celular y disminuyen la disponibilidad de la óxido nítrico-sintetasa, reduciendo así la concentración tisular del óxido nítrico.

Posología

La forma de administración habitual es la vía oral. La vía rectal conlleva una absorción irregular y aporta pocas ventajas. La vía intramuscular sólo aporta mayor rapidez en alcanzar concentraciones terapéuticas. La vía tópica cutánea es de poca utilidad, sólo en procesos inflamatorios en tejidos muy superficiales.

La dosificación en una o varias dosis diarias puede influir en la elección de uno u otro AINE, en especial en ancianos, en poli-medicados o en personas en las que se sospeche baja adherencia terapéutica.

El momento del día en que se administra el fármaco tiene cierto interés, ya que en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante son más eficaces si se administran al acostarse pues disminuyen la rigidez matutina, mientras que en la artrosis el momento ideal es el mediodía o a primera hora del día.

No deben asociarse dos o más antiinflamatorios, ya que compiten por la unión a proteínas y por tanto, puede conseguirse el efecto paradójico de una reducción de los beneficios terapéuticos.

Uso clínico:

Los AINE poseen efectos analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiagregante plaquetario. Son empleados fundamentalmente por su acción antiinflamatoria, en todos aquellos procesos del aparato locomotor como las artritis y reumatismos inflamatorios en los que exista o se suponga un componente de inflamación. Previamente ha de hacerse un diagnóstico correcto del proceso a tratar. Si se trata de una artrosis o de fibromialgia, los analgésicos (paracetamol, metamizol, codeína, tramadol) son a menudo eficaces con la ventaja de poseer menos efectos secundarios gastrointestinales. En los pacientes con artritis no existe evidencia de que un AINE sea superior a otro utilizando las dosis correctas, aunque en la espondilitis anquilosante la indometacina y otros AINE son más eficaces que la aspirina. La eficacia clínica viene refrendada por múltiples estudios controlados y aleatorizados en distintas enfermedades y avalada por la práctica diaria a lo largo de muchos años.

Al final de este capítulo se ofrecen una serie de normas básicas para el uso correcto de los AINE.

Toxicidad

Los efectos adversos de los AINE son variados, siendo los más importantes los gastrointestinales, renales y las reacciones de hipersensibilidad (Tabla 6.2).

Tabla 6.2.- Efectos secundarios más conocidos de los AINE.

- 1- Reacciones de hipersensibilidad: erupción, exacerbación de asma intrínseco.
- 2- Gastrointestinales: úlcera gástrica y duodenal, hemorragia digestiva, esofagitis, enteropatía.
- 3- Hepáticas: elevación de transaminasas
- 4- Renales: insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial aguda, síndrome nefrótico, necrosis tubular aguda, nefropatía crónica por analgésicos.
- 5- Hipertensión arterial.

6- Hematológicos: trombopenia, neutropenia, anemia.

7- Sistema nervioso: cefalea, vértigo, alteraciones cognitivas.

En general, las complicaciones son más frecuentes cuando se emplean dosis altas y no existen diferencias apreciables entre los distintos AINE si se emplean a dosis equiparables.

Toxicidad gastrointestinal: el término de “gastropatía por AINE” engloba los distintos efectos secundarios que los AINE pueden producir en el tracto gastrointestinal. Pueden ser leves como náuseas, vómitos y dispepsia, más severos como la úlcera gástrica y duodenal o complicaciones como la hemorragia digestiva, perforación y estenosis pilórica. Así mismo, se han descrito manifestaciones hemorrágicas en el intestino, por lo que el término más correcto sería el de “gastroenteropatía por AINE”. Las úlceras más frecuentes son las gástricas y en muchas ocasiones son asintomáticas. La AINE inducen las manifestaciones gastrointestinales por un mecanismo sistémico post-absorción, al inhibir las prostaglandinas protectoras constitutivas de la mucosa gástrica, dependientes de la COX-1. Los COXIB, inhibidores selectivos de la COX-2, son menos gastrolesivos ya que no interfieren con los mecanismos naturales de protección de la mucosa gástrica. El efecto lesivo local de los AINE es menos relevante. No está claramente establecido si *Helicobacter pylori* juega un papel aditivo en la patogenia de la gastropatía por AINE y mucho menos si es preciso su erradicación en un paciente sin ulcus previo que vaya a recibir AINE. El uso de AINE aumenta en 2 a 3 veces el riesgo de gastropatía en la población, pero es especialmente relevante en las condiciones siguientes: edad mayor de 60 años, dosis altas de AINE, historia antigua de ulcus péptico o de hemorragia digestiva, uso concomitante de glucocorticoides, anticoagulantes y de aspirina a dosis antiagregante. El riesgo de complicaciones serias se multiplica si existen varios factores de riesgo y en presencia de enfermedades sistémicas debilitantes. La presencia de cualquiera de los factores de riesgo mencionados justifica el uso de un fármaco gastroprotector si se emplea un AINE convencional o bien la indicación de un COXIB. Hoy día muchos pacientes están tomando antiagregantes plaquetarios, los cuales reducen el beneficio gastroprotector de los COXIB, de manera que si es un paciente de riesgo que toma aspirina como antiagregante, debe

tomar además omeprazol y evitar los AINE, en todo caso usar un COXIB si es estrictamente necesario.

Toxicidad renal: los AINE pueden inducir un fallo renal agudo, especialmente en situaciones de compromiso hemodinámico y depleción de volumen, en el que las prostaglandinas renales juegan un papel relevante en el mantenimiento del flujo de la corteza a la médula renal. En estas circunstancias (insuficiencia cardiaca congestiva, ascitis, deshidratación por pérdidas intestinales, renales etc.) es aconsejable evitar el uso de AINE. En estos pacientes los AINE pueden producir alteraciones electrolíticas como hiperpotasemia e hiponatremia y contribuir a mantener el edema. Otras formas, infrecuentes, de afectación renal son la nefritis aguda intersticial, la necrosis papilar aguda y el síndrome nefrótico. Aún no está bien establecido que el uso diario y continuado a lo largo de años de un AINE sea “per se” un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica (nefropatía por analgésicos). El uso crónico de un AINE puede producir elevaciones modestas de la tensión arterial en pacientes hipertensos (alrededor de 5 mm Hg), por inhibición de las prostaglandinas renales y por interferencia con algunos fármacos hipotensores.

Toxicidad hepática: Los AINE pueden producir pequeñas elevaciones de las transaminasas pero es muy infrecuente el fallo hepático agudo. La hepatotoxicidad es más común con sulindaco, pirazonas y diclofenaco. Se debe suspender temporalmente el AINE si las transaminasas se elevan de 2 a 3 veces el rango superior de la normalidad y comprobar si se normalizan. Los pacientes que padecen enfermedad de Still y lupus eritematoso sistémico son especialmente sensibles a la hepatotoxicidad por aspirina.

Toxicidad pulmonar: Entre un 5 y un 15% de los pacientes con asma bronquial pueden tener intolerancia a la aspirina y AINE, ya que estos fármacos les inducen crisis de broncoespasmo, por mecanismos alérgicos o por interferencia con la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos. Los AINE se deben emplear con precaución en pacientes asmáticos y evitarlos si

hay sensibilidad a aspirina, ya que generalmente hay reactividad cruzada. Algunos estudios demuestran que los COXIB pueden emplearse con más seguridad en estas circunstancias, si bien aún no hay recomendaciones establecidas al efecto. La desensibilización a AINE puede ser una alternativa si el paciente va a requerir tratamientos antiinflamatorios con mucha frecuencia.

Toxicidad hematológica: Raramente son causantes de neutropenia. Se han descrito casos de aplasia medular con el uso de fenilbutazona, por lo que ésta se emplea de forma restringida. En caso de trombopenia inferior a 50.000/ mcL o en presencia de enfermedad funcional de las plaquetas deben evitarse los AINE. En estos casos, parecen más seguros los COXIB debido a que las plaquetas carecen de COX2. El efecto antiagregante de la aspirina a dosis bajas puede verse interferido por el uso previo y concomitante de una AINE, en especial Ibuprofeno, por lo que debe evitarse si es posible. En este caso, es preferible el uso de un COXIB, teniendo en cuenta que la asociación de aspirina y un COXIB requiere el empleo de un gastroprotector en pacientes con riesgo de toxicidad gástrica. En caso de anticoagulación oral, en general debe restringirse al máximo el uso de AINE; si son necesarios, pueden emplearse el Diclofenaco o el Ibuprofeno, con la monitorización analítica oportuna y el uso concomitante de un gastroprotector.

Toxicidad el sistema nervioso central: Se han descrito reacciones de falta de concentración y otras alteraciones cognitivas con el uso de indometacina, en especial en ancianos. En pacientes con lupus eritematoso sistémico se ha descrito meningitis aséptica tras el empleo de ibuprofeno. Con dosis altas de aspirina se describe la aparición de tinnitus, más raro con otros AINE.

Toxicidad cutánea: en huéspedes susceptibles, la aspirina y AINE pueden producir reacciones urticariales, que en general remiten sin secuelas al suspender el fármaco.

Riesgo cardiovascular: en los últimos años se ha comprobado que los COXIB y los AINE pueden aumentar mínimamente el riesgo de infarto de miocardio, con la excepción del

naproxeno. Por este motivo, deben usarse con mucha precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado como hipertensos y diabéticos.

Las contraindicaciones más importantes para el tratamiento con AINE son las hepatopatías y cardiopatías graves, el ulcus péptico activo y la existencia de alergia a aspirina y AINE.

Deben usarse con mucha precaución en la insuficiencia renal, en los pacientes anticoagulados con dicumarínicos y en la hipoalbuminemia. Durante el embarazo se emplearán sólo en casos estrictamente necesarios. En el periodo alrededor de la concepción pueden ocasionar problemas en la implantación del cigoto. En el segundo trimestre son más seguros. Al final del embarazo, pueden provocar cierre prematuro del ductus arterial en el feto. Los AINE se excretan en cantidades muy pequeñas por la leche materna. En niños, los AINE han de emplearse con cautela. La FDA americana sólo ha aprobado 4 AINE para su uso en la infancia: naproxeno (10-20 mg/ Kg /día), ibuprofeno (30-40 mg/ Kg /día), tolmetín sódico (20-30 mg/ Kg /día) y aspirina (80-100 mg/ Kg /día).

Las interacciones más destacadas se encuentran con los hipotensores, diuréticos y anticoagulantes orales; la aspirina y en menor grado otros AINE, aumentan el riesgo de hemorragia al ser antiagregantes plaquetarios, efecto que prácticamente no se produce con el salicilato y otros salicilatos no acetilados. Han de tenerse en cuenta las interacciones con las sales de litio y con anticonvulsivantes.

Normas básicas para el empleo racional de AINE

Se describen, a modo de resumen, una serie de normas básicas para la utilización de AINE en la práctica clínica:

- La eficacia de un AINE puede variar de uno a otro paciente, por lo que si un AINE no consigue el alivio esperado después de un periodo de prueba de dos a tres semanas, una opción razonable es sustituirlo por otro AINE de un grupo farmacológico diferente.
- Se debe indicar siempre la dosis mínima eficaz. Siempre que sea posible, se debe comenzar con dosis bajas, especialmente en ancianos, e ir aumentando la dosis en función de la efectividad terapéutica
 - No se aconseja la asociación de dos o más AINE.
 - En los ancianos se aconseja evitar los AINE de vida media larga como el piroxicam y sus derivados.
 - En pacientes con riesgo de insuficiencia renal por estados de contracción de volumen (ascitis, insuficiencia cardiaca, etc...) los AINE han de evitarse o en todo caso restringirse al máximo y emplear dosis bajas.
 - En los pacientes con alto riesgo de gastropatía por AINE, como en los mayores de 65 años, pacientes con ulcus o hemorragia gastrointestinal previa y pacientes en tratamiento concomitante con glucocorticoides o anticoagulantes, deben usarse sólo si son estrictamente necesarios. El empleo de los llamados “protectores gástricos” estaría justificada en este tipo de pacientes; los inhibidores de la bomba de protones o el misoprostol, reducen el riesgo de gastropatía en un 50% aproximadamente.
 - El uso de COXIB, según las normas de consenso actuales, debe restringirse a pacientes con riesgo elevado de gastropatía: mayores de 65 años y antecedentes de ulcus o hemorragia digestiva previa. Poseen aproximadamente la misma eficacia gastroprotectora que la combinación comentada de AINE convencional y protector gástrico. El uso de aspirina, incluso a dosis antiagregante, contrarresta el beneficio gastroprotector de los COXIB, por lo que si se emplean estos, ha de asociarse un fármaco protector gástrico como omeprazol.
 - Si existe una alergia demostrada a la aspirina, es muy probable la reactividad cruzada con los distintos AINE, por lo que no se deben emplear si no se efectúan las prueba alérgicas pertinentes.

- Si un paciente toma aspirina como antiagregante plaquetario y va a sufrir una intervención quirúrgica, debe suspenderla, si es posible, una semana antes. Si se estaba tomando un AINE, éste debe suspenderse también un tiempo antes, que se calcula como 4 a 5 veces la vida media del fármaco.

7 **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides (GC) son hormonas esteroideas de 21 átomos de carbono sintetizadas a partir del colesterol. El cortisol es el compuesto secretado de forma natural por la corteza adrenal. Ciertos grupos estructurales son esenciales para preservar la acción biológica, como la presencia del grupo hidroxilo en posición C-11. Cuando se administra cortisona a un paciente, ésta debe ser convertida in vivo por los enzimas hepáticos a cortisol. Ocurre lo mismo para la conversión de prednisona en prednisolona. Pequeñas diferencias químicas entre el cortisol y sus análogos sintéticos conducen a marcadas diferencias en cuanto a potencia y duración de acción, como ocurre con los GC fluorados triamcinolona y dexametasona, que son más potentes.

GC usados comúnmente. Potencia relativa y sus equivalencias

La actividad antiinflamatoria de los GC es diferente para cada preparado a igualdad de dosis (Tabla 7.1).

Tabla 7.1.- Tipos de glucocorticoide, vida media y potencia.

	Vida media plasmática (h)	Vida media biológica (h)	Potencia GC	Dosis mineralo equivalente	Potencia corticoide
Acción corta					
CORTISOL	2	8-12	1	20	1
CORTISONA	2	8-12	0,8	20	0,8
Acción intermedia					
PREDNISONA	1	12-36	4	5	0,25
PREDNISOLONA	3	12-36	4	5	0,25
METILPREDNISOLONA	3	12-36	5	4	*
DEFLAZACORT	3	12-30	4	6	
TRIAMCINOLONA	3	12-36	5	4	*
Acción larga					
PARAMETASONA	3	36-72	10	2	*
BETAMETASONA	5	36-72	25	0,60	*
DEXAMETASONA	5	36-72	30	0,75	*

* En dosis habituales, potencia mineralocorticoide mínima no cuantificable.

Se clasifican y diferencian por la duración de su acción y por su potencia relativa GC y mineralocorticoide. La acción antiinflamatoria persiste más tiempo que la de su vida media porque la acción intracelular es más duradera. No hay una correlación lineal entre la vida media y su potencia (dexametasona y prednisona tienen una vida media comparable, siendo la primera más potente). El deflazacort es un nuevo GC derivado de la prednisolona al que se le asignan menores efectos secundarios sobre el hueso.

Absorción y metabolismo

Los GC se absorben en el yeyuno proximal. El 80% del cortisol circulante se liga

a la globulina transportadora de GC (transcortina), un 10% a la albúmina y un 10% circula libre. Respecto a la metabolización, los GC son irreversiblemente reducidos y conjugados con ácido glucurónico en el hígado, permitiendo la excreción renal del 95% de los metabolitos, mientras que el resto se pierde por el intestino. La introducción de un doble enlace o de un átomo de flúor en la molécula enlentece el metabolismo. La inducción enzimática acelera el metabolismo de los GC reduciendo su vida media, como ocurre en los pacientes tratados con fenobarbital.

Mecanismo de acción

Los GC penetran en la célula por difusión pasiva y en el interior se ligan a receptores específicos en el citoplasma y en el núcleo. Se han hallado receptores en los linfocitos, monocitos, neutrófilos y eosinófilos. En general, los GC sintéticos tienen mayor afinidad por estos receptores que el propio cortisol.

Efectos bioquímicos, metabólicos y endocrinológicos

Los GC frenan el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en su función y en la de los fibroblastos, macrófagos, mastocitos, plaquetas y células endoteliales. Además, suprimen la función y los efectos de los factores humorales de la inflamación. Inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos en un escalón previo al lugar donde actúan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Sobre el sistema endocrino los GC provocan hipotiroidismo subclínico. Al inhibir la síntesis de DNA de hígado, riñón, y esqueleto, y la producción de hormona del crecimiento y de somatomedinas, provocan un retraso del crecimiento

en niños. Los GC suprimen el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, conduciendo a la atrofia suprarrenal, por lo que la suspensión brusca del tratamiento puede producir una crisis addisoniana. La supresión es menor cuando la dosis diaria se administra por las mañanas aprovechando el ritmo circadiano del cortisol.

La prueba clínica más práctica para valorar la respuesta al estrés del eje es la respuesta de la suprarrenal (producción de cortisol) a la administración de ACTH. La recuperación del eje es más lenta con dosis mayores de 7,5 mg/día de prednisona y cuando la duración del tratamiento supera los 18 meses. Cuando el tratamiento es prolongado debe sospecharse supresión hasta 12 meses después de la suspensión del GC. Los GC tienen un débil efecto androgénico; las consecuencias clínicas son la aparición de amenorrea e hirsutismo con dosis altas en mujeres.

Sobre los elementos formes de la sangre, los GC retrasan la eritrofagocitosis, y aumentan la liberación de polimorfonucleares desde la médula ósea. Reducen la migración de los eosinófilos, con eosinopenia periférica, además de linfopenia, granulocitosis, monocitosis y basofilia.

Los GC reducen la activación de los linfocitos B y a dosis masivas reducen la concentración plasmática de inmunoglobulinas. Las consecuencias clínicas son la inhibición de los fenómenos del proceso inflamatorio: edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración leucocitaria, actividad fagocítica, proliferación capilar y de fibroblastos, depósito de colágeno y cicatrización. Además, los GC disminuyen

la reactividad de los linfocitos frente a autoantígenos e inhiben la liberación de interleucina 1 por macrófagos, con lo cual no se forma interleucina 2, faltando el estímulo inmediato para la producción de linfocitos T. Como consecuencia, hay un aumento de la susceptibilidad a las infecciones y supresión o disminución de la hipersensibilidad retardada.

Sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los GC producen un aumento de la gluconeogénesis hepática y del depósito de glucógeno con intolerancia a la glucosa e hiperglucemia. Promueven el catabolismo de las proteínas y lípidos en los tejidos periféricos y disminuyen de la captación y utilización de glucosa por aquéllos.

Los GC aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo distal renal y aumentan la excreción urinaria de potasio, provocando expansión del volumen extracelular y balance positivo de sodio, hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipertensión arterial.

Los efectos de los GC sobre el metabolismo del calcio también son importantes. Inhiben la absorción intestinal de calcio, interfiriendo directamente con los procesos de transporte. También inhiben la producción de colágeno óseo por los osteoblastos y promueven la calciuria por efecto tubular renal (balance negativo de calcio), lo que junto al aumento de la PTH secundario a hipocalcemia da lugar a osteoporosis.

Toxicidad

Consideraciones generales

Los GC son fármacos capaces de provocar graves trastornos, cuya aparición e intensidad dependen de la dosis, tiempo de administración, tipo de preparado, fármacos asociados y enfermedad de base. Los efectos tóxicos del uso de GC se pueden clasificar en resultantes de su empleo durante tiempo prolongado y secundarios a la supresión rápida después de un tratamiento prolongado.

La apariencia cushingoide es la primera evidencia de los efectos del tratamiento con GC a dosis altas: joroba de búfalo, cara de luna llena, acné, estrías, ganancia de peso y equimosis fáciles, que pueden tener un efecto psicológico importante para el paciente, que además puede convertirse en psicológicamente dependiente del efecto euforizante de los GC.

Musculoesquelética

La toxicidad musculoesquelética es frecuente, e incluye osteoporosis, necrosis ósea avascular y miopatía. También pueden observarse mialgias y artralgias al retirar los GC, fundamentalmente cuando la dosis se acerca al rango fisiológico.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar osteoporosis son los niños, jóvenes, ancianos y mujeres posmenopáusicas. La fractura osteoporótica es una de las complicaciones más serias del tratamiento GC. El descenso en la masa ósea ocurre a largo plazo, de forma proporcional a la dosis acumulada y a la duración del tratamiento, siendo más rápido en las primeras semanas o meses y parcialmente

reversible tras suspender los GC. Las dosis bajas así como las dosis a días alternos también producen cierta reducción de la masa ósea.

La dosis de GC debe ser la más baja posible (preferiblemente menor de 7,5 mg/d). Para reducir la aparición de osteoporosis, a todos los pacientes que reciben GC se les aconseja la práctica de ejercicio y una dieta rica en calcio. Varios trabajos han demostrado la utilidad de la vitamina D (800 U.I. al día) asociada a calcio (1,5 gr al día), así como los bifosfonatos y la teriparatida (una variedad de PTH).

Los GC han sido implicados como causantes de necrosis ósea avascular, complicación seria cuya prevalencia varía en estudios retrospectivos entre el 5 y el 40%. La necrosis ósea también puede ser el resultado de la enfermedad subyacente como en el caso del lupus eritematoso sistémico y de los trasplantados renales. La afectación es con cierta frecuencia bilateral, siendo el fémur proximal y el cóndilo femoral en la rodilla los huesos más afectados. Los síntomas aparecen habitualmente después de 6 meses de tratamiento y preceden a los cambios radiológicos.

Los GC pueden provocar miopatía proximal y simétrica reversible, comenzando en la cintura pélvica con dificultad para subir escaleras y levantarse de una silla, de aparición insidiosa. Los enzimas musculares suelen ser normales. El tratamiento consiste en disminuir la dosis de GC. Otras molestias musculares que pueden aparecer con GC son mialgias o debilidad tras suspender el tratamiento, y la rotura tendinosa con el uso prolongado, sobre todo del tendón de Aquiles.

Complicaciones oftalmológicas

Tanto los compuestos tópicos como los sistémicos son potencialmente tóxicos para el ojo. Además de cataratas, uveítis y glaucoma, existe un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Tracto gastrointestinal

Los GC producen náuseas y molestias abdominales inespecíficas en 10-15% de los pacientes. Se discute la asociación con úlcera péptica, aunque en algunos trabajos se cita doble probabilidad de desarrollarla, sobre todo con dosis altas de GC y duración prolongada, así como en pacientes cirróticos, hipoalbuminémicos o tratados con AINE. Las úlceras tienden a desarrollarse de forma insidiosa, y suelen ser gástricas. Los pacientes con ulcus previo tienen una mayor probabilidad de reactivación, por lo que a estos sujetos y a los que presentan otros factores de riesgo se les deben administrar “protectores gástricos”.

Complicaciones neuropsiquiátricas

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen cambios neuropsiquiátricos, habitualmente leves como nerviosismo, insomnio, inapetencia y cambios de humor. Pueden aparecer alteraciones más serias como psicosis maniacodepresiva, esquizofrenia y alucinaciones, incluso suicidios. La hipertensión intracraneal benigna ocurre principalmente en niños en relación con dosis altas y administración prolongada.

Metabolismo

Los GC pueden agravar una diabetes o desencadenarla. La intolerancia a la glucosa e hiperglucemia suele tratarse con dieta, insulina o ambas, y no debe ser un factor importante en la decisión de iniciar o continuar un tratamiento con GC. El deflazacort parece tener un perfil más favorable sobre el metabolismo de la glucosa.

Los GC estimulan el apetito y provocan aumento de peso con redistribución de la grasa a favor de tronco y cara, pudiendo haber ensanchamiento lipomatoso del mediastino.

Dislipemia y arteriosclerosis

Los GC provocan hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y aumento de LDL. Es posible que se incremente el riesgo de arteriosclerosis, por lo que se recomienda control de los lípidos séricos e instaurar tratamiento en su caso.

Balance hidroelectrolítico

Por efecto mineralocorticoide se produce balance positivo de sodio y expansión de volumen extracelular, que puede originar edemas y ganancia de peso, así como hipopotasemia e hipertensión arterial. Por estos motivos, los GC deben utilizarse con precaución en hipertensos, cardiópatas y nefrópatas y reducir la ingesta de sodio. En ocasiones se administran diuréticos y suplementos de potasio. Los efectos sobre la tensión arterial son más frecuentes en hipertensos.

Trastornos de la piel

En alrededor del 40% de los pacientes tratados con 10-20 mg/día de prednisona aparecen petequias y equimosis, espontáneas ó ante pequeños traumatismos. Se

localizan con mayor frecuencia en antebrazos y dorso de manos. La piel es delgada y frágil, pudiendo aparecer estrías. También está descrito el acné esteroideo. Con la administración de dosis altas de GC se aprecia un retraso en la cicatrización de las heridas.

Disminución del crecimiento

Aparece en niños por la inhibición de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, que ocurre incluso con dosis relativamente bajas; la pauta a días alternos suprime menos el crecimiento. Algunos trabajos han comunicado una menor toxicidad en este aspecto del deflazacort. El retraso del crecimiento puede ser parcialmente compensado con la administración de hormona del crecimiento.

Complicaciones materno-fetales

Los GC a menudo causan amenorrea y trastornos menstruales, sobre todo con dosis altas. Parecen aumentar ligeramente la incidencia de prematuridad y paladar hendido.

Infecciones

Las infecciones representan la complicación más seria del tratamiento con GC, debida a la disminución de la formación de anticuerpos y a depresión de la inmunidad celular, relacionados con la dosis. Antes de iniciar un tratamiento con GC debe valorarse la posibilidad de infección activa no detectada, especialmente la tuberculosis.

Interacciones con otros fármacos

La actividad biológica puede disminuir por la utilización simultánea de fenobarbital, rifampicina y fenitoína, así como en situaciones de hipertiroidismo. Por el contrario, el hipotiroidismo y la insuficiencia hepática aumentan su actividad biológica.

Los pacientes tratados con GC requieren dosis superiores de salicilatos (ya que aceleran su eliminación), insulina, antidiabéticos orales, hipotensores y fármacos para el glaucoma. Pueden favorecer la intoxicación por digoxina debido a su acción hipocalemiante.

Repercusiones de otras enfermedades

La hipoalbuminemia aumenta la fracción libre de GC y los efectos secundarios, especialmente en pacientes cirróticos y con síndrome nefrótico.

Principios generales para la utilización de GC

Los GC son útiles en el tratamiento antiinflamatorio de algunas enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis y la polimialgia reumática. Las acciones de los GC en las enfermedades reumáticas son a menudo espectaculares, demostrándose un aumento de la supervivencia en el lupus eritematoso sistémico y las vasculitis. La gravedad del cuadro dictará el régimen de GC a emplear. En la Tabla 7.2 se exponen las enfermedades en las que los GC pueden estar indicados y aquéllas en las que no son eficaces.

Tabla 7.2.- Indicaciones de los glucocorticoides (GC):

A) Enfermedades reumáticas en las que los GC sistémicos pueden estar indicados.

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Polimialgia reumática
Arteritis de células gigantes
Poliarteritis nudosa,
Otras vasculitis
Polimiositis/dermatomiositis
Enfermedad de Behçet
Artritis crónica juvenil sistémica
Lumbociatalgia con compromiso radicular severo*

B) Enfermedades reumáticas en las que los GC sistémicos no están indicados:

Síndrome antifosfolípido
Artritis infecciosas
Enf. por depósito de cristales
Artrosis
Artropatía neuropática
Osteoporosis
Enfermedad de Paget
Fibromialgia
Lumbalgia y cervicalgia mecánicas

*indicación debatida

Antes de comenzar un tratamiento con GC tendremos en cuenta una serie de principios, sobre todo si el tratamiento va a ser prolongado:

- 1) Debemos contar con un diagnóstico cierto. La decisión de iniciar un tratamiento con GC implica que los beneficios superan los efectos adversos, por lo que debe cuantificarse la gravedad de la enfermedad.
- 2) Si el tratamiento con GC debe prolongarse durante varias semanas o meses aumenta la frecuencia de efectos adversos, por lo que la dosis será la mínima capaz de conseguir el efecto deseado. Siempre que sea posible se utilizará la terapéutica a días alternos.
- 3) La suspensión brusca de GC tras un tratamiento prolongado puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda.
- 4) Debe preguntarse si existen otras terapias que puedan reducir o minimizar la dosis de GC y los efectos adversos.
- 5) Deben tenerse en cuenta los factores que pueden predisponer a mayor toxicidad como ulcus péptico, diabetes, tuberculosis, otras infecciones crónicas, osteoporosis, hipertensión arterial, etc.
- 6) Aconsejar al paciente una dieta rica en calcio, pobre en sodio e hipocalórica, así como el ejercicio físico diario.
- 7) Administrar anti-H2 o preferiblemente inhibidores de la bomba de protones si existe historia previa de ulcus y evitar el uso conjunto de AINE.
- 8) Realización de densitometría y tratamiento preventivo si lo precisan en mujeres posmenopáusicas. Asimismo, consulta al oftalmólogo y controles de glucemia y lípidos.

Dosis

El uso de más de 15 mg de prednisona al día o su equivalente (18 mg de deflazacort) se consideran dosis altas y están indicadas en las enfermedades autoinmunes con manifestaciones graves.

Las dosis menores de 10 mg/d (12 mg de deflazacort) se utilizan cuando la enfermedad no puede ser controlada con un tratamiento menos tóxico y como puente en la artritis reumatoide mientras actúan otros fármacos modificadores de la enfermedad.

La rapidez con que se disminuye la dosis depende de la duración del tratamiento GC, de la enfermedad de base y su actividad clínica. Si el paciente ha estado en tratamiento sólo unas semanas con dosis medias, se pueden disminuir hasta suspender en dos semanas. En casos excepcionales como infección vírica grave o brote psicótico ha de reducirse drásticamente la dosis. En el lupus eritematoso sistémico, la reducción es habitualmente lenta, dependiendo del órgano afectado y de la gravedad.

La pauta a días alternos se recomienda en pacientes que requieren dosis altas de GC y que han conseguido una remisión con régimen diario. Esta modalidad de administración se ha mostrado útil sobre todo en niños y en casos de lupus, pero no en la artritis reumatoide, polimialgia reumática y arteritis de células gigantes. Los beneficios se demuestran sólo cuando se utiliza por períodos prolongados. Reduce las manifestaciones del síndrome de Cushing y provoca una menor inhibición del

crecimiento en niños, una reducción de las infecciones y una escasa o nula supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Los pulsos o bolos de GC consisten en la administración de 0,5 a 1 gramo de metilprednisolona durante tres días consecutivos, en un intento de conseguir una acción rápida minimizando la supresión del eje y los efectos adversos de la administración por vía oral. Las situaciones en las que pueden estar indicados son la anemia aplásica, la trombocitopenia o anemia hemolítica inmunes, y la glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La vía intraarticular o periarticular se emplea en el tratamiento de las artritis, las tendinitis y las bursitis. Se ha mostrado eficaz en la artritis reumatoide y en las tendinitis, entesitis y bursitis, aunque el efecto puede ser transitorio (semanas o meses). Es obligatorio descartar previamente la existencia de infección. Los GC más empleados son la triamcinolona y la parametasona, no debiendo aplicarse más de tres infiltraciones al año en la misma articulación. Las complicaciones de las infiltraciones son la infección, la atrofia de partes blandas con hipopigmentación, las roturas tendinosas y, en casos excepcionales, artropatía destructiva.

Formas de abstinencia a GC

Las consecuencias de la supresión brusca de GC son la insuficiencia suprarrenal aguda, la agudización de la enfermedad de base y el síndrome de adicción a los GC. Para establecer la existencia de supresión del eje hipotalámico debemos exigir que se cumplan cuatro criterios: cuadro clínico sugestivo (fiebre, hipotensión, vómitos,

astenia e hiperpotasemia), ausencia de otra explicación o enfermedad que justifique estos síntomas y demostración hormonal de supresión (determinación del cortisol basal y tras estímulo con ACTH).

La dependencia psíquica es la presencia de debilidad, letargia y cambios de humor sin evidencia de supresión del eje en un paciente que no tolere la reducción de GC. Debe ser una práctica general administrar GC cuando se somete al paciente a un estrés adicional como puede ser una anestesia general (100 mg de hidrocortisona la noche anterior a la cirugía y cada 8 horas el día de la intervención).

4 Dolor monoarticular

En este capítulo se desarrollará la actitud a seguir ante un paciente con dolor en una articulación, en particular las claves que necesita el médico de asistencia primaria para diferenciar la tendinitis de la artritis y del dolor referido.

Cuando un paciente consulta por dolor monoarticular ha realizarse una historia clínica completa. Debe recalcarse la forma de inicio y las características del dolor. Después una anamnesis completa, se realiza la exploración general y del aparato locomotor.

En la Tabla 4.1 se exponen las causas más importantes de dolor monoarticular.

Tabla 4.1.- Causas más frecuentes de dolor monoarticular

ARTICULARES

Artritis:

- Artritis séptica.
- Artritis por depósito de cristales (gota, pseudogota) *
- Artritis reumatoide (forma de comienzo monoarticular)
- Artritis idiopática juvenil (formas oligoarticulares)
- Espondiloartropatías seronegativas
- Enfermedad de Behçet

Artrosis *

Sinovitis vellosnodular pigmentaria

OSEAS

Osteomielitis epifisaria.

Necrosis ósea aséptica

Enfermedad de Paget

PARTES BLANDAS

Capsulitis adhesiva de hombro *

Tendinitis *

Bursitis *

Desarreglo interno (meniscopatía, cuerpo libre)

OTRAS

Distrofia simpático-refleja (Sudeck)

Dolor irradiado (radiculopatía, neuritis)

* Causas más frecuentes

Anamnesis

En la historia clínica, además de la edad, el sexo, la forma de comienzo, las características del dolor y el tiempo de evolución, debemos buscar factores precipitantes y síntomas constitucionales acompañantes.

Antecedentes y factores precipitantes

Debemos interrogar sobre posibles puertas de entrada para una infección articular o de partes blandas: adicción a drogas por vía parenteral, heridas, inyecciones intraarticulares o cirugía recientes. La diabetes mellitus, las prótesis articulares, las enfermedades sistémicas y el tratamiento inmunosupresor predisponen a las infecciones articulares.

Si han existido episodios recientes de diarrea o uretritis, deben sospecharse síndrome de Reiter y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal. La existencia de aftosis oral, afectación ocular, talalgia, lumbalgia nocturna, rigidez matutina o psoriasis orienta a espondiloartropatía.

Los antecedentes de crisis de podagra (artritis del primer dedo del pie), hiperuricemia o toma de diuréticos (sobre todo tiazídicos) en varones de edad media nos obligan a descartar artritis gotosa. Un traumatismo o acto quirúrgico previo y las comidas copiosas con abundante ingesta de alcohol pueden ser el desencadenante de una artritis gotosa.

Los traumatismos son asimismo causa frecuente de dolor monoarticular originado en tejidos blandos, como en las lesiones meniscales y ligamentosas de la rodilla, al igual que las tendinitis en cualquier localización. Existe una gran variedad de lesiones tendinosas relacionadas con esfuerzos repetidos y la práctica deportiva, como la tendinitis de cuádriceps y del Aquiles.

La presencia de una coagulopatía familiar o la toma de anticoagulantes orales

predispone al sangrado intraarticular (hemartros) espontáneo o después de traumas banales.

Forma de comienzo

El comienzo agudo es típico de los traumatismos, la artritis gotosa y las infecciones. El curso es en cambio más insidioso en la artrosis y diversas formas de tendinitis y artritis.

Ritmo del dolor

Los pacientes con dolor de ritmo mecánico suelen padecer artrosis o tendinitis. Esto significa que las molestias alivian completamente con el reposo, apareciendo fundamentalmente con el movimiento, con los cambios de postura y a medida que avanza el día. En cambio, el dolor de ritmo inflamatorio aparece con el reposo prolongado, aliviando con el paso del día. Provocan dolor inflamatorio las artritis, siendo característico que los pacientes subrayen la intensidad de las molestias al levantarse por las mañanas, habitualmente acompañado de rigidez e incapacidad para las actividades cotidianas.

Cuando el dolor no se puede definir como mecánico o inflamatorio, nos encontramos ante dos situaciones: a) dolor insoportable que despierta al paciente por las noches y no alivia con el reposo; es una situación que obliga a estudiar al paciente con urgencia, ya que puede estar causado por infección ósea o articular, metástasis y, a veces, compresión radicular; b) dolor quemante acompañado de parestesias o calambres o de localización imprecisa; debe orientarnos a dolor referido debido a radiculopatía o neuritis.

Incapacidad funcional

La incapacidad funcional nos da una idea de la repercusión de la enfermedad en las actividades del paciente. Los individuos con artritis refieren incapacidad para vestirse, asearse o bajar escaleras, sobre todo en las primeras horas del día. En la artrosis la incapacidad suele ser leve y con los cambios posturales, salvo en caso de afectación grave de cadera o rodilla. En las tendinitis, la incapacidad funcional va desde leve a

severa.

Síntomas generales

La presencia de fiebre y mal estado general obliga a descartar artritis séptica, aunque no debemos olvidar que otras causas de artritis aguda como la gota pueden cursar con fiebre.

Respuesta a tratamientos

Cuando el paciente cuenta una respuesta espectacular en pocos días a los antiinflamatorios no esteroideos y se trata de monoartritis localizada en miembros inferiores, probablemente estamos ante una artritis por microcristales. En caso de dolor en el hombro con episodios previos de dolor similar que han cedido con infiltración local, debemos sospechar bursitis o tendinitis del manguito de los rotadores.

Exploración física

En primer lugar, debemos explorar cuidadosamente los puntos dolorosos periarticulares; en el codo, la zona del epicóndilo (epicondilitis) y el olécranon (bursitis); en la rodilla, la zona de inserción de la pata de ganso (bursitis anserina); en el tobillo, el tendón de Aquiles y la región plantar del talón.

Prestaremos especial atención a la presencia de tumefacción, dolor y limitación articulares. Es sumamente importante detectar sinovitis; se habla de sinovitis o artritis cuando existe dolor en reposo, tumefacción y disminución de la movilidad pasiva en una articulación, especialmente si existe evidencia de líquido intraarticular (derrame sinovial). La artritis provoca dolor y limitación de la movilidad en todos los planos de movimiento de la articulación.

En la capsulitis adhesiva de hombro también se encuentra dolor y limitación en todos los planos de movimiento, aunque sin derrame articular.

Si la limitación es sólo en alguno de los planos o existe tumefacción muy localizada o eritema, se deben sospechar bursitis, tenosinovitis o celulitis. En estos casos se deberán realizar maniobras especiales, fundamentalmente movilización contra resistencia de la articulación según el tendón que se supone afectado; por ejemplo, en el hombro

doloroso por tendinitis del supraespinoso es característica la separación dolorosa contra resistencia; en el dolor en la base del dedo pulgar de la mano, la extensión de éste contra resistencia es sugestiva de tenosinovitis de De Quervain. En la rodilla, se deben tener en cuenta las maniobras meniscales y las maniobras ligamentosas.

Pruebas complementarias

En el paciente con dolor monoarticular la prueba complementaria de mayor interés es el estudio del líquido sinovial. Siempre que sea posible debemos intentar obtener una muestra mediante artrocentesis. Deben anotarse las características físicas del líquido (color, transparencia y viscosidad) y preparar tres muestras del mismo:

- 1) un tubo de bioquímica para recuento celular y diferencial, glucosa, proteínas y ácido láctico
- 2) un tubo estéril para tinción de gram y cultivo de rutina.
- 3) un tubo para la visualización de cristales con el microscopio óptico de luz polarizada.

En la Tabla 4.2 se expone la clasificación de los líquidos sinoviales en cuatro grupos según el grado de inflamación existente. Con esta clasificación se reduce considerablemente el espectro diagnóstico en una monoartritis.

La determinación de otras pruebas de laboratorio dependerá de la sospecha diagnóstica.

La radiología básica consiste en proyecciones anteroposterior y lateral de la articulación afectada y la contralateral. Si se sospecha tendinitis o bursitis, el estudio radiológico no es imprescindible, si bien podemos encontrar en algunos casos calcificaciones de partes blandas. Si se sospecha osteomielitis o artritis sacroilíaca pueden ser de ayuda la gammagrafía ósea con Tecnecio-Galio y la resonancia magnética.

Claves para el diagnóstico diferencial

Forma de comienzo

El comienzo agudo con dolor intenso, fiebre, tumefacción e incapacidad funcional obliga a descartar artritis séptica, por lo que la artritis aguda constituye una urgencia médica.

Localización del dolor

Ciertas localizaciones pueden ayudarnos a orientar el diagnóstico. En la articulación del hombro, la causa más habitual de dolor es la tendinitis del manguito de los rotadores, que aparece en adultos de ambos sexos y provoca dolor mecánico con diferente grado de incapacidad. En la articulación del codo, la causa más frecuente de dolor es la epicondilitis. En la muñeca y en la rodilla pueden causar dolor diferentes procesos, mientras que en el primer dedo del pie las causas habituales son la metatarsalgia por artrosis o bursitis local y la artritis gotosa. En las pequeñas articulaciones de las manos, la afectación de interfalángicas distales es típica de artrosis: La afectación de interfalángicas proximales puede deberse tanto a la artrosis como a la artritis.

Hallazgos de la exploración

Una vez explorado el paciente probablemente nos encontraremos con una de las tres situaciones siguientes:

1) Exploración normal o aparentemente normal.- Debemos realizar una exploración más completa, incluyendo palpación de partes blandas y maniobras contra resistencia. Si son normales, el dolor de tipo quemante con o sin parestesias que incluye territorios no articulares de un miembro nos orienta a dolor radicular o neuritis (como en el síndrome del túnel carpiano y en el neuroma de Morton). En otros casos se trata de dolor referido de otra articulación, como en la cervicobraquialgia por tendinitis de hombro o en el dolor de rodilla por afectación de la cadera del mismo lado. El dolor continuo que despierta al paciente puede estar en relación con enfermedad ósea como osteomielitis.

En ocasiones la exploración puede ser normal en presencia de alteración mecánica de la articulación, como en el bloqueo por cuerpo libre o rotura meniscal; en estos casos la

anamnesis es definitiva para guiar el diagnóstico. La exploración también puede ser normal en la artritis intermitente y en los pacientes con artralgias inflamatorias si son explorados por la tarde (cuando ya están asintomáticos). En estos casos puede ser de ayuda advertir al paciente que acuda a la consulta en fase aguda para realizar una nueva exploración.

2) Dolor con o sin limitación a la movilización articular en algunos de los planos de movimiento.- En esta situación son de gran importancia las maniobras de movilización contra resistencia y las maniobras especiales de cada articulación (por ejemplo, las maniobras meniscales en rodilla) así como la palpación de partes blandas en busca de puntos dolorosos como ocurre en la bursitis.

3) Dolor y limitación a la movilización articular en todos los planos de movimiento o patrón capsular.- La clave diagnóstica reside en determinar si existe derrame articular (Tabla 4.2). Si se trata del hombro debemos descartar además capsulitis adhesiva.

En un derrame de tipo mecánico (menos de 2.000 células/mm³) la causa más frecuente de dolor monoarticular es la artrosis (Tabla 4.2). Si no llegamos al diagnóstico con una evaluación clínica y radiológica inicial, puede ser de ayuda la Resonancia magnética (nos permite descartar meniscopatía y osteonecrosis).

Tabla 4.2.- Diagnóstico diferencial de una monoartritis según las características del líquido sinovial.

MECANICO	INFLAMATORIO	PURULENTO	HEMORRAGICO
Artrosis	Gota	Artritis séptica	Traumatismos
Artritis traumática	Pseudogota	Gota	Hemofilias
Necrosis ósea aséptica	Artritis reumatoide	Pseudogota	Tto. anticoagulante
Amiloidosis	Artritis psoriásica		Sdr. hombro
Meniscopatía	Artritis tuberculosa		hemorrágico del anciano
	Lupus eritematoso		
	Enfermedad de Behçet		Sinovitis V.
	Sinovitis V. pigmentaria		pigmentaria

Si el derrame es de tipo inflamatorio, debemos realizar el diagnóstico diferencial en base a los datos clínicos y al estudio del líquido sinovial y otras pruebas complementarias. En ausencia de cristales (urato y pirofosfato), que son la causa más frecuente de monoartritis intermitente, pensar en otras entidades como la enfermedad de Behçet, el reumatismo palindrómico y algunas espondiloartropatías. Si se trata de una monoartritis de más de 2-3 meses de duración y no se ha llegado al diagnóstico, está indicada la realización de biopsia sinovial, para descartar la artritis tuberculosa y la sinovitis vellosnodular pigmentaria.

El líquido sinovial con más de 50.000 leucocitos/mm³ es sugestivo de artritis infecciosa, aunque en ocasiones puede ser debido a artritis gotosa. Si existe alta sospecha de artritis infecciosa está justificado el tratamiento antibiótico empírico desde que se haya remitido el líquido sinovial al laboratorio.

Las causas más frecuentes de líquido sinovial hemorrágico son la punción traumática, los traumatismos, los trastornos de la coagulación y los tumores articulares. Si el líquido cambia de color a medida que se extrae, sospechar punción traumática. En caso

contrario debemos realizar estudio de coagulación.

Prototipos de pacientes y enfermedades asociadas.

1) Paciente de 40 años, trabajador manual, que refiere dolor de tipo mecánico en hombro derecho con limitación funcional leve de 2 meses de evolución. Episodio similar 4 años antes.

Comentario.- la causa más frecuente de dolor de hombro es la tendinitis del manguito de los rotadores, que puede diagnosticarse con facilidad mediante las maniobras de movilización contra resistencia.

2) Varón de mediana edad que consulta por dolor en tobillo de 8 horas de duración con inflamación y cojera. Se realiza artrocentesis, extrayéndose líquido sinovial inflamatorio.

Comentario.- aunque la causa más probable es la artritis gotosa, debe descartarse infección articular.

3) Mujer de 50 años, obesa, que consulta por dolor de tipo mecánico en rodilla. A la exploración, la movilidad está conservada y no se aprecia derrame articular.

Comentario.- La causa más probable es la artrosis primaria. Debemos explorar cuidadosamente la cadera del mismo lado, ya que en ocasiones las coxopatías producen dolor irradiado a la rodilla. Además, palpemos la cara interna de la rodilla en busca de puntos dolorosos en la zona de la pata de ganso y realizaremos maniobras meniscales y rotulianas. Se debe solicitar radiografía simple y, dependiendo del caso, resonancia magnética.

4) Varón de 21 años que consulta por dolor crónico en región aquílea derecha de predominio matinal. Un año antes presentó artritis de rodilla durante varios meses. Además, refiere dolor lumboglúteo al llevar acostado más de 6 horas.

Comentario.- se trata de un cuadro clínico muy sugestivo de espondiloartropatía (lumbalgia inflamatoria, artritis asimétrica de miembros inferiores y posible tendinitis aquílea). Se deben solicitar radiografías de sacroilíacas.

5 Dolor poliarticular

En este capítulo se expone la actitud a seguir ante un paciente con dolor generalizado o poliarticular. Es un desafío para el médico diferenciar en un extremo enfermedades orgánicas graves y en el otro cuadros de etiología incierta como la fibromialgia. Son numerosas y de muy distinta etiología las enfermedades que pueden cursar con dolor generalizado o poliarticular; las más frecuentes se resumen en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1.- Causas más frecuentes de dolor generalizado o poliarticular:

ARTICULARES

Poliartritis:

- Artritis reumatoide
- Conectivopatías
- Polimialgia reumática
- Artritis por depósito de cristales
- Artritis crónica juvenil
- Espondiloartropatías

Artrosis primaria generalizada.

Enfermedad de Forestier Rotés-Querol o Hiperostosis esquelética difusa

OSEAS

Osteomalacia

Metástasis óseas, Mieloma

PREDOMINIO DE MIALGIAS

Polimiositis

Mialgias en el seno de infección vírica

Fibromialgia

Síndromes extrapiramidales

Psicógena

Fármacos: quinolonas, glucocorticoides, estatinas

Para llegar al diagnóstico debe realizarse una historia clínica muy detallada, por lo que es conveniente citar al paciente para una visita programada.

Anamnesis

Forma de comienzo

El interrogatorio debe valorar en primer lugar la forma de aparición del cuadro. Las quejas insidiosas y de larga evolución pueden sugerir el diagnóstico de artrosis o fibromialgia. En cambio, las poliartromialgias de comienzo reciente pueden estar relacionadas con enfermedad de cierta importancia (poliartritis, polimialgia reumática y neoplasias). Algunas poliartritis tienen un comienzo agudo, sobre todo las relacionadas directa (poliartritis séptica) o indirectamente (Síndrome de Reiter) con agentes infecciosos. También tienen un comienzo agudo las mialgias en el contexto de infección vírica.

Ritmo del dolor

Los pacientes con dolor de ritmo mecánico suelen padecer artrosis. Esto significa que las molestias alivian completamente en reposo, apareciendo con el movimiento, con los cambios de postura y a medida que avanza el día. En cambio, el dolor de ritmo inflamatorio aparece con el reposo prolongado, aliviando con el paso del día. Provocan dolor inflamatorio las poliartritis, las artralgias de las colagenosis y la polimialgia reumática, siendo característico que los pacientes subrayen la intensidad de las molestias al levantarse por las mañanas, habitualmente acompañadas de rigidez e incapacidad funcional.

Cuando el dolor no se puede definir como mecánico o inflamatorio, nos encontramos ante dos situaciones: a) dolor insoportable que despierta al paciente por las noches y no alivia ni empeora de forma especial con el reposo o con el movimiento; en este caso se debe estudiar al paciente con urgencia porque puede corresponder a metástasis óseas ó infección; b) si el dolor es de ritmo indefinido, habitualmente con predominio mecánico de larga evolución y se asocia a cefalea, astenia y trastorno del sueño, debemos descartar fibromialgia.

Incapacidad funcional

La incapacidad funcional nos puede dar una idea de la repercusión de la enfermedad;

los individuos con poliartritis sufren a menudo incapacidad para las actividades de la vida diaria como vestirse, asearse o bajar escaleras, sobre todo en las primeras horas del día; en la artrosis, la incapacidad suele ser leve y con los cambios posturales, salvo en casos evolucionados con afectación de cadera o rodilla. En la fibromialgia y el reumatismo psicógeno la incapacidad es leve. En las enfermedades óseas, como la osteoporosis, la incapacidad funcional depende de la existencia de complicaciones como las fracturas.

Respuesta a tratamientos previos

Este es un apartado al que los médicos no damos a menudo la importancia que se merece, ya que también puede ayudar a orientar el diagnóstico. Así por ejemplo la fibromialgia mejora poco con analgésicos o AINE.

El dolor debido a metástasis óseas puede no mejorar con los analgésicos habituales, precisando mórficos o bifosfonatos.

En las poliartritis, sin embargo, son claramente eficaces los AINE y los glucocorticoides, de modo que el paciente refiere un empeoramiento cuando olvida la medicación o ésta se suspende. En la polimialgia reumática, el ejemplo más destacado, se produce una mejoría rápida con dosis bajas de glucocorticoides.

Anamnesis general

Debemos investigar la existencia de síntomas como fiebre, pérdida de peso, clínica cardiorrespiratoria, digestiva o urinaria, lesiones dérmicas y mucosas y síntomas oculares. La anamnesis general permite encontrar síntomas que el paciente no suele relatar de forma espontánea y que pueden ser de gran ayuda, como cefalea, astenia, insomnio y depresión, la mayoría de los cuales están presentes en el reumatismo psicógeno y en la fibromialgia. La cefalea de comienzo reciente en ancianos con polimialgia reumática obliga a descartar arteritis de la temporal.

Exploración física

La exploración debe ser completa. La exploración general permite descartar lesiones mucocutáneas, adenopatías, alteraciones en la auscultación o en la palpación abdominal

y focalidad neurológica.

Una vez concluida la exploración general se realiza la exploración de la columna y de las articulaciones periféricas. Prestaremos especial atención a la presencia de tumefacción, dolor y limitación articulares. Es sumamente importante detectar sinovitis, que suele comportarse como dolor y limitación de la movilidad en todos los planos de movimiento de la articulación, habitualmente con palpación de derrame o tumefacción blanda periarticular. La presencia de nódulos artrósicos en los dedos de las manos es muy frecuente en la población y pueden no estar relacionados con síntomas a otros niveles. Además, debemos explorar cuidadosamente la presencia de puntos fibromiálgicos, dado que la fibromialgia es la causa más frecuente de dolor generalizado.

Pruebas complementarias

En pacientes con dolor generalizado es habitual solicitar estudios radiológicos simples, sobre todo de columna vertebral. Se debe recordar que en el caso de fibromialgia típica no son necesarios dichos estudios, salvo con la finalidad de descartar otras enfermedades.

En la poliartritis son interesantes las radiografías simples de manos, pelvis y tórax, además de otras articulaciones afectadas que se considere. Las radiografías de manos y pelvis están justificadas por ser necesarias para el diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide (erosiones en pequeñas articulaciones de manos) con las espondiloartropatías (sacroileítis) y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (calcificación del ligamento triangular del carpo y de la sínfisis del pubis).

La gammagrafía ósea con compuestos de Tecnecio es especialmente útil en pacientes en que se sospechen metástasis óseas. También puede ser de ayuda ante casos de dolor generalizado si existen dudas diagnósticas.

Las determinaciones de laboratorio se solicitarán en función de la sospecha clínica.

En muchos pacientes con dolor generalizado o poliarticular será suficiente con la realización de hemograma, VSG y bioquímica elemental. El laboratorio va a ser de

mucha utilidad en las poliartritis y en los pacientes con síntomas constitucionales. Si se objetiva poliartritis siempre debe solicitarse, además de la analítica general, el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti ADN, entre otros. Por último, debemos recordar el valor diagnóstico del líquido sinovial, ya que tanto la gota como la pseudogota pueden cursar con afectación poliarticular.

Claves para el diagnóstico diferencial

Edad

La mayoría de los pacientes que consultan por dolor generalizado o poliarticular suelen ser mujeres de mediana edad, en las que son más frecuentes la artritis reumatoide, las conectivopatías, la fibromialgia y muchas formas de artrosis.

La causa más frecuente de dolor generalizado en la infancia son las mialgias en el seno de infección vírica.

En los ancianos existe una forma particular de artropatía inflamatoria, la polimialgia reumática.

Diferencias según la localización del dolor

La presencia de dolor generalizado incluyendo cefalea y dolor en territorios articulares y no articulares orienta al diagnóstico de fibromialgia, salvo en ancianos en que obligan a descartar arteritis temporal. El predominio de articulaciones periféricas, sobre todo manos, respetando la columna dorsolumbar, es un patrón característico de artritis reumatoide y conectivopatía. En cambio, el predominio en miembros inferiores y asimétrico sugiere espondiloartropatía. En la polimialgia reumática hay un predominio del dolor en cinturas escapular y pelviana, que es típico de la enfermedad. En la artrosis primaria generalizada es habitual la afectación de columna vertebral, primeros dedos de manos y pies, interfalángicas distales y rodillas.

Prototipos de pacientes y enfermedades asociadas

1) Paciente mayor de 50 años con dolor vertebral insoportable de predominio

nocturno y comienzo reciente, astenia, anorexia y pérdida de peso.

Se deben descartar metástasis óseas; además de una historia clínica completa, pueden ser de ayuda las pruebas de laboratorio y la gammagrafía ósea.

2) Mujer de mediana edad con poliartalgias de ritmo inflamatorio, tumefacción, rigidez matinal e incapacidad funcional. El comienzo es reciente y a la exploración se aprecia sinovitis. En las exploraciones complementarias llama la atención la elevación de la VSG.

Se deben descartar artritis reumatoide, conectivopatía y espondiloartropatía. Tienen interés los estudios analíticos, incluyendo factor reumatoide y anticuerpos antinucleares, así como radiografías de manos, tórax y pelvis.

3) Anciano con dolor de comienzo reciente de predominio en región cervical, hombros, región lumbar y caderas, de ritmo inflamatorio con rigidez e incapacidad funcional matutina. La exploración es normal, aunque el paciente insiste en que sería ideal que el médico lo valorara por la mañana, ya que entonces está mucho peor. La VSG es superior a 40 mm a la primera hora.

Es un cuadro clínico muy sugestivo de polimialgia reumática. El tratamiento con Prednisona a dosis de 10-15 mg/d suele producir una mejoría espectacular de las molestias. Debemos tener precaución ya que la polimialgia puede ser una manifestación de la arteritis de la temporal, en la que además son característicos otros síntomas como cefalea, claudicación mandibular, déficit de visión y engrosamiento arterial de la arteria temporal.

4) Mujer de mediana edad, con dolor generalizado, cefalea tensional, parestesias, calambres, astenia y trastorno del sueño. La exploración física es normal.

Debemos descartar fibromialgia y reumatismo psicógeno. La presencia de puntos fibromiálgicos positivos apoya el diagnóstico de fibromialgia. Si los puntos son negativos, ó existe dolor exagerado a la presión de cualquier zona de partes blandas en presencia de síntomas evidentes de neurosis, orientará a reumatismo psicógeno.

A veces puede confundir con enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo o el

lupus eritematoso sistémico.

5) Paciente mayor de 40 años con poliartralgias de larga evolución de ritmo mecánico y predominio en columna cervical, primeros dedos de manos y rodillas, con buen estado general. La exploración física y la radiología son típicas de artrosis.

Se trata de un caso clínico de fácil diagnóstico. No obstante, debemos recordar que en un paciente pueden coexistir artrosis y artritis, por lo que si el dolor es de ritmo inflamatorio o el líquido sinovial no es mecánico hay que plantear otro diagnóstico además de la artrosis. Otra asociación frecuente es la de artrosis con fibromialgia.

6) Paciente con lumbalgia mecánica de larga evolución que cursa por brotes. Actualmente consulta por dolor y tumefacción en muñecas y rodillas. A la exploración se observa sinovitis en muñecas y nódulos de Heberden en dedos de manos. La radiografía simple de manos y pelvis muestra signos artrósicos.

En este caso coexisten la artrosis y la artritis en un mismo paciente, lo cual no es infrecuente.

7) Paciente de mediana edad que realiza trabajo manual poco gratificante, en situación de baja laboral prolongada. Presenta dolor vertebral sin incapacidad funcional, con afectación aditiva de diversas articulaciones. A la exploración se aprecia magnificación del dolor, con hallazgos radiológicos de artrosis leve y enfermedad discal sin compromiso radicular.

En este caso se debe sospechar *rentismo*; el paciente no suele mejorar con los tratamientos y va a demandar nuevas exploraciones complementarias.

Artritis Reumatoide

Concepto

La artritis reumatoide (AR), una enfermedad sistémica de etiología desconocida, es la causa más frecuente de poliartritis crónica.

Epidemiología

Distribuida por todo el mundo, afecta al 0,5-2% de la población mayor de 18 años, 3 veces más a mujeres que a varones. El estudio EPISER (estudio epidemiológico de las enfermedades reumáticas en España) detectó una prevalencia estimada de AR del 0,5% (0,2-0,8%). La encontramos en todas las edades, sobre todo entre los 20 y 60 años con picos a los 35 y 45. La AR parece haber disminuido en frecuencia en las últimas décadas.

Etiopatogenia

En la AR existen múltiples genes responsables de la susceptibilidad a la enfermedad. La coincidencia (concordancia) en gemelos univitelinos es del 30-50%, mientras que en otros parientes consanguíneos es del 5-10%, lo que indica que otros factores además de genéticos son necesarios para el desarrollo de la enfermedad. La AR se asocia con el HLA-DR4 en aproximadamente el 70% de los casos en Estados Unidos y Europa occidental, comparado con el 25-30% de los sujetos normales, con un riesgo relativo entre 2 y 14 dependiendo de las poblaciones (en España el riesgo relativo es de 2). Las variantes DR4 asociadas a la AR son Dw4 y Dw14 (DRB 0104 y DRB 0404), que se asocian a una mayor severidad y manifestaciones extraarticulares de la enfermedad. También se ha encontrado asociación con los HLA-DR1 y DR10, que comparten con el DR4 una secuencia específica de aminoácidos que se conoce como “epítipo compartido” de la AR.

En el modelo clásico de etiopatogenia de la AR, los inmunocomplejos formados por factores reumatoides y quizá otros autoanticuerpos, fijan el complemento y liberan factores quimiotácticos como C5a. Posteriormente, las células inflamatorias son reclutadas a la cavidad articular donde son activadas y contribuyen a la destrucción articular. Los neutrófilos se acumulan en particular en el líquido sinovial donde fagocitan los inmunocomplejos y liberan

enzimas proteolíticas.

Aunque los inmunocomplejos pueden explicar muchas de los fenómenos inflamatorios agudos de la AR, el prominente infiltrado sinovial de células T sugiere que estas células son la clave de la etiopatogenia.

Los genes HLA-DR participan en la presentación antigénica por la capacidad de unirse a péptidos artritogénicos (no identificados por ahora) que pueden causar la AR. Muchos autoantígenos son posibles candidatos, lo que se ha demostrado a partir de estudios celulares in vitro, como el colágeno de tipo II, los proteoglicanos, la proteína de unión del cartílago, las proteínas *heat shock*, etc. Por tanto, existe la hipótesis de que un autoantígeno puede desencadenar la enfermedad en un individuo genéticamente susceptible. El factor reumatoide (FR) no parece interpretar un papel etiológico primario, aunque podría intervenir en la perpetuación de la enfermedad. De todas formas, la presencia de FR aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

Es una enfermedad poligénica, de manera que cuantos más alelos de riesgo mayor es la predisposición a la enfermedad. Además del epítipo compartido (relacionado con el HLA-DR), que sigue siendo el principal marcador genético, se han identificado nuevos genes como el PTPN22 y otros. Sin embargo, la contribución de estos genes al desarrollo de la enfermedad es bajo. Existen factores ambientales asociados a la AR, en particular el hábito de fumar en asociación con el epítipo compartido y la AR con anticuerpos anti péptido cíclico positivos. El tabaco aumenta el riesgo de AR de manera inequívoca, mientras el alcohol parece reducir el riesgo.

Los estudios de las últimas décadas han resaltado asimismo la importancia de las citocinas, con un desbalance en la AR, de modo que las citocinas derivadas de los linfocitos T están presentes en cantidades pequeñas, mientras que las citocinas derivadas de macrófagos y fibroblastos de la sinovial reumatoide, como interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-15, IL-18, factor de

necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos y otras, se producen en grandes cantidades. Las células adyacentes a los sinoviocitos expresan otras citocinas, metaloproteasas y mediadores como prostaglandinas y óxido nítrico.

Las intervenciones terapéuticas con anti-TNF y anti-IL-1 refuerzan la importancia de las citocinas en la AR. El mecanismo de acción de anti-TNF in vivo es complejo y probablemente incluye la supresión de otras citocinas proinflamatorias, a la vez que disminuye la infiltración sinovial y la angiogénesis e interfiere con los osteoclastos. Cuando se suspende el tratamiento anti-TNF, la AR recidiva, por lo que debe existir una activación crónica de los linfocitos T en la sinovial, antígeno dependiente y antígeno independiente. El empleo de anti-TNF ha demostrado que se previene la destrucción del cartílago articular y el hueso, lo cual probablemente involucra la supresión de los osteoclastos en las lesiones articulares. Se ha observado un incremento de la expresión de RANKL en células T y sinoviocitos de AR así como de osteoprotegerina, que se normaliza con tratamiento anti-TNF. El RANKL es el ligando de RANK y regula la resorción ósea (en presencia de TNF, contribuye a la maduración y activación de los osteoclastos), mientras que la osteoprotegerina la previene.

Anatomía patológica

Inicialmente se produce edema y discreta proliferación de células sinoviales. En la AR establecida la sinovial aparece muy edematosa y forma vellosidades. Es característica la hipertrofia e hiperplasia de células sinoviales (aumento a 6-10 capas o más) y el infiltrado inflamatorio subsinovial, sobre todo de linfocitos T.

Los nódulos reumatoides constan de zona de necrosis central, un área inflamatoria en empalizada y tejido conjuntivo vascular con fibroblastos en la zona más periférica.

Cuadro clínico

Lo más frecuente es la aparición insidiosa de dolor y tumefacción en pequeñas articulaciones de manos con edema y rigidez matutina prolongada. Es característico que las molestias alivien con el movimiento y a lo largo del día. El compromiso articular evoluciona en semanas o meses

a un patrón de poliartritis simétrica.

Con menor frecuencia la AR comienza con parestesias en ambas manos (síndrome del túnel del carpo) o poliartralgias recurrentes o monoartritis de muñeca o rodilla, tenosinovitis o, más raramente, con síntomas constitucionales prominentes. En el 10% el comienzo es agudo. Los pacientes pueden referir síntomas generales como cansancio, pérdida de peso o adenopatías.

La AR afecta a cualquier articulación periférica y a la columna cervical, quedando únicamente a salvo la columna dorsolumbar y las sacroilíacas. En la Tabla 8.1 se expone la frecuencia aproximada con la que se afectan las diferentes articulaciones.

Tabla 8.1.- Articulaciones afectadas en la artritis reumatoide y su frecuencia aproximada.

Metacarpofalángicas	87 %
Muñecas	82 %
Interfalángicas proximales	62 %
Rodillas	56 %
Metatarsfalángicas	48 %
Hombros	47 %
Tobillos	53 %
Codos	21 %

Manos

Es típica la afectación de pequeñas articulaciones de los dedos y las muñecas, en particular de metacarpofalángicas e interfalángicas, con carácter simétrico. Con el paso de los años aparecen deformidades, sobre todo en los casos más graves. El ligamento lateral interno de la segunda metacarpofalángica suele ser el primero en romperse, conduciendo a subluxación palmar de la articulación. También aparece migración radial del carpo, subluxación palmar de la primera metacarpofalángica con hiperextensión de la interfalángica, por afectación del extensor corto del pulgar (conocida como *pulgar en zeta*) y desviación cubital de los dedos. Otra deformidad frecuente son los dedos en *cuello de cisne*, que consisten en hiperextensión de

interfalángicas proximales por acortamiento de los músculos interóseos. La deformidad en flexión de interfalángicas proximales se denomina *en boutonnière*, menos frecuente y debida a la rotura de las bandas de sujeción del tendón extensor.

La tenosinovitis flexora de manos ocurre en el 55%. La tenosinovitis extensora crónica es responsable de las roturas tendinosas en el dorso de la muñeca, comenzando por el extensor del quinto dedo y posteriormente el cuarto y el tercero.

La afectación radiocarpiana es común, con tumefacción más evidente en la cara dorsal de la articulación y participación de la bursa y tendón cubitales, así como rotura del ligamento radiocubital y migración dorsal del cúbito (signo de la tecla de piano). La articulación de la muñeca pierde rápidamente la movilidad en extensión. La afectación intercarpiana y carpometacarpiana es también frecuente.

En la cara palmar del carpo puede haber compresión del nervio mediano, responsable del síndrome del túnel del carpo.



SINOVITIS CLINICA SOBRE TODO EN IFP Y EN MUÑECAS



ROTURA TENDINOSA 5º DEDO EN AR

Hombro

La mitad de los pacientes con AR presentan signos radiológicos de la enfermedad en la articulación del hombro, mientras que los signos patológicos por ecografía llegan hasta el 75%. Se produce dolor de hombro y, en casos avanzados, limitación para las actividades de la vida diaria y destrucción de la articulación. Es típica la sinovitis de la bursa subacromial con tendinitis del manguito de los rotadores, que en ocasiones evoluciona a la rotura.

Codo

Tanto las articulaciones cúbito-humerales como radio-humerales están frecuentemente afectadas en la AR, desarrollándose precozmente contractura en flexión del codo (limitación de la extensión). También podemos encontrar bursitis olecraniana y nódulos. Los nódulos son característicos de la AR seropositiva y deben buscarse siempre en la zona de extensión de antebrazos y codos.

Cadera

El compromiso de la articulación coxofemoral (50%) suele ser simétrico y aparece en las formas más agresivas de la enfermedad, conduciendo a limitación funcional grave.

Rodilla

Se afecta con mucha frecuencia y en ocasiones es forma de comienzo de AR como monoartritis. La sinovitis crónica puede conducir a contractura en flexión y atrofia muscular, genu-valgo e inestabilidad, siendo una de las principales causas de incapacidad en la AR. En el hueso poplíteo puede aparecer una tumefacción blanda y dolorosa conocida como quiste de Baker, resultado del aumento de líquido sinovial en la bursa gastrocnemio-semimembranosa, en contacto con la cavidad articular. En ocasiones el quiste puede romperse y provocar un cuadro muy similar a una tromboflebitis, con dolor y edema de la pantorrilla; por este motivo se le denomina síndrome *pseudotromboflebítico*.

Pie

Las articulaciones metatarsfalángeas están casi siempre afectadas en la AR, conduciendo a callosidades por caída del arco de apoyo anterior de los dedos. Los pacientes sufren a menudo dolor en la zona de apoyo de estas callosidades, descrito como sensación de tener *piedrecitas o cristales*. Las deformidades habituales son los dedos en martillo (subluxación dorsal de la primera falange y flexión de interfalángica proximal y distal) y la deformidad en valgo del primer dedo). En el retropie, la AR produce artritis de tobillo, tenosinovitis del tibial posterior y del peroneo y tenosinovitis del tendón de Aquiles. En fases avanzadas puede aparecer deformidad de pie plano con talón valgo por lesión de ligamentos colaterales, sobre todo del tibioastragalino.



PIE REUMATOIDE TRIANGULAR



NODULO REUMATOIDE EN TALON

Columna cervical

La afectación cervical es frecuente en la AR, implicando a las articulaciones de Luschka e

interapofisarias, que conduce a desestructuración y listesis de las vértebras. No obstante, la lesión más importante es la subluxación atloaxoidea. La subluxación anterior es la más frecuente y se inicia con lesión del ligamento transverso del atlas, evolucionando a erosiones de la apófisis odontoides y en casos graves a compresión medular. El síntoma más frecuente es la cefalea occipital, mientras que los síntomas neurológicos (paraparesia, tetraparesia y trastornos esfinterianos) son más frecuentes cuando la subluxación es grave o de tipo vertical.



Resonancia magnética: DESTRUCCION ODONTOIDES en AR

Otras articulaciones

Las articulaciones acromioclaviculares, esternoclaviculares y témporomandibulares están implicadas con gran frecuencia. El dolor matinal con la masticación es típico de la afectación témporomandibular. La sinovitis de las articulaciones cricoaritenoides puede producir ronquera y, en casos graves, estridor inspiratorio.

Manifestaciones extraarticulares

La más frecuente son los **nódulos reumatoides** (25%), característicos de pacientes con FR

positivo. Son de consistencia elástica y no dolorosos, apareciendo en zonas de roce, sobre todo en codos (subcutáneos o en la bursa olecraniana), cuero cabelludo, zona isquiática, Aquiles y tendones flexores de las manos. A veces pueden aparecer en el pulmón, en la válvula mitral o en las cuerdas vocales. Excepcionalmente pueden hacerse necróticos y provocar fístulas o ulceraciones.

La **vasculitis** es rara en la AR. Se caracteriza por lesiones en el pliegue ungueal, gangrena digital, fenómeno de Raynaud, púrpura, neuropatía sensitiva leve y úlceras crónicas en las piernas. La arteritis de grandes vasos tipo poliarteritis nudosa es una complicación grave que puede provocar la muerte por hemorragia intestinal. Es propia de AR erosiva y nodular de larga evolución en varones con artritis poco activa cuando debuta la vasculitis.

El **síndrome de Felty** (< 1%) consiste en la tríada AR, neutropenia y esplenomegalia, más frecuente en AR agresivas seropositivas con HLA-DR4, vasculitis y manifestaciones extraarticulares. Puede complicarse con hepatomegalia, adenopatías, trombopenia, úlceras en piernas y mayor susceptibilidad a infecciones.

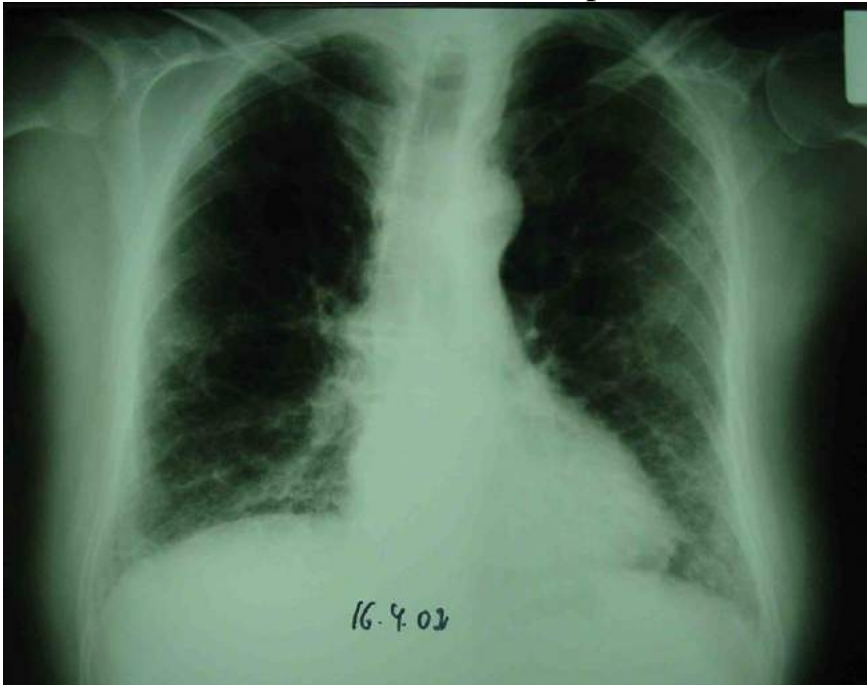
El compromiso del **sistema nervioso** es fundamentalmente periférico. Se produce síndrome del túnel carpiano (22%), atrapamiento del nervio cubital, del sural o del interóseo posterior. Otras raras causas de neuropatía son la vasculitis, la amiloidosis y la yatrogenia por fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). La mielopatía cervical se produce en algunos casos de subluxación atloaxoidea, si bien parece ser menos frecuente con las nuevas terapias de la enfermedad.

En la AR se ha descrito **miositis** focal en algunos pacientes, pero es más frecuente la debilidad por atrofia muscular y la yatrogenia por glucocorticoides.

El compromiso **cardíaco** de la AR es a menudo subclínico, con pericarditis en el 5% (por

necropsia en el 40%), miocarditis granulomatosa o granulomas valvulares.

La **afectación pulmonar** predomina en pacientes con FR. La pleuritis se detecta en el 5% (25% por necropsia). El líquido pleural es característico, con glucosa baja y FR positivo. Hasta 1/3 de las AR presentan trastorno de las pruebas funcionales respiratorias, de carácter leve. La fibrosis pulmonar es poco frecuente (<5%) y se suele asociar a otras manifestaciones pulmonares como nódulos y pleuritis. Otras manifestaciones infrecuentes son la alveolitis fibrosante y la bronquiolitis obliterante. Los nódulos reumatoides pulmonares son poco frecuentes (0,3%), a menudo asociados a nódulos sistémicos, con un tamaño entre 0,5 y 5 cm de diámetro, localizados en lóbulos periféricos cerca de la pleura visceral y con alguna frecuencia cavitados. El síndrome de Caplan se define por la asociación de nódulos pulmonares y fibrosis en mineros con neumoconiosis por asbesto-sílice.



FIBROSIS PULMONAR EN AR

En el **riñón** de pacientes con AR muestra, en líneas generales, alteraciones mínimas. Si existe trastorno evidente con sedimento urinario patológico debemos descartar amiloidosis y toxicidad por fármacos, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden provocar

necrosis papilar, insuficiencia prerrenal y nefritis intersticial.

La AR puede producir diversas **manifestaciones oculares**. La más común es el síndrome de Sjögren, con sequedad ocular crónica en pacientes con AR avanzada y con otras manifestaciones extraarticulares. Las manifestaciones oculares específicas de la AR son la epiescleritis, la escleritis y la escleromalacia perforante. La escleritis es más grave y produce dolor intenso; las formas localizadas con histología de nódulo reumatoide conducen a escleromalacia perforante.

El síndrome de hiperviscosidad, infrecuente, se produce por aumento de macromoléculas como fibrinógeno y FR. Cursa con disnea, epistaxis, insuficiencia cardíaca, ingurgitación de las venas retinianas, vértigo, síncope o cefalea.

En la AR podemos encontrar adenopatías y esplenomegalia (15%) así como osteoporosis multifactorial, debida a la actividad inflamatoria, a la inmovilidad y al empleo de corticoides).

Hay que reseñar, no obstante, que con un mejor control de la enfermedad en las dos últimas décadas, las manifestaciones extraarticulares, a excepción de los nódulos y el Sdr. de Sjögren secundario, son infrecuentes.

Radiología

Los hallazgos característicos de la AR son el aumento de partes blandas, la osteoporosis periarticular, las erosiones, el estrechamiento global del espacio articular y las subluxaciones. Es rara la anquilosis ósea, salvo en el carpo o el tarso.

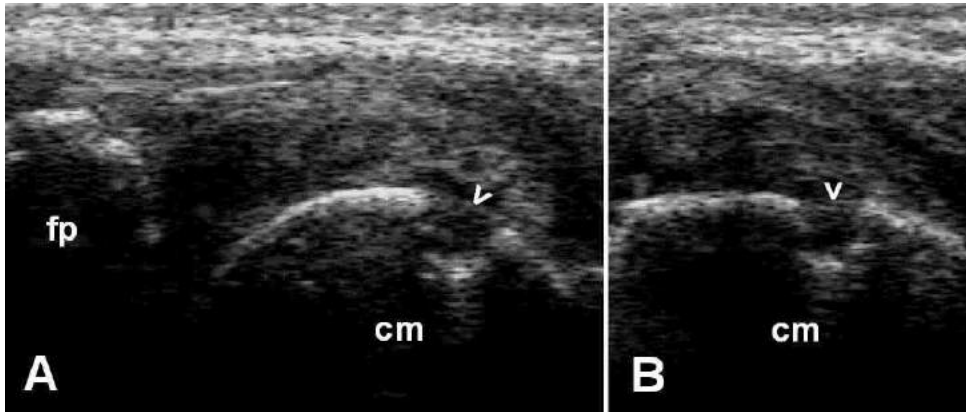
Las lesiones más precoces son el aumento de partes blandas y la osteopenia periarticular. Más tarde aparece erosión de la estiloides cubital y de la cara radial de las metacarpofalángicas segunda y tercera, así como el agrupamiento de los huesos del carpo y las erosiones en metatarsofalángicas de pies. En muchos casos estas lesiones suelen iniciarse en los dos primeros años de evolución, sobre todo en las AR seropositivas. Las deformidades aparecen con

enfermedad evolucionada. La resonancia magnética muestra lesiones en el carpo antes de que se puedan detectar por radiografía simple.

En las grandes articulaciones las erosiones y el estrechamiento aparecen a lo largo de años. En el hombro se observa ascenso de la cabeza humeral y erosión en la inserción del manguito de los rotadores. En las caderas puede haber destrucción marcada de la cabeza femoral, a menudo bilateral y simétrica y en ocasiones protrusión acetabular hacia la pelvis. En la rodilla se produce derrame y en casos avanzados erosiones y estrechamiento del espacio. El quiste de Baker se confirma mediante ecografía.

En la columna cervical puede aparecer listesis de diferentes vértebras, pero el hallazgo más típico es la subluxación atloaxoidea. La subluxación anterior es la más frecuente y se detecta por radiografía lateral en flexión de columna cervical en el 15% de las AR; cuando la distancia atlas-odontoides es mayor de 3 mm hablamos de subluxación radiológica. Los pacientes con compromiso neurológico presentan casi siempre distancias mayores de 9 mm ó subluxación de tipo vertical o lateral.

La ecografía del aparato locomotor es empleada cada vez más de forma rutinaria por el reumatólogo, de manera que es posible evaluar con mayor precisión la actividad (o remisión) de la enfermedad, así como diferenciar artritis de tenosinovitis, detectar erosiones precoces y permitir punciones guiadas.



ECOGRAFIA DE METACARPOFALANGICA MOSTRANDO UNA EROSION



EROSIONES EN MCF EN AR

Pruebas de laboratorio

En la AR son frecuentes la anemia de enfermedad crónica y la elevación de reactantes de fase aguda (VSG y proteína C reactiva), que son útiles para el seguimiento de la enfermedad y para valorar la respuesta a los tratamientos.

La anemia crónica de la AR cursa a menudo con hierro bajo y ferritina normal; mejora con glucocorticoides y cuando se controla la actividad de la enfermedad. La anemia ferropénica puede estar relacionada con microsangrados por el empleo de AINE. Una rara causa de anemia es la aplasia medular por fármacos.

La trombocitosis es un dato de actividad de la AR. La trombopenia, aunque es típica del síndrome de Felty, es más frecuente por efecto tóxico de los FAME. La eosinofilia aparece en la

vasculitis y en las reacciones de hipersensibilidad por sales de oro.

El FR es positivo en el 30-60% de los pacientes en el primer año de la enfermedad, llegando a un 70-80% en la AR establecida. Nos referimos al FR IgM, dirigido contra la IgG. El FR se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad, nódulos y otras manifestaciones extraarticulares.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos a títulos significativos en alrededor del 30% de las AR.

Los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico presentan una sensibilidad similar a la del FR pero una mayor especificidad. Además, estos anticuerpos se asocian a un peor pronóstico.

El líquido sinovial de la AR es de tipo inflamatorio.

Formas clínicas de AR

1) AR clásica seropositiva

2) AR seronegativa; cursa con discreto mejor pronóstico.

3) AR del anciano; es más frecuente el comienzo como pseudopolimialgia reumática, pero en general no se diferencia de la AR de pacientes más jóvenes.

4) Reumatismo palindrómico; se trata de ataques recidivantes de artritis o tendinitis en una o pocas articulaciones, que puede evolucionar hacia AR en aproximadamente la mitad de los casos, sobre todo en los casos con FR positivo.

5) Nodulosis reumatoide; consiste en la aparición de múltiples nódulos reumatoides, (sobre todo en manos) como manifestación principal de la enfermedad. Ocurre en varones con AR seropositiva y artritis más leve.

Diagnóstico

La AR es la causa más frecuente de poliartritis crónica y en los casos establecidos no suele haber dudas para el diagnóstico. Se pueden plantear problemas diagnósticos en la AR inicial, en los casos con FR negativo y cuando la radiología es normal. Los criterios propuestos en 1987 y

2010 para la clasificación de la AR por el *American College of Rheumatology* (Tablas 8.2^a y 8.2b) pueden servir de ayuda para orientar al diagnóstico.

Tabla 8.2a.- Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (1987).

- 1) Rigidez matutina mayor a 1 hora.
- 2) Artritis de 3 o más áreas (observadas por un médico) izquierda o derecha de metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñeca, metatarsofalángicas, rodilla, tobillo y codo.
- 3) Artritis de muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
- 4) Artritis simétrica (no es necesaria simetría absoluta) en metacarpofalángicas, interfalángicas proximales o metatarsofalángicas.
- 5) Nódulos reumatoides.
- 6) FR positivo.
- 7) Radiología compatible.

- Los criterios 1 al 4 deben estar presentes al menos 6 semanas

En el año 2010 se han propuesto unos nuevos criterios, más flexibles, y que no precisan un tiempo mínimo de 6 semanas, que además valoran los títulos altos de factor reumatoide y los anti péptido citrulinado cíclico. Otra diferencia es que los reactantes de fase aguda elevados también se tienen en cuenta.

Tabla 8.2b.- Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide (2010). Han de cumplirse 6 o más puntos.

1.-Articulaciones involucradas:

- a) De 2 a 10 articulaciones grandes (hombro, cadera, rodilla, tobillo, codo) se le otorga 1 punto.
- b) 3 articulaciones pequeñas de manos y pies excepto 1^a IFP de manos, todas las IFD de manos, la 1^a MTF y todas las interfalángicas de los pies. Con o si compromiso de articulaciones grandes. Se le otorgan 2 puntos.
- c) De 4 a 10 articulaciones pequeñas (con o si compromiso de articulaciones grandes) se le otorgan 3 puntos.
- d) Mas de 10 articulaciones (al menos una articulación pequeña) se le otorgan 5 puntos.

2.- Prueba positiva serológica: Al menos 1 de ellas.

- a) Niveles bajos de FR o ACPA se le dan 2 puntos.
- b) Niveles altos (3 o más veces el valor normal) de FR o ACPA se le dan 3 puntos.

3- Reactantes de Fase aguda: Al menos 1 de ellos debe de dar positivo. (VSG o PCR)

4.- Duración de los síntomas. 6 o más semanas se le da 1 punto.

Diagnóstico diferencial

Se realiza con cualquier enfermedad que curse con dolor poliarticular en mujeres de mediana edad. En primer lugar y por su frecuencia, con la fibromialgia. Asimismo, con la artritis psoriásica y las espondiloartropatías; en estos casos puede ser útil investigar psoriasis por anamnesis y exploración, y solicitar radiografía de sacroilíacas. La confusión más habitual es con las conectivopatías como el lupus eritematoso, la enfermedad mixta, el síndrome de Sjögren y la esclerodermia. Estas enfermedades pueden presentar artritis simétrica similar a la AR con FR positivo. Las claves para el diagnóstico diferencial van a ser la ausencia de erosiones y los hallazgos de otros datos de conectivopatía, especialmente la presencia de lesiones dérmicas, síndrome seco y anticuerpos como el anti-ADN.

La AR también plantea en ocasiones diagnóstico diferencial con las vasculitis, la polimialgia reumática, la artritis por depósito de cristales de pirofosfato y el síndrome RS3PE. Este último es una artritis simétrica seronegativa remitente con edema que deja fóvea en manos y pies. Es típica de ancianos, pudiendo ser una manifestación paraneoplásica, que responde de forma muy eficaz al tratamiento con glucocorticoides.

Tratamiento

Los fines del tratamiento de la AR son el alivio de síntomas y signos, la prevención de la destrucción y las deformidades articulares y la preservación de la función.

Inicialmente debemos prestar atención a la educación del paciente sobre el descanso correcto incluyendo siesta, la movilización articular para evitar contracturas y la aplicación de calor local.

En las manos es beneficiosa la aplicación de agua caliente a primera hora de la mañana. La dieta debe ser equilibrada. Se ha observado que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de aceite de pescado tienen un efecto antiinflamatorio.

En la AR se emplean con frecuencia las férulas, tanto para evitar las deformidades de las manos, como plantillas de descarga en pies y, a veces, collarín cervical en caso de subluxación atloaxoidea. Un programa completo de rehabilitación es ideal en los pacientes con AR, incluyendo la terapia ocupacional e información de cómo utilizar las articulaciones y ahorrar esfuerzos, especialmente de las manos. En este aspecto, algunos hospitales disponen de consultas específicas de enfermería reumatológica.

Antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides

En la AR se emplean los AINE clásicos como la indometacina, el piroxicam, el naproxeno y el diclofenaco, así como los inhibidores selectivos de la COX-2. Todos ellos son útiles si se utilizan a las dosis correctas. La administración de AINE al acostarse mejora la rigidez y el dolor matutinos tan molestos para el paciente.

Los glucocorticoides también son útiles, recomendándose a dosis bajas (máximo 10 mg/d) y sólo durante el tiempo necesario. Es frecuente que al reducir la dosis los pacientes empeoren de la artritis, por lo que las reducciones han de ser muy lentas. Son eficaces las infiltraciones intraarticulares con glucocorticoides y también las de vainas tendinosas. Los bolos de esteroides se emplean en brotes graves de poliartritis. Se emplean dosis variables, por ejemplo 1gr IV/d durante 3 días y su efecto suele ser transitorio.

FAME

Se denomina FAME a un grupo de sustancias cuya característica es el control (habitualmente parcial) de la enfermedad a largo plazo, aunque su efecto comienza entre 1 y 3 meses de iniciarse el tratamiento e implican la realización de controles analíticos periódicos para detectar posibles efectos secundarios. Aunque en la década de los 90 se utilizaban cuando el paciente con poliartritis crónica persistente no respondía al tratamiento con AINE y pequeñas dosis de glucocorticoides, actualmente se aconseja emplearlos de forma precoz para intentar un control más efectivo de la enfermedad.

Las sales de oro por vía intramuscular (aurotiomalato), el auranofín, la D-penicilamina, los antipalúdicos de síntesis (cloroquina e hidroxicloroquina), el metotrexato, la leflunomida y la sulfasalazina son los FAME más utilizados. También se emplean la azatioprina y la ciclosporina A y, en casos refractarios, tratamientos experimentales como la irradiación linfoide total y el trasplante de médula ósea.

El aurotiomalato, el auranofín y la D-penicilamina se emplearon hasta mediados de la década de los 90. Se han abandonado por otras terapias más eficaces y por ser más tóxicos, pudiendo provocar exantema alérgico, citopenias y nefropatía. En la Tabla 8.3 se resumen las dosis, la toxicidad y los controles de algunos FAME de uso habitual.

El fármaco de acción lenta más empleado por su relación eficacia/toxicidad es el metotrexato. Se trata de un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa que además posee efecto antiinflamatorio. Se emplea a dosis de 7,5 mg a la semana con incrementos hasta 20 mg. Habitualmente se administra la dosis total en una a tres tomas en 24-48 horas. Los efectos secundarios más frecuentes son las úlceras orales, las náuseas, la astenia y la elevación de transaminasas, que ceden al reducir la dosis o administrando ácido fólico (1 mg/d). Los efectos más graves, aunque raros, son la neumonitis y la leuco-trombopenia por hipoplasia medular. Esta última es más frecuente en los ancianos y en los que padecen insuficiencia renal. El metotrexato es eficaz en la AR y a menudo permite reducir la dosis de glucocorticoides y AINE, aunque pocas veces provoca remisión total de la enfermedad. Además, es relativamente frecuente (50%) que al suspenderlo ocurra un brote de artritis. En casos de enfermedad no controlada o en los pacientes en que se sospeche AR de mal pronóstico (FR positivo, nódulos y erosiones precoces) está justificada la asociación precoz de metotrexato con sulfasalazina e hidroxicloroquina (conocida como triple combinación).

Recientemente se emplea la leflunomida, un inhibidor de la síntesis de novo de las pirimidinas. Se administra a dosis de 20 mg/d y tiene una eficacia similar al metotrexato con un perfil de toxicidad superior. Los efectos adversos más frecuentes son: exantema, elevación de transaminasas, diarrea y pérdida de peso.

Tabla 8.3.- Utilización de algunos fármacos de acción lenta de la artritis reumatoide.

	Metotrexato	Leflunomida	Sulfasalazina	Hidroxicloroquina
Dosis	7,5-20 mg/sem	20 mg/d*	2-3 gr/d	400 mg/d
Toxicidad	náuseas, úlceras orales hematológica hepática	mucocutánea hematológica hepática	hematológica hepática	náuseas, piel ocular** náuseas piel
Contraindicaciones	embarazo hepatopatía insuficiencia renal	embarazo hepatopatía	embarazo alergia sulfamidas	embarazo retinopatía
Controles	hemograma transaminasas creatinina	hemograma transaminasas	hemograma transaminasas	expl. oftalmológica
Periodicidad controles	mensual	mensual	bimensual	semestral

* Dosis de 100 mg/d los tres primeros días.

** Retinopatía en pacientes que llevan varios años de tratamiento, más frecuente con cloroquina .

Biológicos

Los fármacos denominados *biológicos* son sustancias anticitocinas. Los más utilizados son los inhibidores del TNF alfa: infliximab, etanercept y adalimumab. Todos ellos han demostrado una eficacia en la AR superior a los FAME, con un efecto notable sobre el deterioro radiológico, de modo que actualmente son fármacos indicados en la AR grave que no ha respondido al menos a dos FAME siempre que uno de ellos sea el metotrexato. Aunque los anti-TNF son relativamente seguros, es imprescindible antes de iniciar tratamiento descartar tuberculosis actual o pasada o mantoux positivo, por el riesgo de reactivación. Otro biológico es el anakinra, un antagonista el receptor de la IL-1, con eficacia probada en la AR, aunque algo menor que los inhibidores del TNF-alfa, además debido a su administración diaria prácticamente no se emplea

en la AR. Otros biológicos ya aprobados en la AR son el rituximab y el abatacept. El rituximab es un conocido Ac monoclonal antilinfocito que se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la AR. Otro biológico es el abatacept, una proteína de fusión CTLA-4Ig -antígeno asociado al linfocito T citotóxico, que bloquea las moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno. El tocilizumab es un Ac contra el receptor de la IL-6 cuya eficacia es comparable a los anti-TNF, de manera que tiene las mismas indicaciones.

En 2012 la FDA aprobó un nuevo biológico, tofacitinib, el primero que se administra por vía oral. Se trata de un inhibidor de las moléculas pequeñas intracelulares (JAK3 kinasa) con eficacia similar a un anti-TNF, que actúa indirectamente reduciendo la actividad de varias citocinas, entre ellas IL2 e IL6-

Otros tratamientos

El tratamiento quirúrgico está reservado para las artritis destructivas, sobre todo mediante prótesis de rodilla y cadera, que han mejorado enormemente el pronóstico funcional de la AR. También se realizan sinovectomías, fusión de la muñeca, resección de las cabezas de los metatarsianos y reparación de roturas tendinosas.

Las situaciones de urgencia en la AR son los síntomas neurológicos por subluxación atloaxoidea, la presencia de vasculitis, la rotura de tendones extensores de los dedos, y las citopenias inducidas por fármacos. Si un paciente presenta un brote grave de poliartritis está indicado el reposo en cama y a veces el ingreso hospitalario.

El tratamiento del síndrome de Felty consiste en FAME o biológicos y, a veces, esplenectomía.

Monitorización de la actividad

Para cuantificar la respuesta al tratamiento médico de la AR, habitualmente se emplean los siguientes parámetros:

1. Intensidad del dolor (0-100) y de la actividad de la enfermedad
2. Número de articulaciones dolorosas e inflamadas
3. Un reactante de fase aguda (VSG o proteína C reactiva)

4. Cifra de hemoglobina.

5. Un índice compuesto de que incluye los puntos 1-4 (DAS o disease activity index)

La AR tiene un curso crónico, con exacerbaciones variables. A lo largo de los años puede conducir a contracturas en flexión, subluxación e inestabilidad articular y atrofia muscular. Es difícil realizar un pronóstico en un enfermo concreto. Un 15% remite a corto o medio plazo; un 25% remite a largo plazo, con invalidez poco importante; un 50% tiene una enfermedad progresiva y crónica; el 10% restante son artritis graves. El pronóstico es peor cuando el comienzo es en la juventud, insidioso y con progresión simétrica, cuando hay afectación precoz de grandes articulaciones y en los pacientes con nódulos, FR positivo y DRB 0104 y 0404. En la era de los *biológicos* el pronóstico articular será más favorable, pues varios estudios muestran una mejor evolución desde el punto de vista radiológico cuando se comparan con AR tratadas con metotrexato.

En la AR la supervivencia es algo menor que en los controles, aunque con las mismas causas de muerte que la población general, añadiendo la vasculitis, la amiloidosis y las infecciones.

La amiloidosis es una complicación tardía de AR agresivas con inflamación mantenida (sinovitis y elevación de reactantes de fase aguda). Aparece hasta en un 5% y cursa con proteinuria, hepatoesplenomegalia y manifestaciones gastrointestinales. El pronóstico es desfavorable; hace años se creía que siempre era fatal, pero actualmente es parcialmente controlada, pudiendo mejorar o enlentecer su curso los inmunosupresores como el metotrexato y las terapias biológicas.

Por último, los pacientes con AR tienen mayor susceptibilidad a padecer infecciones, sobre todo articulares, frecuencia que se ha incrementado con el empleo de *biológicos*.

Artritis Idiopática Juvenil

Concepto

La artritis idiopática juvenil (AIJ) (en Estados Unidos de América se conoce como artritis reumatoide juvenil y en Europa como artritis crónica juvenil) es por definición toda artritis idiopática que ocurre en niños menores de 16 años durante al menos 6 semanas. Es la causa más frecuente de artritis en la infancia y clásicamente se definen tres formas de inicio atendiendo a los síntomas asociados y al número de articulaciones afectadas: artritis sistémica (fiebre, artritis y otras manifestaciones), artritis oligoarticular (1-4 articulaciones) y artritis poliarticular (más de 4 articulaciones). En las clasificaciones más recientes se han añadido las espondiloartropatías y la artritis psoriásica.

Tabla 9.1.- Clasificación de las formas de inicio de la artritis crónica juvenil (clasificación antigua).

	Sistémico	Oligoarticular		Poliarticular	
Frecuencia	10-15%	50%		30-40%	
Nº artic. afectas	variable	4 o menos		más de 4	
Articulación afecta	cualquiera (raro inicio cadera)	cualquiera (raro inicio cadera)		cualquiera	
Afect. sistémica	importante	no		poco importante	
Edad	cualquiera <17	raro >10 pico 2-3		10-14 picos 2-5	
FR	raro	negativo		común en >10 años	
ANA	negativos	común títulos bajos >50%		común títulos bajos	
VSG ↑, anemia	marcado	no		leves	
Iridociclitis	rara (1%)	20%, esp ANA +		rara (5%)	
Artritis destructiva	>50%	rara		>50%	
Empleo de FAME	habitual	raro		habitual	
		Oligoarticular		Poliarticular	
		ANA+	B27+	FR+	FR-
Edad inicio (años)	5	2	10	12	3
Sexo	F=M	F>M	M>F	F>M	F>M
Iridociclitis	crónica	crónica	aguda	no	crónica
ANA	raros	100%	neg	75%	20%
HLA	DR4,DR5,DR8	DPw2	B27	DR4, DR1	DPw3

Abreviaturas: FR: factor reumatoide; ANA: anticuerpos antinucleares. FAME: fármacos modificadores de enfermedad

Epidemiología

La AIJ es rara, con una prevalencia de alrededor del 0,09%. Entre el 60 y el 80% son niñas. La edad media de comienzo es de 6 años para las formas poliarticular y sistémica, mientras para la forma oligoarticular es de 4 años en niñas y 10 años en niños.

Etiopatogenia

La patogénesis y etiología de la AIJ son desconocidas. Como en muchas enfermedades autoinmunes, en la mayoría de los casos interactúan factores genéticos, factores ambientales y mecanismos inmunes. Los genes implicados tienen baja penetrancia. La

patogenia es compartida con las artropatías del adulto como artritis reumatoide, espondiloartropatías y artritis psoriásica.

Anatomía patológica

Encontramos sinovitis crónica inespecífica.

Cuadro clínico

La AIJ **sistémica** se caracteriza por fiebre 40° en picos, artritis, exantema salmón rosado, hepatoesplenomegalia y adenopatías. Las lesiones dérmicas acompañan a la fiebre, predominando en tronco y se asocian a fenómeno de Köbner (lesiones papulosas en zonas de rascado). También puede cursar con pleuritis, pericarditis e infiltrados pulmonares. La analítica se caracteriza por leucocitosis marcada, anemia y elevación de VSG. Las complicaciones más frecuentes son el retraso del crecimiento y la osteoporosis multifactorial, rara vez la amiloidosis secundaria. El diagnóstico diferencial se realiza especialmente con los cuadros infecciosos, la leucemia y las conectivopatías. El tratamiento inicial consiste en antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En las artritis crónicas se utilizan las infiltraciones locales con glucocorticoide y el metotrexato. Los glucocorticoides deben utilizarse con cautela. También se emplean las megadosis de inmunoglobulina y el etanercept. Recientemente se ha comprobado que con frecuencia los casos de forma sistémica refractarios a metotrexato y etanercept responden favorablemente a anakinra (receptor antagonista de la IL-1), y también a tocilizumab (anti IL-6).

EXANTEMA DE LA ENFERMEDAD DE STILL, O FORMA SISTEMICA



La AIJ **oligoarticular** (ahora llamada oligoartritis) afecta especialmente a la rodilla, y en muchas ocasiones es detectada por los padres del niño ya que produce poco o ningún dolor. El diagnóstico diferencial se realiza con la artritis séptica, las osteocondritis, las espondiloartropatías y la sinovitis transitoria de cadera. El tratamiento de elección son los AINE y las infiltraciones con glucocorticoide. La complicación más importante es la iridociclitis crónica anterior, en un 20% de los pacientes, sobre todo los casos con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Aparece en niñas pequeñas, siendo bilateral en el 66% de los casos. Se trata de una inflamación crónica no granulomatosa del iris y cuerpo ciliar, aunque también se afecta el tracto uveal posterior. Aparece después de la artritis y cursa por brotes. Debido a que no produce síntomas, en estos pacientes es fundamental la realización de

exploraciones oftalmológicas cada 3 meses. El 50% van a evolucionar a pérdida de agudeza visual, un 25% a catarata o glaucoma y el 10% a ceguera. La complicación articular más característica es la disimetría de miembros.

La variedad AIJ **poliarticular** recuerda a la artritis reumatoide del adulto, aunque con predilección por las articulaciones de las manos, la columna cervical y las témporomandibulares. Puede comenzar como oligoartritis o artritis sistémica y luego evolucionar a poliartritis. El tratamiento inicial consiste en AINE e infiltraciones, aunque en las formas crónicas es de elección el metotrexato. El etanercept, una proteína con actividad anti-TNF alfa, se utiliza en los casos en los que el metotrexato no es suficiente para controlar la actividad de la artritis. Recientemente se ha aprobado también el adalimumab, otro anti-TNF alfa, y el abatacept en algunos tipos de artritis juvenil.

Las **espondiloartropatías** se caracterizan por artritis de miembros inferiores, dactilitis (dedo en salchicha) y sacroileítis en asociación con el HLA-B27. Afecta a niños de más de 9 años, pudiendo cursar con iridociclitis aguda sintomática que no deja secuelas. En la clasificación antigua de la AIJ se englobaban en este grupo las *oligoartritis de comienzo tardío*, que suponían alrededor de un 15% de los casos de AIJ.

En un niño con artritis siempre deben buscarse antecedentes personales y familiares de psoriasis. La artritis **psoriásica** se caracteriza por dactilitis y afectación de manos con mayor frecuencia.

En la Tabla 9.1 se resumen las diferencias entre las tres formas de inicio de la artritis crónica juvenil por la clasificación antigua.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son inespecíficas, salvo en la variedad sistémica, en la que encontramos anemia, leucocitosis marcada (a veces confunde con leucemia), trombocitosis y elevación de la VSG. Un dato característico de la forma sistémica es la elevación marcada de la ferritina en suero, que se normaliza cuando remite la enfermedad.

El líquido sinovial suele ser de tipo inflamatorio. El factor reumatoide es positivo en el 20% (grupo de pacientes con poliartritis) y los ANA en el 40%. El HLA-B27 es positivo en las espondiloartropatías, el DR4 en la poliarticular seropositiva y el DR5 y el DR8 en la variedad oligoarticular.

Radiología

En muchos pacientes, el método de imagen que proporciona mayor información es la ecografía, permitiendo confirmar sinovitis de articulaciones como la cadera y guiar la evacuación del líquido sinovial. Además, permite detectar artritis en articulaciones aparentemente sanas, diferenciar artritis de tenosinovitis y graduar la actividad de la enfermedad y respuesta a terapias en el seguimiento.

La resonancia magnética también puede ser útil, sobre todo para diferenciar la artritis de otras entidades como tumores o enfermedad de Perthes. Asimismo, cuando la afectación es monoarticular puede

ayudar a diferenciar osteomielitis, tumores y osteocondritis de la artritis.

La radiología simple suele ser normal. Inicialmente aparece aumento de partes blandas y más tarde osteopenia periarticular. En las artritis de curso crónico pueden aparecer erosiones, estrechamiento del espacio articular, aumento de tamaño de las epífisis articulares y disimetrías (diferencias de tamaño con el lado contralateral). En las formas poliarticulares similares a la artritis reumatoide existe una tendencia a la anquilosis articular, sobre todo en carpos, tarsos y columna cervical. En las espondiloartropatías podemos encontrar sacroileítis.

Diagnóstico

Si una artritis crónica aparece antes de los 16 años y se descartan otras causas, puede diagnosticarse de artritis crónica juvenil.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con otras causas de dolor articular en la infancia como los dolores de crecimiento, las conectivopatías, la leucemia y las infecciones. Otras causas de dolor monoarticular son los tumores articulares y la sinovitis transitoria de cadera.

Tratamiento

Se debe explicar a los padres la naturaleza de la enfermedad y el pronóstico, ya que es fundamental que colaboren al máximo con las medidas terapéuticas. Es importante la máxima integración escolar del niño y una alimentación completa, con adición de calcio y vitamina D si se administran glucocorticoides.

Las medidas físicas persiguen mantener y restablecer la movilidad articular, debiendo ser conocidas con detalle por los padres. La movilización diaria de las articulaciones inflamadas para evitar rigideces es una norma básica. También se usan férulas para evitar contracturas en flexión (como en la rodilla) y corregir deformidades. El tratamiento farmacológico inicial consiste en AINE como el ibuprofeno (30 mg/kg/d), el naproxeno (10-20 mg/kg/d), el tolmetín (30 mg/kg/d) y la indometacina (2,5 mg/kg/d).

Las infiltraciones con hexacetónido de triamcinolona son útiles, especialmente en las formas mono u oligoarticulares.

En las formas poliarticulares seropositivas se pueden emplear los mismos fármacos que en la artritis reumatoide del adulto (Tabla 9.2), aunque el que posee una relación eficacia/toxicidad más favorable es el metotrexato (0,3-1 mg/kg/semana). En la espondiloartropatía persistente puede ser útil la sulfasalazina.

En las formas poliarticulares o psoriásicas que no responden al metotrexato se emplea con éxito el etanercept y otros anti TNF. También se han empleado otros inmunosupresores como la ciclosporina A, la azatioprina y las megadosis de gammaglobulina por vía intravenosa, todos ellos en casos refractarios a las indicadas previamente.

Los glucocorticoides están indicados en las formas sistémicas que no responden a los AINE, pudiendo asociarse metotrexato si no es posible controlar la actividad a largo plazo. También pueden emplearse en formas poliarticulares graves. Debemos tener en cuenta los posibles efectos secundarios de los glucocorticoides como la supresión del crecimiento, las infecciones, la osteoporosis y las cataratas subcapsulares.

En la forma sistémica que no responde a glucocorticoides han mostrado una eficacia sustancial los biológicos anakinra (antagonista del receptor de Il-1) y tocilizumab (bloquea el receptor de Il-6).

La uveítis se trata con glucocorticoides y midriáticos tópicos, además del tratamiento sistémico incluyendo etanercept.

La cirugía ortopédica queda reservada para pacientes con destrucción articular, estando indicadas la liberación de contracturas bajo anestesia, la sinovectomía y las artroplastias de cadera y rodilla.

Pronóstico

En cuanto al pronóstico de la AIJ, va a depender de la forma de comienzo.

El mejor pronóstico articular lo presentan las formas oligoarticulares, si bien en algunos casos pueden evolucionar a la forma poliarticular y otros conducir a disminución de la agudeza visual. Las secuelas son más frecuentes en las formas poliarticulares. Puede observarse micrognatismo (por afectación de témporomandibulares y columna cervical), disimetría de miembros y anquilosis.

Existe un alto riesgo de retraso del crecimiento por la propia enfermedad (déficit de secreción central y acción periférica de la hormona de crecimiento) y por el empleo de glucocorticoides, sobre todo en la forma sistémica. La administración exógena de hormona del crecimiento puede corregir en parte esta complicación.

A los 10 años de evolución siguen activos el 30-50 % de los casos y a la larga un 25% van a padecer una incapacidad funcional moderada a grave. La forma oligoarticular es la de mejor pronóstico, aunque un 15% evolucionan a poliartritis. El 50% de las formas

sistémicas tienen un curso crónico y un tercio de ellas evolucionan a una artritis destructiva. La evolución crónica es más frecuente en las formas poliarticulares seropositivas, con un 40% de afectación de la cadera. La mortalidad es mayor en la variedad sistémica por infecciones, actividad de la enfermedad y amiloidosis. Todos estos datos corresponden a la era pre-biológicos, es de suponer que en la actualidad el pronóstico de los pacientes diagnosticados es más favorable.

10

Lupus eritematoso sistémico

Concepto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática crónica, de naturaleza autoinmune, caracterizada por la formación de múltiples autoanticuerpos que se asocian a lesión tisular multiorgánica.

Epidemiología

El LES es 9 veces más frecuente en mujeres que en varones y suele debutar en edad fértil (entre los 18 y 25 años), si bien puede aparecer a cualquier edad. Es una de las enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo más frecuentes, con una prevalencia de 1 caso por cada 1000 habitantes (en España, 0.9/1000-estudio EPISER). Es más frecuente y severo en la raza negra.

Etiopatogenia

Aunque la etiología del LES se desconoce, se sabe que en su patogenia intervienen diversos factores que conducen a una marcada disregulación del sistema inmune, con pérdida de la tolerancia hacia una multitud de antígenos propios.

La implicación de factores genéticos viene apoyada por la mayor frecuencia de la enfermedad en gemelos univitelinos, la existencia de un cuadro hereditario similar al LES humano en ratones de laboratorio y la asociación al HLA B8, DR2 y DR3 y al déficit de fracciones del complemento (C4AQ0). Se estima que los factores genéticos explicarían un 66% de la etiopatogenia de la enfermedad. Se sabe que múltiples genes contribuyen a la susceptibilidad a padecer LES y, probablemente, en cada paciente operen una combinación de genes diferentes interaccionando entre sí.

Factores ambientales tales como determinados fármacos (procainamida, hidralacina etc.), radiación ultravioleta, ciertos tintes para el pelo (contienen aminas aromáticas), exposición a sílice y la dieta han sido todos ellos implicados en la etiología del LES. A pesar de presencia de anticuerpos antivirales en pacientes con LES, salvo en algunos casos pediátricos relacionados con el virus de Epstein –Barr, las evidencias de la implicación viral en el LES humano son sólo

circunstanciales.

El predominio de la enfermedad en mujeres en edad fértil y la eficacia de tratamientos antiestrogénicos, tanto en los modelos murinos como en LES humano, sustentan la influencia de las hormonas sexuales en la patogenia de la enfermedad.

Los factores genéticos, hormonales y ambientales desencadenarían una ruptura de la tolerancia a antígenos propios, probablemente en el contexto de una apoptosis con fagocitosis anómala del material apoptótico, con una respuesta inmune antígeno dirigida, dependiente de células T, que cursaría con profundas alteraciones de la inmunoregulación, pudiéndose constatar una disfunción, sobreactivación e hipereactividad de las todas las células inmunoefectoras.

Es característica la activación policlonal de linfocitos B, con una tendencia intrínseca a responder de forma excesiva a la estimulación antigénica; esta estimulación, que se modula por las hormonas sexuales, puede llegar a ser antígeno independiente y conducirá a la formación de múltiples autoanticuerpos a partir de plasmocitos. Algunas poblaciones de estos plasmocitos son de vida media prolongada y su capacidad de producir autoanticuerpos escapa a los mecanismos reguladores habituales. Sin tratamiento, la tendencia es a la aparición aditiva de nuevos autoanticuerpos (fenómeno de extensión o “spreading”). No todos los pacientes desarrollan elevación de los mismos anticuerpos, ni lo hacen en la misma secuencia (algunos anti ADN, otros anticardiolipina, etc). En un modelo de ratón que no tiene linfocitos B, no se desarrolla lupus, este hecho viene a reforzar el papel preponderante de los linfocitos B en la patogenia de la enfermedad.

La función de los linfocitos T también muestra alteraciones importantes, muchas de ellas precoces, con un déficit de la subpoblación supresora y formación de clones autoreactivos.

Además del linfocito B y T, datos más recientes implican a otras poblaciones celulares en la patogenia del LES, como es el caso de las células dendríticas, que son células muy eficientes presentando autoantígenos derivados de apoptosis y tienen una función crítica en el mantenimiento de la tolerancia. Estas células se muestran permanentemente activadas en el LES y también son asiento de diversas disfunciones.

Se constata, asimismo, un desbalance en las citoquinas: aumento de IL10 y disminución de

citoquinas reguladoras como IL1, IL2 e interferón δ .

Patogenia (mecanismos directos de lesión):

Los autoanticuerpos median gran parte de las lesiones propias del LES. Sin embargo, la patogenia de cada manifestación clínica es con frecuencia diferente. Así, en el caso de la glomerulonefritis (y en muchas de las lesiones cutáneas) es la formación de inmunocomplejos y su depósito tisular (o la formación in situ de los mismos) con activación de la cascada de complemento y la inflamación, la responsable en última instancia del daño. Los autoanticuerpos pueden, además, producir lesión celular directa, provocando lisis (hemocitopenias), disfunción celular (LES Neuropsiquiátrico) o alterando la hemostasia (trombosis asociada a anticuerpos antifosfolípido).

El déficit de complemento ocasionaría una deficiencia en el aclaramiento de inmunocomplejos, provocando su depósito en los tejidos, aunque esta alteración per se no parece suficiente para desencadenar el LES.

En resumen, en el lupus los anticuerpos son centrales en la patogénesis. Todo el sistema inmune está involucrado y el complemento es incapaz de remover los inmunocomplejos circulantes.

Anatomía patológica

Proporciona poca ayuda en el diagnóstico del LES. Lo más típico es la necrosis fibrinoide de pequeñas arterias, arteriolas y capilares, colágeno intersticial, membranas serosas y cápsulas articulares. Otro dato muy sugestivo, aunque no frecuente, son los cuerpos hematxilínicos (contrapartida hística del fenómeno LE).

En el riñón se observan diferentes tipos de glomerulonefritis característicamente mesangiales o proliferativas, ocasionalmente membranosas. Al microscopio electrónico se aprecia depósito de material electrodens, con más frecuencia sobre la superficie endotelial de la membrana basal.

En la piel, el lupus discoide muestra hiperqueratosis, taponamiento folicular, vacuolización de las células basales, infiltrado perivascular, necrosis fibrinoide en dermis y atrofia de anejos. Se constatan depósitos en la unión dermoepidérmica de piel afecta (90%) y de piel sana (50%)

mediante inmunofluorescencia.

En el sistema nervioso central no suele observarse vasculitis, lo característico son los microinfartos diseminados y microtrombos en arteriolas y capilares.

En el corazón se observa depósito fibrinoide en pericardio, miocarditis leve y endocarditis con o sin vegetaciones (la llamada endocarditis de Libman-SacKs).

En el bazo hay lesiones en piel de cebolla por fibrosis perivascular, que son características de LES.

En el sistema respiratorio se observan adherencias pleurales y elevación diafragmática, neumonitis intersticial y, rara vez, lesiones en asa de alambre en capilares pulmonares.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas y la evolución del LES varían de un enfermo a otro, aunque ciertos patrones de enfermedad tienden a repetirse en el mismo paciente. Los síntomas pueden exacerbarse durante la menstruación, la exposición a la luz ultravioleta, las infecciones e incluso el estrés emocional.

Los síntomas generales son frecuentes sobre todo la astenia (>80%) y la fiebre (>50%); no es rara la pérdida de peso, y anorexia. Estos síntomas pueden ser secundarios al propio LES o a una fibromialgia o a una infección intercurrente.

Las manifestaciones cardinales del LES son principalmente las mucocutáneas, las articulares y las renales.

Lesiones mucocutáneas

La piel y las mucosas están afectadas en el 90% de los pacientes, diferenciándose las lesiones con un patrón histológico específico (similar al lupus discoide) o inespecífico. Ambos tipos pueden coexistir en el mismo paciente

Patrón histológico específico

El lupus discoide (25%) es más frecuente en cara, brazos y tronco. Las lesiones son crónicas, papulares eritemato-descamativas, sobre todo en su borde, y dejan cicatriz despigmentada(o alopecia en cuero cabelludo). El lupus discoide aislado es más frecuente que el asociado a LES; cuando aparece en el seno de la enfermedad sistémica (10-25%) suele indicar

un mejor pronóstico.

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (10-15%) consiste en lesiones dérmicas, muy fotosensibles, en tronco y brazos que no dejan cicatriz, describiéndose dos variedades: anular y pápuloescamoso o policíclico. Con frecuencia se detectan anticuerpos anti-Ro en estos pacientes. Al igual que el LES discoide, puede aparecer aislado o verse lesiones indistinguibles en conectivopatías como el síndrome de Sjögren primario. Se asocia al déficit congénito de C2.

El exantema en alas de mariposa (40-75%) es uno de los signos más característicos de LES; se trata de una lesión aguda, eritematosa, que aparece en la región malar y puente de la nariz y que, al igual que las lesiones descritas previamente, es fotosensible (empeora o aparece con la exposición solar) y con frecuencia remite espontáneamente sin dejar cicatriz. A menudo se acompaña de úlceras orales o nasales.

Otras lesiones dérmicas con patrón histológico específico, todas ellas menos frecuentes pero más severas, son: el exantema maculopapular, la dermatitis aguda fotosensible, el lupus buloso y la paniculitis lúpica(o “lupus profundus”).

Patrón histológico inespecífico

Lo más destacado es la alopecia difusa (70%) las vasculitis cutáneas (70%) y urticaria (<10%). La alopecia y la vasculitis cutánea se relacionan con la actividad de la enfermedad. También pueden aparecer, lesiones ungueales, erupciones maculopapulares inespecíficas, livedo reticularis, perniosis y nódulos subcutáneos.

En las mucosas son típicas las úlceras orales (a menudo poco o no dolorosas) y con menor frecuencia las nasales, faríngeas.



EXANTEMA MALAR EN ALAS DE MARIPOSA



LESIONES VASCULITICAS EN DEDOS DE MANOS EN LUPUS

Aparato locomotor

En el LES son muy frecuentes las artralgias (90-100%) y artritis (80-90%), constituyendo una forma frecuente de debut de la enfermedad. La artritis cursa por brotes y, aunque puede ser similar a la reumatoide, es más benigna y no se acompaña de erosiones radiológicas. Puede ser deformante (10%, la llamada artropatía de Jaccoud, y es frecuente la hiperlaxitud. Puede aparecer tenosinovitis y, a veces, roturas tendinosas espontáneas. Son más frecuentes las

mialgias (50%) que la miositis (5-10%).

También son frecuentes la osteonecrosis avascular múltiple y la osteoporosis, asociadas o no al uso de glucocorticoides.

La fibromialgia concomitante se ve en más del 20% de los casos y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las manifestaciones musculoesqueléticas del LES.



DEFORMIDAD DE JACCOUD

Riñón

La afectación renal clínica aparece en el 50% de los casos, debutando generalmente como alteraciones del sedimento urinario (hematuria, leucocituria, proteinuria y cilindros celulares) con o sin deterioro de la función renal.

La biopsia renal está indicada ante la sospecha de glomerulonefritis, no tanto para diagnosticar LES como para orientar el tratamiento y definir el pronóstico.

Al microscopio óptico aparecen varios tipos de glomerulonefritis (clasificación de la OMS): I: normal; II: mesangial; III: proliferativa focal (<50% glomérulos afectados), IV: proliferativa difusa (>50% glomérulos afectados); V: membranosa; VI: esclerosis. La más frecuente en el LES es la de tipo IV (55%), seguida por la de tipo III (30%) y la de tipo V (<20%). Las lesiones activas (necrosis fibrinoide y cariorexis, trombos hialinos, semilunas celulares, proliferación celular e infiltración leucocitaria) son susceptibles de tratamiento inmunosupresor agresivo, mientras que el predominio de lesiones inactivas (esclerosis glomerular, semilunas fibrosas y

fibrosis intersticial) presagia una pobre respuesta al mismo. Con frecuencia se observa transición de una clase a otra, con o sin tratamiento. Un 20-30% de los casos evolucionan a insuficiencia renal crónica terminal precisando tratamiento sustitutivo (hemodiálisis o transplante).

Otras manifestaciones renales menos frecuentes son la microangiopatía trombótica, trombosis de la vena renal, la nefritis tubulointersticial (excepcional como manifestación aislada), la amiloidosis y la cistitis intersticial.

Cardiovascular

Además de las lesiones cutáneas ya comentadas, otras manifestaciones vasculares del LES son el fenómeno de Raynaud (30%), la tromboflebitis (generalmente en el contexto de un síndrome antifosfolípido) y la arteriosclerosis precoz(en parte por el empleo continuado de glucocorticoides). La hipertensión arterial es frecuente, sobre todo en casos de nefropatía.

La manifestación cardíaca más típica es la pericarditis (25%). Es aún más frecuente encontrar derrames pericárdicos asintomáticos al realizar un ecocardiograma. La pericarditis acompaña a los brotes de LES y rara vez provoca taponamiento cardíaco. En ocasiones evoluciona a pericarditis constrictiva crónica.

También se han descrito cambios ECG inespecíficos cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva multifactorial y valvulopatías en relación con endocarditis de Libman Sacks. La enfermedad coronaria por arteriosclerosis es mucho más frecuente que la secundaria a vasculitis y está aumentada en el LES independientemente de los factores de riesgo clásicos como tabaco y colesterol.

Gastrointestinal

Los síntomas gastrointestinales en el LES son inespecíficos, generalmente náuseas y vómitos durante los brotes. Con menor frecuencia aparece disfagia (por alteración de la motilidad esofágica, sequedad orofaríngea o por úlceras mucosas), dolor abdominal, pancreatitis, peritonitis, vasculitis necrotizante, enteropatía pierde proteínas y venulitis yeyunal.

La hepatomegalia con o sin aumento moderado de transaminasas es frecuente en situación de enfermedad activa, pero no suele traducir trastornos hepáticos clínicamente significativos.

Pleuropulmonar

El hallazgo más típico es la pleuritis (60%) uni o bilateral Si aparece de derrame pleural, es obligado investigar otras causas (infección, tromboembolismo etc.). Es frecuente la alteración subclínica de la difusión de monóxido de carbono (hasta en un 80%). La neumonitis o las hemorragias alveolares son cuadros graves, afortunadamente raros. La causa más frecuente de los infiltrado pulmonares en el LES son las infecciones. También se ha descrito enfermedad intersticial difusa, atelectasia recidivante, hipertensión pulmonar y disfunción diafragmática, entre otras. Algunos síndromes infrecuentes como el pulmón encojido o la hipoxemia aguda reversible son característicos.

Sistema retículoendotelial

Adenopatías (30-50%), esplenomegalia (15%).

Sistema nervioso

El sistema nervioso central se afecta en el 40-60%, y sus manifestaciones se han clasificado clásicamente en lesiones no focales(o LES neuropsiquiátrico difuso) y lesiones focales. Los brotes de LES neuropsiquiátrico no se suelen acompañar de forma clara de brotes de actividad sistémica y, a diferencia de lo que sucede en el riñón, no se relaciona con los anticuerpos anti ADN.

Las manifestaciones pueden ser muy diversas. Las no focales son las más frecuentes (35-60%). Estas tienden a resolverse sin secuelas y a aparecer en fases de actividad de la enfermedad. La mitad de los pacientes tienen en algún momento desorientación transitoria con disminución de atención, indistinguible de un síndrome confusional agudo. Otra manifestación no focal es la psicosis, que puede ser de cualquier tipo, incluyendo la secundaria a glucocorticoides. También pueden aparecer depresión, neurosis, meningitis o hipertensión endocraneal. Los trastornos cognitivos crónicos menores son frecuentes y tienden a ser acumulativos, pudiendo llegar a la demencia. La cefalea es frecuente pero inespecífica y en ocasiones refractaria a analgésicos. Los anticuerpos linfocitotóxicos y anti proteína P ribosomal parecen relacionarse con las manifestaciones difusas del sistema nervioso central.

Las manifestaciones focales son menos frecuentes (10-35%). Las más típicas son las crisis comiciales (17-50%), habitualmente de gran mal.

Otras manifestaciones focales, en cuya patogenia se ha implicado a los anticuerpos antifosfolípido son: ataxia, corea, hemiparesia y la mielitis transversa. También pueden aparecer ictus (10%) bien en relación también con antifosfolípidos, bien arterioscleróticos o, rara vez, de origen vasculítico. A diferencia de las manifestaciones difusas, es frecuente que este tipo de lesiones deje secuelas.

El sistema Nervioso periférico se afecta en el 10-15%: neuropatía periférica sensitiva o mixta, pares craneales y neuralgia del trigémino, destacadas entre otras por su mayor frecuencia.

La Resonancia Magnética es la técnica de neuroimagen de elección en el manejo diagnóstico de LES neuropsiquiátrico y es una herramienta que resulta útil sobre todo en caso de sospecha de lesiones focales. Ante la presencia de manifestaciones difusas es anormal sólo en el 50% de los casos, mostrando con frecuencia lesiones múltiples, inespecíficas.

Manifestaciones oculares

En algunos pacientes se produce retinopatía, hemorragias o trombosis de la vena central de la retina. No obstante, las manifestaciones oculares más frecuentes son las derivadas del tratamiento con glucocorticoides (cataratas, glaucoma) y cloroquina (retinopatía por depósito) así como las asociadas al síndrome de Sjögren secundario.

Pruebas de laboratorio

Como en otras enfermedades sistémicas inflamatorias, la VSG puede estar elevada, mientras que en el LES la proteína C reactiva es a menudo normal. Es frecuente la hipergammaglobulinemia y, en las fases de actividad, el descenso de las fracciones de la vía clásica del complemento (C3 y C4).

Las citopenias combinadas son frecuentes. Encontraremos anemia normocítica normocrómica, propia de trastorno inflamatorio crónico, con mayor frecuencia (70%) que anemia hemolítica (10-15%). Un dato típico es la leucopenia (50%) con linfopenia y la trombopenia (25%).

Hace años, la prueba de elección para confirmar LES era el fenómeno LE, obsoleta en la

actualidad; consistía en detectar, mediante frotis de sangre periférica, polimorfonucleares con núcleos de linfocitos dañados fagocitados, lo que les confiere un aspecto característico. Actualmente, es condición prácticamente sine qua non para el diagnóstico de la enfermedad la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) por inmunofluorescencia, utilizando como sustrato células Hep 2, ya que resultan positivos a título alto hasta en el 98% de los casos, si bien su especificidad es baja. Siempre que los AAN sean positivos se deben determinar los anticuerpos anti ADN bicatenario (60-70%), que son específicos de LES y se correlacionan con afectación renal. Otros anticuerpos muy específicos son los anti Sm, pero su frecuencia es baja (10-20%). También pueden ser positivas otras especificidades antigénicas de ANA como son los anti RNP (30%), anti histonas(50%), anti SSA-Ro, anti SSB-La, y una multitud de autoanticuerpos como son el factor reumatoide(30%), anti-proteína P ribosomal, anticuerpos linfocitotóxicos(80%) y antiplaquetas(75%), entre otros. Puede haber diferencias serológicas entre el primer brote y los subsiguientes.

Las pruebas de coagulación pueden estar alargadas en el LES, especialmente el tiempo parcial de tromboplastina activada, debido a la presencia del anticoagulante lúcido (10%). Relacionado patogénicamente con este anticuerpo podemos encontrar serología lútica falsamente positiva (10%), anticuerpos anticardiolipina (20-30%) y anti β 2-glicoproteína I.

Diagnóstico

El prototipo de presentación del LES es el de una mujer joven con artritis no erosiva, lesiones cutáneas, fotosensibilidad, alopecia, citopenias, AAN y anti ADN positivos, pero existe una gran variabilidad en sus formas de debut clínico. El diagnóstico se realiza reuniendo una serie de características clínicas y de laboratorio, ya que ningún dato aislado es suficientemente específico de la enfermedad. Existen unos criterios para la clasificación del LES que son de gran utilidad clínica: son los criterios del Colegio Americano de Reumatología, que tiene una especificidad y sensibilidad superior al 95% para la enfermedad (Tabla 10.1); Se deben cumplir al menos cuatro de los once criterios. No es necesario que estén presentes a la vez, sino que se pueden sumar en el tiempo; tampoco es imprescindible su cumplimiento para hacer un diagnóstico clínico de LES. Siempre es necesario descartar un LES inducido por fármacos.

Recientemente se han propuesto unos nuevos criterios basados en los de 1982 aunque más amplios y detallados (Tabla 10.2).

Tabla 10.1.- Criterios para la clasificación del lupus eritematoso sistémico (Colegio Americano de Reumatología-1982).

- 1) Eritema malar
- 2) Lupus discoide
- 3) Fotosensibilidad
- 4) Ulceras orales
- 5) Artritis
- 6) Serositis: pleuritis o pericarditis
- 7) Afectación renal(proteinuria >0,5 gr/d)
- 8) Afectación neurológica(convulsiones, psicosis)
- 9) Afectación hematológica; al menos uno de los siguientes:
 - anemia hemolítica con reticulocitosis
 - leucopenia <4.000; al menos dos determinaciones
 - linfopenia <1.500; al menos dos determinaciones
 - trombopenia <100.000; al menos dos determinaciones
- 10) Inmunología; al menos uno de los siguientes:
 - células LE
 - anti ADN
 - anti Sm
 - serología luética positiva falsa
- 11) Anticuerpos antinucleares positivos (en ausencia de drogas que provoquen lupus inducido).

Tabla 120.2.- NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS LES 2012 (CRITERIOS SLICC)

Se identifican 17 criterios.

Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) ó nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS ó anti DNA de doble cadena.

Las ventajas de los nuevos criterios es que permiten mejor clasificación que los previos (los de la American College Rheumatology), alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86% de los anteriores criterios) y especificidad similar (92% vs 93%).

Criterios clínicos.

Piel. Cualquiera de los siguientes se requiere para cumplir 1 criterio. Rash malar y fotosensibilidad; lupus cutáneo agudo y sub-agudo; úlceras orales y alopecia que no deje cicatriz.

1. Lupus cutáneo agudo.

* Se incluye al rash malar (no cuenta si es malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica (variante lúpica), rash maculopapular lúpico, rash fotosensible asociado a LES. Todos los anteriores, en ausencia de dermatomiositis ó lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas y/o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin cicatriz (ocasionalmente presentan despigmentación postinflamatoria o telangiectasias).

2. Lupus cutáneo crónico: incluye

- * Rash discoide clásico localizado (por encima del cuello) ó generalizado (por encima y debajo del cuello)
- * Lupus hipertrófico (verrucoso)
- * Paniculitis lúpica (lupus profundus)
- * Lupus “mucoso”
- * Lupus eritematoso “tumidus”
- * Lupus “chillblains”
- * Lupus discoide/líquen plano “overlap”

3. Úlceras orales: paladar – bucales – lengua ó úlceras nasales (éste criterio se cumple en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva y alimentos ácidos)

4. Alopecia “sin cicatriz” (non scarring): adelgazamiento difuso ó fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles (este criterio se cumple en ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgenética).

5. **Sinovitis:** que comprometa dos ó más articulaciones y que se caracterice por edema ó derrame o dolor en 2 ó más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal. Debe especificarse claramente que el dolor **sí sea articular** (pues la fibromialgia también ocasiona dolor generalizado).
6. **Serositis:**
 - * Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural
 - * Dolor pericárdico típico (dolor con el decúbito que mejore sentándose hacia adelante) por más de un día o derrame pericárdico o frote pericárdico o pericarditis por electrocardiograma.
 - * Las características anteriores no deben relacionarse con infección, uremia y pericarditis de Dressler.
7. **Renal.** Relación proteinuria/creatinuria (ó proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas ó cilindros hemáticos.
 - * La relación proteinuria/creatinuria es suficiente para definir el criterio sin requerirse estudio renal en 24 horas. La estimación de la proteinuria desde “cintilla” es insuficiente para el juicio clínico y es una medida poco confiable. Aún así, es claro que el “gold standard” es la relación proteinuria/creatinuria en orina de 24 horas.
8. **Neurológico:**
 - * Convulsiones – sícosis ó mononeuritis multiplex (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria)
 - * Mielitis – Neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus)
 - * Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas conocidas, incluyendo causas tóxico-metabólicas, uremia, medicamentos)
9. **Anemia hemolítica ó coombs directo positivo.**
10. **Leucopenia (<4000/mm³ al menos una vez)**
 - * En ausencia de otras causas conocidas como S Felty, medicamentos e hipertensión portal**O linfopenia (<1000/mm³ al menos una vez)**
 - * En ausencia de otras causas conocidas como uso de corticosteroides, medicamentos e infección
11. **Trombocitopenia (<100 mil/mm³ al menos una vez)**
 - * En ausencia de otras causas conocidas como medicamentos, hipertensión portal y púrpura trombótica trombocitopénica.
 - * Resultado de biopsia renal compatible con nefritis lúpica.
 - * Leucopenia/linfopenia
 - * Trombocitopenia

Criterios Inmunológicos

1. ANA por encima del rango de referencia.
2. AntiDNA de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio.
3. Anti Sm
4. Anticuerpos anti fosfolípido: cualquiera de los siguientes.
 - * Anticoagulante lúpico
 - * VDRL falsamente positivo
 - * Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)
 - * Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
5. Hipocomplementemia (C3/C4 ó CH50 bajos)
6. Coombs Directo Positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Diagnóstico diferencial

Se plantea sobre todo con otras conectivopatías, en particular la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y el Síndrome de Sjögren. En ambas, los anticuerpos anti ADN son negativos. También puede plantear dudas con la artritis reumatoide (es una artritis erosiva), la hepatitis crónica autoinmune, la hepatitis C, síndromes paraneoplásicos varios e infección por VIH (curso con leucopenia y los AAN son con cierta frecuencia positivos), entre otros.

Monitorización de la actividad de la enfermedad

En primer lugar es importante recoger los datos de la historia clínica, siendo siempre preciso distinguir entre el daño irreversible y la presencia o no de inflamación actual (o actividad). Los datos de laboratorio son de gran ayuda en éste sentido, sobre todo el hemograma, los niveles de complemento C3, el sedimento urinario y los anticuerpos anti ADN. En las fases de actividad es habitual la linfopenia con o sin leucopenia, el descenso del C3, así como la elevación de los anticuerpos anti ADN. Su elevación puede preceder meses a un brote de la enfermedad.

Tratamiento

El objetivo de tratamiento es conseguir un equilibrio entre una supresión máxima de la actividad de la enfermedad y los efectos adversos de la terapia. La educación, que incluye información ponderada y guiada por expertos, acerca de la enfermedad y su manejo, resulta

fundamental para un adecuado control de la misma.

Consejos generales ineludibles son: protección solar (utilizando fotoprotectores potentes), vacunación antigripal anual y evitar actividades extenuantes en períodos de actividad. Los anticonceptivos orales deben administrarse con precaución ya que pueden exacerbar el LES, estando contraindicados en pacientes con anticuerpos antifosfolípido. Se deben administrar preparados sin estrógenos o con dosis mínimas, evitando en lo posible el DIU por la predisposición a infecciones. También es importante el control de factores de riesgo cardiovascular clásicos, ya que el LES es una enfermedad fuertemente aterogénica (evitar tabaquismo etc.).

El tratamiento farmacológico deberá individualizarse según el tipo de manifestación presente y su severidad. Los fármacos más empleados en el manejo estándar y habitual son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los antipalúdicos, los glucocorticoides e inmunosupresores. Los antipalúdicos son cada vez más empleados de forma sistemática en el LES debido a que reducen la mortalidad e incluso reducen el riesgo de trombois.

Manifestaciones menores como la artritis o serositis se tratan con AINES. Si persisten los síntomas, se añaden antipalúdicos (hidroxicloroquina 6.5 mg/Kg/d) o dosis bajas de prednisona. Las lesiones dérmicas mejoran a menudo con glucocorticoides tópicos, que se utilizarán cíclicamente para evitar la atrofia cutánea. Muchas de las lesiones cutáneas (sobre todos las agudas) mejoran con el control general de la enfermedad. En las formas crónicas están indicados los antipalúdicos. Los casos rebeldes pueden precisar terapia intralesional, glucocorticoides orales, retinoides, sulfonas, talidomida o metotrexate.

Los glucocorticoides son los fármacos más eficaces en el LES, siendo su gran inconveniente los efectos adversos múltiples, sobre todo a largo plazo. Responden muy bien las serositis, la artritis, la fiebre, los síntomas constitucionales, la anemia y las lesiones cutáneas agudas; todas ellas con frecuencia precisan sólo dosis moderadas de glucocorticoides. Cuando se trata de un cuadro grave como glomerulonefritis clase III ó IV, anemia hemolítica, trombopenia severa, neumonitis o mielitis, etc, se emplea la prednisona a dosis más altas, inicialmente de 1 mg/K/d. Las megadosis en pulsos intravenosos se suelen usar para tratar manifestaciones agudas graves

que comprometen la supervivencia del paciente, como es el caso de la insuficiencia renal rápidamente progresiva, la hemorragia alveolar, la enfermedad neurológica refractaria y la trombopenia severa con sangrado.

La Ciclofosfamida es el inmunosupresor más eficaz en el LES. Su uso debe restringirse a enfermedad grave o con afección de órgano vital que no responde a glucocorticoides. Está indicada también en la glomerulonefritis proliferativa, ya que mediante estudios controlados se ha podido comprobar que mejora la supervivencia renal cuando se añade al tratamiento esteroideo. Se emplea preferiblemente en bolos mensuales por vía intravenosa (dosis de 0.75 a 1g/ m² de superficie corporal), por su menor toxicidad. Una vez inducida la remisión, se podrá sustituir por un inmunosupresor menos tóxico como el Micofenolato mofetil o la azatioprina.

En la trombopenia severa se pueden emplear también las inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas o la esplenectomía. Se han obtenido buenos resultados con el danazol, indicado en casos recidivantes o dependientes de esteroides.

En el LES neuropsiquiátrico, además del tratamiento para controlar la actividad del LES, se realizará un tratamiento sintomático en caso de psicosis, depresión o convulsiones. La cefalea lúpica mejora cuando se controla el brote de LES, siendo útiles los β -bloqueantes.

Una vez controlada la enfermedad, se procederá a un descenso progresivo de la dosis de esteroides, vigilando cuidadosamente la posibilidad de exacerbación. Cuando el paciente requiere dosis inaceptables de prednisona (por ejemplo mayores de 20 mg/d) para el control a largo plazo de la enfermedad, cualesquiera que sean sus manifestaciones, está indicado añadir inmunosupresores como la azatioprina, el metotrexato, leflunomide o la ciclosporina A como “ahorradores de glucocorticoides”. También ha demostrado eficacia en ese sentido la Dehidroepiandrosterona (no disponible aún en nuestro medio). Los antipalúdicos parecen tener cierta utilidad en mantener la remisión, aparte de beneficios adicionales sobre el perfil lipídico, la glucemia y su posible efecto antitrombótico.

El rituximab, un agente biológico anti linfocitos B, se emplea con éxito en algunos casos de lupus severo refractario al tratamiento anteriormente descrito, si bien no tiene la indicación en ficha técnica. Recientemente se ha comercializado otro bloqueante de los linfocitos B, el

belimumab, en este caso a través del factor activador BLYS. Se ha aprobado para casos leves y moderados de la enfermedad.

Curso clínico

La enfermedad suele cursar con brotes de actividad, lo que conlleva con frecuencia la acumulación de daño orgánico irreversible. Sin embargo, se ha comprobado recientemente que la enfermedad puede evolucionar con largos períodos de remisión, espontánea o no.

Pronóstico

El pronóstico del LES ha mejorado en los últimos años, consiguiéndose, en la actualidad, una supervivencia a los 10 años cercana al 90%. Las principales causas de muerte son las manifestaciones mayores severas del LES, las infecciones y la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica precoz. Las infecciones son una causa importante de muerte, debidas tanto a la disfunción inmunológica propia de la enfermedad como a inmunosupresión inducida por los tratamientos.

Los factores asociados con el mal pronóstico son la afectación renal (sobre todo la glomerulonefritis proliferativa difusa), el LES neuropsiquiátrico, la trombopenia severa el hematocrito bajo y ciertas características demográficas como edad de comienzo muy joven, sexo masculino y el nivel socioeconómico bajo. Un alto índice de actividad o conicidad, medidos con instrumentos estándar, también se asocian a mayor mortalidad.

Situaciones especiales

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Se caracteriza por la aparición de abortos de repetición, trombosis arterial o venosa y trombopenia, asociados a la presencia de determinados autoanticuerpos que interfieren con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos; se produce alargamiento de los tiempos de tromboplastina parcial activada que no se corrige con la adición de plasma normal (el llamado "anticoagulante lúpico"). Además de la presencia de anticoagulante lúpico, en estos

pacientes pueden ser positivos la serología luética (pruebas reagínicas positivas con FTA negativo) y los anticuerpos anticardiolipina o los anti-β₂glicoproteína I. In vivo, éstos anticuerpos interfieren con la función de proteínas de la coagulación provocando trombosis.

El síndrome antifosfolípido ocurre aproximadamente en 10-20% de LES (se denomina entonces secundario) y también puede acontecer en pacientes sin LES (síndrome antifosfolípido primario).

El tratamiento, en caso de trombosis, consiste en anticoagulación con dicumarínicos, recomendándose mantenerla indefinidamente. Si se han producido abortos, el tratamiento profiláctico de elección es combinar heparina subcutánea con aspirina a dosis bajas.

Lupus inducido por fármacos

Los medicamentos que produce lupus inducido con mayor frecuencia son: hidralazina, procainamida, fenitoina, α-metildopa, isoniazida y clorpromacina. Recientemente también se han descrito casos en los pacientes con artritis que reciben anti-TNF. Se produce con el uso continuado del fármaco. El 25% de pacientes sometidos a tratamiento prolongado con procainamida desarrollan el cuadro, aunque los AAN positivos están presentes en una proporción aún mayor (50-75%). El lupus inducido es mucho menos frecuente que el LES, constituyendo un 5-10% del total. Suele ser leve (es rara la afectación de órgano mayor como el riñón), no suelen aparecer lesiones cutáneas y se asocia con anticuerpos anti histona en el 90% de los casos, característicamente sin otras especificidades de ANA (anti DNA, SM etc. negativos); el complemento suele ser normal. El cuadro clínico remite al retirar el fármaco causante, confirmando así el diagnóstico de LES inducido.

Lupus neonatal

Aparece en algunos niños de madres con anticuepos antiRo positivos y se caracteriza por lesiones dérmicas similares al lupus cutáneo subagudo, miocarditis, trombopenia y, en ocasiones, otras manifestaciones sistémicas. Suele ceder pocos meses. La complicación más grave es el bloqueo cardíaco congénito, que suele ser permanente, lo que se debe tener en cuenta en el seguimiento de las embarazadas con LES y anti SSA-Ro positivos.

Lupus y embarazo

En el embarazo y en el postparto se puede producir una exacerbación del LES. Esta se producirá con mayor frecuencia en el caso de que la enfermedad estuviese activa en el momento de la concepción. Al contrario de lo que se pensaba, hoy se sabe que los brotes del embarazo no son frecuentes y cuando se producen no suelen ser severos. Sin embargo, los LES que debutan en el embarazo o en el postparto suelen ser más agresivos. Si se acompaña de nefritis, el brote de LES plantea el diagnóstico diferencial con la preeclampsia, con la que puede coexistir. Además, las mujeres lúpicas tienen mayor incidencia de ésta complicación de la gestación.

Los embarazos de las pacientes con LES tienen mayor morbilidad y mortalidad fetal, por lo cual durante el embarazo es preceptivo realizar un control más frecuente de la actividad de la enfermedad y un seguimiento y monitorización estrechos en consultas obstétricas de alto riesgo. Idealmente, estas consultas deberían ser multidisciplinarias y acreditar experiencia en el manejo de embarazadas lúpicas. En éstas circunstancias, el éxito del embarazo es superior al 80%.

Con respecto a los tratamientos durante el embarazo, los glucocorticoides pueden utilizarse a las dosis mínimas necesarias y es conveniente suspender la cloroquina. La hidroxiclороquina parece segura y es cada vez más utilizada durante el embarazo, sobre todo si el paciente la recibía en el momento de la concepción. Los antiinflamatorios pueden usarse ocasionalmente para controlar la actividad menor, como las artralgias o artritis, estando contraindicados en el último mes de embarazo. También están contraindicados los inmunosupresores con la excepción de la azatioprina, que puede estar indicada en casos selectos con enfermedad activa en órgano mayor, no controlada por otros medios.

La lactancia no contraindica el uso de dosis moderadas de prednisona o determinados AINEs como el Ibuprofeno

11 Otras conectivopatías

Esclerodermia

Concepto

La esclerodermia (“piel dura”) o esclerosis sistémica (ES), es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la fibrosis de la piel y órganos internos, debido al depósito excesivo de colágeno y alteraciones vasculares. La afectación orgánica determina el pronóstico.

Subtipos de esclerodermia sistémica

Existen dos formas principales de esclerosis sistémica; la forma difusa, con afectación característica del tronco y la forma localizada o síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). Las principales diferencias entre ambas se exponen en la Tabla 11.1.

Tabla 11.1.- Diferencias entre Esclerosis Sistémica Difusa y el síndrome CREST.

	Síndrome CREST	ES Difusa
Raynaud	larga evolución	comienzo reciente
Afect. piel	manos y pies	tronco, manos y pies
Vísceras	tardía, hipert. pulmonar	temprana, grave
Roces tendinosos	raros	frecuentes
Calcinosis	frecuente	rara
Capilaroscopia	dilataciones	pérdida capilar
Anticuerpos	anticentrómero	Scl-70

Epidemiología

Es una enfermedad rara, se afectan 3-4 mujeres por cada hombre, algo más en la raza negra. Se describe en algunas familias, pero no se ha observado asociación con el HLA.

Etiopatogenia

Es desconocida. Intervienen fundamentalmente cuatro factores:

- 1) Una vasculopatía, por disfunción de las células endoteliales.
- 2) Un trastorno de la síntesis del colágeno por los fibroblastos.
- 3) Una disfunción del sistema inmune, con síntesis de autoanticuerpos.
- 4) Una susceptibilidad genética de padecer la enfermedad.

La alteración vascular de vasos pequeños es el fenómeno inicial y después se produciría la fibrosis. La etiopatogenia de la ES parece iniciarse por un factor agresor (anticuerpos anticélula endotelial, citocinas, proteasas y factores del complemento) sobre la célula endotelial, que también actuaría sobre el sistema inmune promoviendo su activación.

La interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa, podrían ser los mediadores de la lesión endotelial, a través de la inducción de moléculas de adhesión celular e intercelular, favoreciendo la interacción de linfocitos T y B, neutrófilos, monocitos, células natural killer y plaquetas, con la pared del vaso y provocando su lesión. Estas células producirían citocinas que estimularían a los fibroblastos para producir colágeno.

La agresión a la célula endotelial provocaría que ésta pueda sintetizar diversos factores de crecimiento, citocinas, factores procoagulantes y potentes vasoconstrictores con capacidad fibrogenética como las endotelinas, con obstrucción de la luz vascular produciendo isquemia y

necrosis tisular.

Hoy se acepta que existe un mecanismo inmunológico, con producción de autoanticuerpos y expansión de células T antígeno específicas, con reacción posterior de éstas con antígenos propios o extraños y secreción de linfocinas, que directa o indirectamente participarían en el desarrollo de las alteraciones vasculares y la fibrosis.

Anatomía patológica

Los hallazgos precoces son el aumento de fibras colágenas en la dermis profunda y el infiltrado intersticial y perivascular de linfocitos e histiocitos. En fases evolucionadas se encuentran cambios atróficos, adelgazamiento de la epidermis y disminución de apéndices cutáneos.

El colágeno es bioquímicamente normal, al igual que su degradación. En la microcirculación se observa vacuolización de las células endoteliales con amplias hendiduras entre ellas, reduplicación de la membrana basal e infiltrados perivascuales, sobre todo de linfocitos T activados. En las arterias digitales, arterias pequeñas y arteriolas se produce una marcada hiperplasia de la íntima y fibrosis adventicial, con estrechamiento de la luz, origen de muchos de los síntomas de la enfermedad (Raynaud, crisis renal e hipertensión pulmonar), sobre todo con la exposición al frío.

Cuadro clínico

La ES puede producir síntomas generales como astenia, pérdida de peso, febrícula y depresión reactiva, aunque los síntomas cardinales de la enfermedad son el fenómeno de Raynaud, la esclerosis dérmica y la afectación gastrointestinal.

Fenómeno de Raynaud

Es el síntoma inicial de la enfermedad en el 70% de los pacientes. Consiste en el cambio de color de las manos y zonas acras, inicialmente coloración blanquecina y posteriormente azulada y roja. Puede preceder en años al desarrollo de la enfermedad y lo van a presentar el 90% de los pacientes a lo largo de la evolución de la ES. El cambio de color de las manos con el frío es muy habitual en la población general y sólo el 15% de Raynaud evolucionan a ES, siendo los factores predictivos los siguientes: edad de comienzo por encima de 34 años, Raynaud intenso en tres fases, datos clínicos de ES, capilaroscopia compatible y anticuerpos antinucleares positivos.

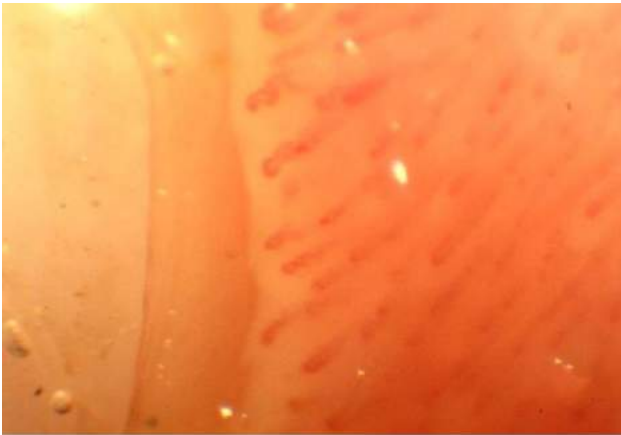
La capilaroscopia del lecho ungueal es una prueba muy sencilla que permite visualizar los capilares; en la ES muestra reducción del número de capilares y dilataciones o megacapilares, con una sensibilidad del 95%, aunque a veces se puede confundir con la enfermedad mixta y la dermatomiositis.



RAUNAUD



TECNICA DE CAPILAROSCOPIA



CAPILAROSCOPIA NORMAL

Afectación de la piel

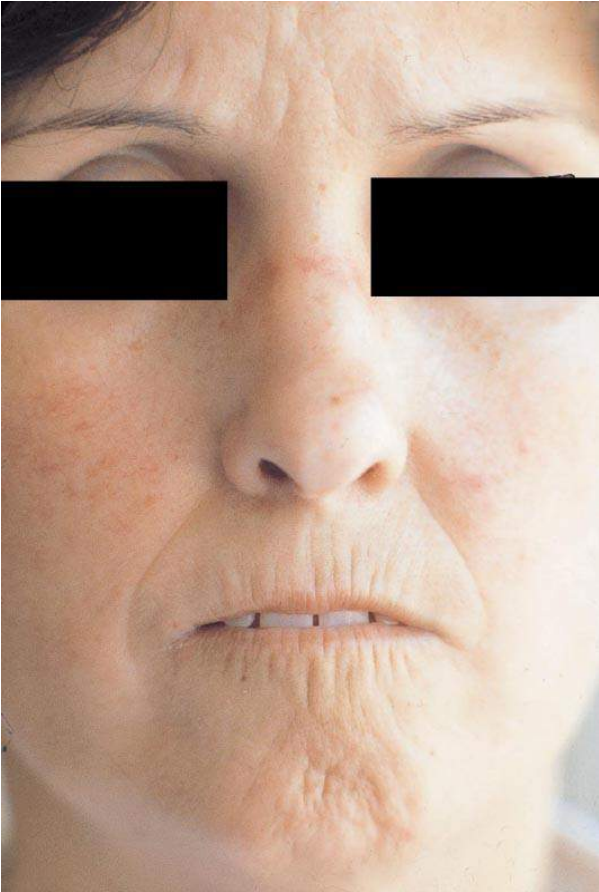
Los pacientes con ES difusa presentan edema de manos con síndrome de túnel carpiano secundario y a veces edema de brazos, cara y tronco. El edema aparece en fases iniciales y va dejando paso a la fibrosis, que comienza en manos prácticamente en todos los casos y posteriormente se afectan la cara, el cuello y el tronco, siendo típico el aspecto de la cara de estos pacientes, con la piel muy tersa, sin arrugas y labios delgados con surcos radiales. La fibrosis provoca disminución de la apertura bucal y deterioro de la higiene dental, dificultad para cerrar y abrir completamente las manos y roces tendinosos a la movilización.

La afectación dérmica es de evolución variable, pero siempre progresiva. En las formas difusas de la enfermedad la evolución es más rápida, mientras que en el síndrome CREST es más lenta y localizada sólo en manos y pies.

Podemos encontrar atrofia de la piel, sobre todo en casos evolucionados, conduciendo a fragilidad y laxitud de la dermis superficial. También encontramos áreas de hiper o hipopigmentación o *en sal y pimienta*. Un hallazgo radiológico típico de la esclerosis sistémica son las calcificaciones (calcinosis) subcutáneas, que aparecen sobre todo en el síndrome CREST en dedos de manos, aunque puede ser diseminada, en ocasiones con extrusión de material a través de la piel o sobreinfección.



CICATRICES EN PULPEJOS DE DEDOS, ESCLERODERMIA



CARA DE ESCLERODERMIA DIFUSA



CALCINOSIS subcutánea en el SDR CREST

Manifestaciones gastrointestinales

La afectación esofágica es la más frecuente. Provoca reflujo y disfagia para sólidos por atrofia del músculo liso y reemplazamiento por tejido fibroso de los 2/3 inferiores, con disminución de la peristalsis. El diagnóstico se realiza por manometría, esofagograma, radionúclidos o esofagoscopia. Las complicaciones de la afectación esofágica son la esofagitis erosiva, el sangrado y la estenosis inferior.

El estómago puede estar afectado, aunque es más frecuente que lo esté el intestino delgado, provocando diarrea intermitente, clínica de obstrucción y a veces malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano en áreas de estasis. También pueden producirse neumatosis quística (complicación grave), vólvulo o perforación intestinal. El colon está afectado con frecuencia pero suele dar pocos síntomas: estreñimiento, divertículos o afectación del esfínter anal.

A veces se asocia cirrosis biliar primaria, sobre todo en sujetos con enfermedad muy evolucionada con síndrome CREST.

Otras manifestaciones

En el aparato locomotor los pacientes con ES presentan artralgias, poliartritis y rigidez matinal, que se puede confundir con artritis reumatoide. En la radiografía de manos podemos observar reabsorción de los penachos distales de dedos en casos evolucionados, por isquemia digital crónica, así como calcinosis subcutánea (sobre todo en el síndrome CREST). La miopatía de la ES puede ocurrir por atrofia muscular o ser una verdadera miositis, que en general es leve.

La ES puede afectar al pulmón, con mayor riesgo en la esclerodermia difusa. El síntoma típico es la disnea de esfuerzo insidiosa, aunque también se ha descrito derrame pleural. La placa de tórax muestra un patrón intersticial de predominio en bases y la espirometría un patrón ventilatorio restrictivo y una disminución de la difusión de CO. Si ésta es muy desproporcionada en relación al grado de fibrosis, debemos sospechar hipertensión pulmonar, que aparece en el 50% de pacientes con síndrome CREST y en el 33% de las ES difusa.

En el corazón aparece engrosamiento pericárdico y derrame (en el 50% por ecocardiograma), así como fibrosis parcheada miocárdica que a veces provoca arritmias.

La manifestación renal de la ES consiste en el comienzo agudo de hipertensión arterial maligna con insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemólisis microangiopática, conocido como crisis renal esclerodérmica. Es más común en invierno y en las formas difusas de la enfermedad. El sedimento urinario puede mostrar hematuria y proteinuria de rango no nefrótico. En la biopsia se observa proliferación de la íntima y necrosis fibrinoide de la media en arterias pequeñas. Las cifras de renina están muy elevadas en suero. Si el diagnóstico no es precoz y no se controla la hipertensión, la evolución es irremediable a fallo renal anúrico.

La ES respeta el sistema nervioso central. Se ha descrito afectación periférica y de pares craneales: meralgia parestésica, neuropatía del trigémino y parálisis facial.

En la ES existe un aumento del riesgo de neoplasia, sobre todo de pulmón, más frecuente en los casos con fibrosis pulmonar.

Un 25% de los pacientes va a presentar a lo largo de la evolución síndrome de Sjögren secundario, que empeora la higiene bucal de estos pacientes por la microstomía.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio muestran en la ES datos muy similares a otras conectivopatías, como elevación de la VSG, anemia, factor reumatoide positivo, etc. Los anticuerpos antinucleares son positivos en casi todos los pacientes, con patrón nucleolar (muy sugestivo de la enfermedad) o patrón moteado fino (síndrome CREST). Los anticuerpos Scl-70 son específicos de la forma difusa (30-75%), mientras que los anticentrómero son más propios del síndrome CREST (85%), aunque a veces pueden estar presentes en el fenómeno de Raynaud primario. Los anticuerpos PM-Scl son raros y se encuentran en la asociación de esclerodermia con polimiositis. Otros anticuerpos son los anti Th-1, anti RNA polimerasa (se relacionan con afectación renal y cardíaca y aumento de la mortalidad) y antifibrilarina (U3 RNP; se asocian con hipertensión pulmonar).

Diagnóstico

Los criterios para la clasificación de ES difusa son clínicos, siendo suficiente con la presencia de esclerosis proximal a manos o dos de los siguientes: esclerodactilia, cicatrices en pulpejos de dedos, fibrosis pulmonar bibasal. Rara vez se realiza biopsia de piel para llegar al diagnóstico.

Tratamiento

Las normas generales incluyen no fumar, ni beber, protección del frío en todo el cuerpo, utilizar cremas hidratantes para la piel y evitar comidas copiosas. Si existe limitación de la

movilidad de las manos puede estar indicado el tratamiento rehabilitador.

No existe tratamiento eficaz que impida la progresión de la ESD. La D-penicilamina enlentece el curso de las formas difusas que progresan rápidamente.

Afectación digestiva: los antiácidos H-2 se emplean para tratar el reflujo gastroesofágico, en casos refractarios al tratamiento se utiliza omeprazol. La metoclopramida acelera el vaciamiento gástrico. En la estenosis esofágica avanzada se practican dilataciones esofágicas periódicas. En el sobrecrecimiento bacteriano se emplean antibióticos como el ciprofloxacino.

Fenómeno de Raynaud: se utilizan el nifedipino o el diltiazem como vasodilatadores, asociados al AAS. Si el Raynaud es grave puede usarse sildenafil oral o bien prostaciclina o sus análogos en infusión intravenosa.

Afectación pulmonar: la ciclofosfamida en bolos se utiliza en la afectación intersticial en fase activa. En la hipertensión pulmonar se emplean bloqueantes del calcio, y en los casos graves prostaciclina o sus análogos y el bosentan oral (antagonista de los receptores de la endotelina) así como sildenafil. Aunque una vez establecida la hipertensión pulmonar, es de muy difícil control.

Afectación renal: son muy útiles los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, sobre todo en la crisis renal.

Afectación articular: antiinflamatorios no esteroideos.

Los glucocorticoides no son tan útiles como en el lupus y se emplean en la miopatía y a veces en la afectación pulmonar.

Pronóstico

La evolución es más rápida inicialmente, con afectación de órganos. A la larga se produce una mejoría lenta de la piel y en ocasiones regresión espontánea, aunque no remisión. La afectación visceral grave suele presentarse en los primeros años de evolución en pacientes con afectación extensa de la piel y va a marcar el pronóstico; a los 5 años sobrevive el 70%. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia respiratoria (incluyendo la hipertensión pulmonar), la neumonía y las causas renales. En el síndrome CREST la evolución es muy lenta, no hay afectación renal y el pronóstico lo marca la existencia de hipertensión pulmonar.

Diagnóstico diferencial

Ante un caso de esclerosis dérmica se deben descartar otras enfermedades diferentes y variantes de la esclerodermia

(Tabla 11.2).- **Diagnóstico diferencial de los procesos que pueden confundir con esclerodermia.**

1-ENGROSAMIENTO EN MANOS

- Bleomicina
- Esclerosis digital diabética
- Distrofia simpática refleja
- Enfermedad por cloruro de vinilo
- Micosis fungoide
- Amiloidosis
- Acrodermatitis crónica atrófica
- Enfermedad celiaca del adulto
- Enfermedad por vibración

2-ENGROSAMIENTO DE PIEL RESPETANDO MANOS

- Escleredema de Buschke
- Escleromixedema
- Fascitis eosinofílica
- Morfea generalizada subcutánea
- Pentazocina
- Enfermedad crónica injerto contra huésped
- Porfiria cutánea tarda
- Fenilcetonuria
- Amiloidosis
- Síndrome del aceite tóxico español
- Síndrome eosinofilia-mialgia

3-CAMBIOS CUTANEOS ASIMÉTRICOS

- Morfea
- Esclerodermia lineal

Esclerodermias localizadas

Se caracterizan por lesiones en piel sin afectación visceral. Existen dos formas, la esclerodermia lineal y la morfea, que desde el punto de vista histológico son indistinguibles de la ES.

La esclerodermia lineal es rara, con esclerosis en banda y aumento de pigmentación en una extremidad, sobre todo en niños y jóvenes. Suele ser una lesión única y unilateral. Puede haber extensión a hueso y músculo con disimetría y atrofia del miembro. Existe una forma especial en cara o cuero cabelludo, “en cup de sable” (en golpe se sable), en niños asociada a desfiguración y crecimiento asimétrico de la cara.

La morfea, en gotas o en placas, aparece en cualquier localización y es más frecuente en adultos. La lesión es redondeada, blanquecina, de bordes violáceos y de centro hiper o hipopigmentado.

Las esclerodermias localizadas evolucionan durante años y posteriormente mejoran con o sin tratamiento.

Otras causas de esclerosis cutánea

El escleredema y el escleromixedema se diferencian de la ES por respetar los dedos de las manos y por la ausencia de Raynaud y afectación visceral. La mitad de los escleredemas se asocian a diabetes.

La fascitis eosinofílica consiste en inflamación y engrosamiento de fascia profunda tras actividad física o esfuerzos en varones jóvenes. Comienza de forma aguda con dolor e inflamación en miembros, sin Raynaud ni afectación visceral, con induración rápida de

antebrazos y piernas. El aspecto de la piel es característico y se conoce como “piel de naranja”, que se asocia con frecuencia a contracturas articulares. En la analítica es característica la eosinofilia periférica marcada. Para confirmar el diagnóstico se debe tomar biopsia desde piel hasta músculo esquelético, que muestra un infiltrado mononuclear con o sin eosinófilos en fascia profunda. El tratamiento consiste en prednisona 10-20 mg/d, aunque muchos pacientes remiten espontáneamente en varios años. Si la respuesta no es buena se puede asociar hidroxicloroquina o metotrexato. El tratamiento debe completarse con fisioterapia para prevenir las contracturas articulares.

En las últimas décadas han aparecido síndromes esclerodermiformes por intoxicación con sustancias similares a la fenilalanina, en concreto las epidemias del síndrome del aceite tóxico español y el síndrome eosinofilia-mialgia. La primera ocurrió en Madrid en 1981 por la utilización de aceite de colza desnaturalizado para consumo humano, afectando a 20.000 personas y falleciendo el 2,5%. El síndrome eosinofilia mialgia surgió en Estados Unidos en 1989 por la ingesta de L-triptófano con contaminantes. El cuadro clínico de ambas fue el de una enfermedad sistémica, con afectación pulmonar inicial en el síndrome del aceite tóxico, afectación neuromuscular, cambios esclerodermiformes y síndrome seco, de predominio en mujeres y curso crónico. En el síndrome eosinofilia-mialgia el cuadro recordaba a la fascitis eosinofílica.

Síndrome de Sjögren

Concepto

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente las salivares y lacrimales, produciendo sequedad bucal y ocular. Fue descrito en 1933 por el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren.

Epidemiología

El SS es más frecuente en mujeres (90%), sobre todo en la cuarta y quinta décadas, aunque puede aparecer a cualquier edad. No se conoce la prevalencia exacta, pero podría ser similar a la del lupus eritematoso sistémico.

Etiopatogenia

El SS es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por una infiltración, predominantemente de linfocitos TCD4, del tejido glandular. Hay varios factores que se han visto implicados en el desarrollo de la enfermedad, como factores genéticos, virus, citocinas y autoanticuerpos.

1) Factores genéticos: se presenta el SS, otras enfermedades autoinmunes o autoanticuerpos en familiares de pacientes con SS. Se ha observado un aumento de la prevalencia de HLA B8, DR3 y DW52.

2) Infección viral: se ha demostrado la presencia del virus de Epstein-Barr en pacientes

con SS primario y de retrovirus (HIV, HTLV-1) y virus de la hepatitis C en cuadros similares al SS que cursan con infiltración glandular.

3) Citocinas: son mediadores de la inflamación producidas por los linfocitos T, macrófagos y otras células del sistema inmune. Las citocinas en el SS modulan la infiltración linfoide y la expresión de HLA.

4) Autoanticuerpos: es característica la presencia de anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

La secuencia de la enfermedad consistiría en que una agresión extrínseca (virus) provoca una alteración del sistema inmune, con afectación de células epiteliales y del endotelio vascular de la glándula salivar, con liberación de autoantígenos. Al lugar acuden linfocitos T cooperadores y posteriormente células B, seguido de producción de autoanticuerpos. Finalmente, se produce daño tisular y liberación de autoantígenos, que harían a su vez de estimuladores de todo el proceso.

Anatomía patológica

La principal lesión histológica del SS es la infiltración de linfocitos en los órganos afectados. En la glándulas salivares se observa sustitución del epitelio salival por infiltrado linfocítico y presencia de islotes mioepiteliales compuestos sobre todo por células epiteliales con queratina. El 75% de las células que infiltran las glándulas son linfocitos T, principalmente CD4, el resto lo constituyen linfocitos B y células plasmáticas que segregan grandes cantidades de inmunoglobulinas.

El criterio histológico actual de SS precisa la presencia de al menos dos focos con 50 o más

linfocitos por mm², conocido como coeficiente de foco, en la biopsia de glándula salivar menor del labio inferior.

Cuadro Clínico

SS primario

Los síntomas cardinales consisten en ojo seco o xeroftalmía y boca seca o xerostomía con o sin hipertrofia parotídea o de glándulas submandibulares, tardando unos 10 años en aparecer el síndrome completo. Los pacientes presentan, además, sequedad nasal, de la vía aérea superior, cutánea (xerosis) y vaginal con dispareunia, disfagia, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica, reflejo de la afectación glandular.

Las molestias oculares consisten en sensación de cuerpo extraño por queratoconjuntivitis seca, ardor, enrojecimiento, fotosensibilidad, disminución de lágrimas y prurito. El examen objetivo ocular se realiza mediante las pruebas de Schirmer, para la cuantificación de la producción de lágrimas y la tinción de Rosa de Bengala o fluoresceína, que detecta la lesión de la conjuntiva y la córnea.

La insuficiencia salivar provoca dificultad para masticar y deglutir, adherencia de los alimentos a la superficie de la boca, ingestión frecuente de líquidos y caries dental. La lengua de los pacientes es característica, seca y roja y los labios muestran fisuras.



LENGUA SECA EN S.SJOGREN

La biopsia de glándula salivar, la gammagrafía parotídea y la sialografía proporcionan ayuda al diagnóstico. La biopsia es la prueba de elección.

La tercera parte de los pacientes tiene manifestaciones extraglandulares sistémicas: artritis o artralgias (60%), Raynaud (37%), fiebre y astenia (32%), afectación pulmonar (14%), adenopatías (14%), vasculitis de pequeño vaso con púrpura hiperglobulinémica (11%), polineuropatía periférica (10%), afectación renal (9%), hepatitis crónica activa (7%), linfoma (6%) y miositis (5%). Los factores de riesgo de manifestaciones extraglandulares son: la púrpura, el C4 bajo y crioglobulinas +.

La artritis es simétrica, intermitente y no erosiva. Además muchos pacientes padecen cuadro depresivo (70%), con fibromialgia asociada.

La manifestación pulmonar más típica es la neumopatía intersticial difusa, generalmente asintomática, con disminución de la capacidad de difusión de CO.

La afectación renal puede ser franca o latente, en forma de nefritis intersticial, manifestada por hipostenuria y acidosis tubular. El 30% de los pacientes muestran anomalías en las pruebas de acidificación urinaria tras sobrecarga de ácido, lo cual sugiere que existe una disfunción

tubular subclínica en muchos individuos. Se han descrito casos aislados de glomerulonefritis membranoproliferativa.

La vasculitis puede presentarse como púrpura palpable ó no de la extremidades inferiores, siendo más frecuentes en los pacientes con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, crioglobulinas o factor reumatoide.

La afectación del sistema nervioso incluye la neuropatía periférica sensorial o mixta, neuropatía del trigémino, parálisis de nervios craneales y neuropatía autonómica. La afectación del sistema nervioso central, aunque infrecuente suele ser grave e incluye lesiones focales cerebrales, encefalopatía, convulsiones, meningitis aséptica y mielitis transversa.

Se ha descrito enfermedad tiroidea autoinmune y cirrosis biliar primaria en algunos pacientes con SS primario.

SS secundario

Se refiere a aquellos casos de SS que ocurren en presencia de una enfermedad reumática establecida, como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo o dermatomiositis.

En el SS secundario es infrecuente la hipertrofia parotídea, así como otras manifestaciones extraglandulares como las renales.

Enfermedad linfoproliferativa

El SS se caracteriza por una activación policlonal de células B, resultando en hipergammaglobulinemia y los autoanticuerpos característicos de la enfermedad.

El riesgo de linfoma no Hodgkin es 44 veces mayor que en la población general. Los

linfomas suelen ser de células B (en especial el tipo MALT) y su origen son las glándulas salivares y lagrimales y las adenopatías cervicales. Puede haber extensión extraglandular del linfoma a órganos como pulmón, riñón, piel o médula ósea.

Se debe sospechar la presencia de linfoma en el SS ante un aumento parotídeo persistente, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares, vasculitis e hipergammaglobulinemia, sobre todo si se acompañan de caída del hematocrito, aumento de VSG, hipocomplementemia y crioglobulinemia monoclonal. También se ha descrito como factor de riesgo el hallazgo de centros germinales en la biopsia de glándula salivar.

El término pseudolinfoma se refiere a la presencia de linfadenopatías o infiltración de órganos como el riñón o el pulmón, por células linfoides pleomórficas que no cumplen criterios de verdadera malignidad.

Pruebas de laboratorio

Desde el punto de vista inmunológico se caracteriza por intensa activación policlonal de las células B, que coexiste a menudo con un proceso monoclonal. Podemos encontrar anemia leve y leucopenia, aumento de VSG, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo (70%), anticuerpos antinucleares positivos (80%), anticuerpos anti-Ro/SSA (55%) y anti-La/SSB (40%). Los anticuerpos anti-Ro/SSA también pueden encontrarse en el lupus eritematoso; en el SS se asocian a manifestaciones extraglandulares.

Diagnóstico

El SS se diagnostica por: 1) presencia de xerostomía y xeroftalmía subjetivas, 2) objetivación de la sequedad ocular (prueba de Schirmer o Rosa de Bengala patológicas), 3) biopsia de

glándula salivar menor con infiltrado inflamatorio, y 4) presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB). La biopsia de glándula salivar no suele ser necesaria en las formas secundarias de SS.

Diagnóstico diferencial

Cuando un paciente consulte por sequedad ocular o bucal, lo más frecuente es que no se trate de un SS. Habitualmente corresponde a pacientes ancianos, con depresión o tratados con antidepresivos. Otros cuadros con los que se debe realizar el diagnóstico diferencial son la sarcoidosis, la amiloidosis primaria, la enfermedad del injerto contra huésped, la infección por el virus del SIDA o hepatitis C y la radioterapia de la zona facial.

Tratamiento

No hay tratamiento que modifique la evolución natural del SS. La mayoría de los pacientes sólo requieren un tratamiento local para la sequedad y medidas preventivas como evitar el tabaco y los ambientes secos. Está indicada la sustitución de las secreciones con lágrimas y saliva artificiales, chicles sin azúcar de sabor fuerte y evitar los fármacos que disminuyan el flujo salivar. Asimismo, los pacientes deben extremar la higiene bucal, con visitas frecuentes al dentista, utilizar cremas hidratantes y lubricantes vaginales.

La pilocarpina es un agonista muscarínico que aumenta el flujo salivar, se administra vía oral 5 mg de tres a cuatro veces al día. La cevimelina, derivada de la acetilcolina, mejora la sequedad oral y ocular. En algunos casos de ojo seco, se puede realizar la oclusión quirúrgica de los puntos lagrimales.

La artritis se trata con antiinflamatorios no esteroideos y en los casos más crónicos pueden

emplearse los antipalúdicos.

Los glucocorticoides e inmunosupresores están indicados en caso de enfermedad grave, neumonitis difusa, glomerulonefritis o vasculitis. En estos casos se emplea la ciclofosfamida en caso de afectación pulmonar. El rituximab puede aplicarse en casos severos habiéndose descrito resultados favorables.

Pronóstico

En general, el SS tiene un buen pronóstico aunque es de curso crónico. La complicación más grave es la aparición de linfoma en el 5% de los pacientes.

Conectivopatías indiferenciadas

Existe un 25% de pacientes con datos clínicos y de laboratorio característicos de conectivopatía a los que es imposible encuadrar en un diagnóstico; son los que denominamos conectivopatías indiferenciadas y síndromes de superposición (*overlap syndromes*).

Clasificación

- 1) Enfermedad mixta del tejido conectivo. Presenta datos de lupus, esclerodermia y polimiositis.
- 2) Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo: generalmente Raynaud, edema de manos, artritis y esclerodactilia, que no cumple criterios de las conectivopatías clásicas. Puede permanecer como tal indefinidamente o evolucionar a otros cuadros (más frecuente).
- 3) Lupus probable, por ejemplo, artritis no erosiva, linfopenia y ANA positivos. Con el paso del tiempo puede desarrollarse lupus eritematoso sistémico.
- 4) Síndromes overlap o de superposición. Coexistencia de dos entidades claramente definidas: artritis reumatoide y esclerodermia; artritis reumatoide y lupus; lupus y polimiositis; síndrome de Sjögren y otra conectivopatía, etc.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Concepto

Descrita en 1972 por Sharp a partir de un grupo de pacientes con fenómeno de Raynaud, tumefacción de manos, artritis y miositis, asociado a anticuerpos anti-RNP a títulos elevados.

Epidemiología

La enfermedad mixta es más frecuente que la esclerodermia pero menos que lupus, con

predominio del sexo femenino en la tercera y cuarta década. Es rara en negros y orientales.

Anatomía patológica

La histopatología es similar a la que se observa en la esclerodermia, aunque no hay fibrosis de órganos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del síndrome aparecen secuencialmente. Las más características son el fenómeno de Raynaud precoz y persistente (con capilaroscopia que puede recordar a la esclerodermia), las manos tumefactas con dedos en salchichas, la miositis y la artritis. Las lesiones dérmicas pueden ser muy variadas, siendo más frecuente y típico la esclerodactilia. La artritis aparece en un 85% de los casos y es muy parecida a la artritis reumatoide, aunque raramente produce erosiones articulares. La miositis aparece entre el 50 y el 75% de los pacientes y es indistinguible de la polimiositis verdadera. Al igual que en otras conectivopatías, se encuentra alteración de la difusión pulmonar en un 80% de los casos. Puede asimismo presentarse pleuritis, infiltrado pulmonar, derrame pleural e hipertensión pulmonar. La afectación gastrointestinal es similar a la de la esclerodermia, aunque de menor gravedad, siendo la más frecuente la dismotilidad esofágica. El 20% cursan con pericarditis. En el riñón puede producir glomerulonefritis mesangial, proliferativa o membranosa. La mitad de los pacientes presentan alteraciones del sistema nervioso, en particular neuralgia del trigémino y meningitis aséptica.

Pruebas de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares son positivos en la gran mayoría de los pacientes, con patrón

moteado, debido a anticuerpos anti-U1 RNP, que son anticuerpos RNAsa sensible al componente RNP de los ENA (antígeno nuclear extraíble), no son específicos de la enfermedad mixta, aunque en ésta se presentan a títulos muy elevados con respecto a otras conectivopatías. Otras alteraciones analíticas son la anemia, la leucopenia, la hipergammaglobulinemia y el factor reumatoide positivo (50-70%).

Diagnóstico

Se han descrito unos criterios para la clasificación de la enfermedad. Criterios de Alarcón-Segovia y cols (1989): título de anti RNP superior a 1/1.600 y al menos tres de los siguientes: fenómeno de Raynaud, edema de manos, miositis, artritis y esclerodactilia. En el caso de asociarse el edema, el fenómeno de Raynaud y la esclerodactilia, debe estar presente al menos uno de los otros datos clínicos.

Tratamiento

El tratamiento depende del grado de afectación sistémica y es similar al de las manifestaciones del lupus, la esclerodermia y la polimiositis. Básicamente con vasodilatadores, antiinflamatorios, antipalúdicos y glucocorticoides. La forma florida de la enfermedad es más resistente a glucocorticoides que el lupus eritematoso sistémico. En las manifestaciones graves se usan inmunosupresores.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad depende de la afectación de órgano mayor, aunque es algo mejor que el del lupus eritematoso sistémico. Los pacientes con peor pronóstico son aquellos con más datos de esclerodermia y polimiositis. A los 12 años la supervivencia es del 87%,

siendo la hipertensión pulmonar la primera causa de muerte. El 60% evolucionan a otras conectivopatías, en particular a esclerodermia y menos a lupus. La capilaroscopia patológica es un dato a favor de la evolución a esclerodermia.

12 Miopatías inflamatorias

Concepto

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con inflamación local o difusa del músculo esquelético, en general acompañada de necrosis de las fibras musculares. Pueden agruparse entre las de causa conocida y las idiopáticas. Estas últimas son las más importantes y, dentro de ellas destacan la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI).

Epidemiología

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son raras, con una incidencia anual de menos de 1 por 100.000 personas. Predominan en mujeres con una relación 2:1 respecto a los varones y, en los adultos, el pico de incidencia ocurre en la 5ª década de la vida, aunque pueden afectar a todos los grupos de edad. La clasificación más aceptada es la de Bohan y Peter (Tabla 12.1).

Tabla 12.1.- Clasificación de las miopatías inflamatorias (Bohan y Peter 1975, modificada).

Grupo I	PM idiopática primaria
Grupo II	DM idiopática primaria
Grupo III	PM/DM asociada a neoplasia
Grupo IV	PM/DM infantil
Grupo V	PM/DM asociada a conectivopatía

Etiopatogenia

Patogenia autoinmune de etiología no aclarada. Parecen estar implicados la lesión capilar por un lado (dermatomiositis) y un mecanismo de citotoxicidad directa mediada por linfocitos y macrófagos por otro (polimiositis). En la polimiositis existe una agresión inmune de la célula muscular mediada por linfocitos sensibilizados frente a antígenos presentes en la superficie de la célula muscular. Los factores que inician la lesión capilar o la citotoxicidad no

se conocen. Se ha especulado con la participación del virus Coxsackie B.

Cuadro clínico

1. **Debilidad muscular.** Es la manifestación clínica más frecuente al inicio de la enfermedad. El comienzo es insidioso y el empeoramiento progresivo a lo largo de los meses, aunque pueden haber casos de comienzo agudo. La distribución de la debilidad muscular es típicamente proximal y simétrica. Se afecta los músculos de la cintura escapular, seguido por la pelviana, el cuello y el tronco. Los pacientes refieren dificultad para subir y bajar escaleras, levantarse de una silla o peinarse. Si hubiese debilidad muscular distal, suele ser leve y no causa un deterioro funcional importante.

El tiempo medio hasta el diagnóstico es de unas 10 semanas en la DM, y de unas 25 semanas en la PM.

El dolor muscular espontáneo o a la palpación afecta al 25-50 % de los casos y, generalmente, es leve, a diferencia del dolor de las miositis virales y bacterianas, las miopatías metabólicas hereditarias, la polimialgia reumática y la fibromialgia. Las mialgias se producen fundamentalmente en la DM y en la miositis asociada a otra conectivopatía.

La afectación clínica de la musculatura respiratoria es excepcional. Una tercera parte de los casos de DM presentan afectación de la musculatura estriada esofágica y cricofaríngea, con riesgo de disfagia, regurgitación nasal o aspiración. La afectación esofágica es más frecuente en los ancianos, lo cual puede conducir a un aumento en la incidencia de neumonía bacteriana.

La atrofia, las contracturas y las calcificaciones musculares son raras y de aparición tardía.

2. **Exantema.** Diferentes lesiones pueden observarse en la DM, que son frecuentes al inicio del cuadro. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas pueden ser transitorias y haberse resuelto cuando el paciente ya presenta la debilidad muscular. Las lesiones dérmicas preceden a la debilidad en el 75% de los casos, pero un 15% de los casos no debutan con lesiones dérmicas, apareciendo sólo con las recaídas.

- La lesión más frecuente es el signo de Gottron, que son pápulas eritematovioláceas,

simétricas, descamativas, no cicatriciales, localizadas en la superficie de extensión de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de los dedos. Lesiones similares pueden aparecer en la superficie de extensión de los codos y rodillas, que a veces imitan a la psoriasis. La biopsia de piel de estas lesiones revela la presencia de ectasia vascular alternando con áreas avasculares.



- DERMATOMIOSISITS, LESIONES TIPICAS, GOTTRON

- El eritema en heliotropo es una erupción rojo-violácea de los párpados superiores, con frecuencia acompañada de tumefacción. Es considerada la manifestación cutánea más específica de la DM, pero sólo está presente en una minoría de casos. También se pueden observar telangiectasias en párpados.

- Puede aparecer un eritema plano difuso distribuido en forma de chal sobre el tórax y los hombros, en forma de V en la parte anterior del cuello y pecho o sobre la frente, región malar o mentón que puede agravarse con la exposición solar.

- También pueden observarse eritema periungueal, alteraciones en las asas de los lechos capilares ungueales y con frecuencia la cara lateral y la punta de los dedos están ásperos, agrietados y dolorosos conocido como “manos de mecánico”. La calcinosis cutis es rara en la PM y DM del adulto y afecta a codos, antebrazos, nudillos, axilas y nalgas.

Otras lesiones cutáneas inusuales incluyen la ictiosis, paniculitis, eritrodermia, liquen plano, cicatrices atróficas blancas, vesículas y bullas, hiperqueratosis folicular, malacoplaquia y mucinosis papular.

3. Otras manifestaciones clínicas. Los pacientes con enfermedad severa pueden presentarse con fiebre y pérdida de peso. Algunos pacientes presentan fenómeno de Raynaud.

La poliartritis, generalmente no erosiva, es rara, excepto cuando se asocia a otras conectivopatías (miositis del grupo V) o en el síndrome antisintetasa.

El fracaso cardíaco debido a afectación del miocardio es infrecuente, y se manifiesta por trastornos del ritmo (a menudo subclínicos), insuficiencia cardíaca o pericarditis. Otra manifestación infrecuente es la neumopatía intersticial (5-10%). El síndrome antisintetasa se caracteriza por la asociación de PM, neumopatía intersticial, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud y anticuerpos antisintetasa Jo-1, presentes en el 75%, que suele predominar en mujeres.

La afectación renal es excepcional y se asocia a miositis intensa con mioglobinuria.

La DM sine miositis o DM amiopática son términos que se han usado para describir a los pacientes con el rash típico y alteraciones dermohistopatológicas de DM sin evidencia de miopatía. Muchos de estos pacientes eventualmente desarrollan clínica o histología de miositis; sin embargo, en algunos casos, la afectación muscular no se observa a lo largo de los años.

Diferencias entre las miopatías inflamatorias

Aunque la PM y DM presentan manifestaciones clínicas similares, existen diferencias clínicas y patogénicas entre ellas:

- Clínicamente, la DM cursa con manifestaciones cutáneas y una mayor incidencia de neoplasias.
- Patogenéticamente, la DM se asocia con depósito de complejos inmunes en los vasos, mientras que la PM parece estar producida por la lesión muscular directa mediada por

las células T. Aunque ambas entidades son generalmente idiopáticas, la PM puede ser la manifestación de otra enfermedad de las células T, como la enfermedad de injerto contra huésped crónica siguiendo al trasplante de médula ósea.

En la Tabla 12.2 se resumen algunas diferencias entre la polimiositis (34% de todas las miopatías inflamatorias idiopáticas), la dermatomiositis (29%) y las miopatías por cuerpos de inclusión.

Tabla 12.2.- Características clínicas de la dermatomiositis, y miositis por cuerpos de inclusión.

	DERMATOMIOSITIS	POLIMIOSITIS	MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN
Sexo	Mujeres >>> varones	Mujeres > varones	Varones > mujeres
Edad	Niños y adultos	> 18	> 50
Comienzo	Agudo o subagudo	Agudo o subagudo	Insidioso
Curso	Crónico	Crónico	Más lentamente progresivo
Distribución de debilidad	Proximal y simétrico	Proximal y simétrico	Variable, puede ser inicialmente distal
Dermopatía	Sí	No	No
Mialgias	Sí	No	No
Disfagia	Frecuente	Rara	Rara
Asociación a neoplasia	Frecuente	Menos frecuente	No
CK	> 10 veces	> 10 veces	Normal o < 10 veces
EMG	Miopático	Miopático	Mixto: miopático y neurogénico
Biopsia muscular	Inflamación perivascular de linfocitos B y T helper	Inflamación fascicular de linfocitos T citotóxicos	Inflamación, vacuolas ribeteadas e inclusiones
Respuesta al tratamiento	Esperada	Esperada	Generalmente mala

Pruebas complementarias

1. **Enzimas musculares.** El dato más característico es la elevación de enzimas musculares (CK, aldolasa, LDH, AST y ALT), que es muy llamativo en la dermatomiositis. Suele existir una correlación entre la elevación de las enzimas musculares y la severidad de la debilidad, pero pueden haber una mayor debilidad sin la elevación enzimática esperada. La CK-MB puede estar elevada debido al aumento de la cadena CK-MM o por la afectación del miocardio por la miositis. En estos casos puede ser más específica y sensible de daño miocárdico la troponina I.

Otros hallazgos son la VSG poco elevada.

2. **Autoanticuerpos.** Se detecta la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (80%) pero no son específicos. Los anticuerpos anti-RNP se asocia con miositis con rasgos de esclerodermia y lupus eritematoso, entidad conocida como enfermedad mixta del tejido conectivo.

Los anticuerpos específicos de la miositis se presentan en el 30% de los casos de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Los anticuerpos más prevalentes son los anti-histidil-tRNA sintetasa (sobre todo, el anticuerpo anti-Jo-1), que está presente en el 20% de los casos y se asocia al síndrome antisintetasa. Los anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de señal (anti-SRP) y Mi-2 son raros. Los primeros se asocian a PM severa, mientras que los anticuerpos Mi-2 se asocian a DM. Los anticuerpos anti-PM-Scl y anti-Ku se asocian a PM y esclerodermia. ****puedes ampliar los autoanticuerpos en miositis en un texto aparte de autoanticuerpos en reumatología****

3. **Electromiografía.** Lo más frecuente es encontrar un patrón miopático caracterizado por un aumento de actividad a la inserción de la aguja y fibrilaciones espontáneas, potenciales motores polifásicos de corta duración y baja amplitud y descargas bizarras de alta frecuencia.

4. **Biopsia muscular.** La biopsia muscular es definitiva para establecer el diagnóstico y debe realizarse en un músculo afectado por el proceso, sobre todo en deltoides y vasto lateral del cuádriceps, preferible que no tenga una debilidad severa ni que se haya realizado en él la electromiografía y mejor la biopsia abierta.

Las principales características histológicas son la necrosis, la degeneración y regeneración de fibras musculares y un infiltrado de células inflamatorias. Sin embargo, existen unas diferencias histológicas entre la PM y la DM que reflejan distintos mecanismos patogénicos:

- La DM se considera que está mediada por mecanismos humorales en los cuales la lesión primaria en el músculo se localiza en los vasos sanguíneos. El infiltrado celular es de predominio perifascicular, con frecuencia perivascular. El complejo de ataque de membrana del complemento (C5b-9) se detecta en las paredes vasculares antes de que aparezca el infiltrado inflamatorio. El infiltrado inflamatorio está compuesto por células B y un aumento del cociente de las células T CD4+/CD8+. Otras características incluyen la atrofia y fibrosis perifascicular y áreas sugestivas de microinfartos.

- En la PM, el infiltrado celular inflamatorio está predominantemente en el fascículo, invadiendo las fibras musculares. Existen evidencias de un mecanismo inmune celular con aumento de las células T citotóxicas CD8+, que parecen reconocer al antígeno en la superficie de la fibra muscular. No hay signos de vasculopatía o depósito de complejos inmunes.

5. Resonancia magnética (RM) y espectroscopia de resonancia magnética P-31 (ERM). Ambas técnicas pueden tener su papel en el diagnóstico y seguimiento de las miopatías. La resonancia magnética puede mostrar áreas de inflamación muscular, edema con miositis activa, fibrosis y calcificación. La ERM informa sobre el metabolismo muscular.

Formas clínicas especiales

Miopatía inflamatoria y neoplasia

Hasta un 10-40% de las miositis idiopáticas se asocian a neoplasia (grupo III), sobre todo la DM. Las neoplasias más frecuentemente implicadas son las ginecológicas, de mama, pulmón y digestivas y los linfomas no Hodgkin. Pueden aparecer desde 2 años antes a 2 años después del diagnóstico de DM o PM disminuyendo posteriormente. Por tanto, ante toda miositis debe realizarse una historia clínica y examen físico completo incluyendo exploración

de mamas, pelvis y tacto rectal, hemograma, bioquímica elemental, radiografía de tórax y determinación de sangre oculta en heces, y, en mujeres, antígeno CA 12.5, mamografía y ecografía abdomino-pélvica.

Formas infantiles

La DM juvenil es 10 a 20 veces más frecuente que la PM juvenil. A diferencia de los adultos, en los niños son más frecuente la vasculitis que afecta la piel, el músculo y el tracto gastrointestinal, las contracturas musculares y la calcinosis. En ellos no se ha detectado una mayor frecuencia de neoplasias.

Asociada a conectivopatías

La PM y DM pueden asociarse con otras enfermedades del tejido conectivo, particularmente la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y, con menos frecuencia con la artritis reumatoide y el Síndrome de Sjögren. La miopatía asociada tiene una expresividad clínica amplia, desde una miopatía subclínica a una miopatía severa.

Miositis por cuerpos de inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión es rara y afecta sobre todo a varones, con el comienzo de los síntomas alrededor de los 60 años de forma muy insidiosa. La duración media de los síntomas antes del diagnóstico es de unos 6 años. Aunque la afectación de la musculatura proximal es más pronunciada, también se afecta la musculatura distal y la facial, pero respeta los músculos oculomotores. El curso es muy crónico y se acompaña de atrofia muscular. La biopsia muestra hallazgos similares a los de la PM de la que se diferencia por la presencia de vacuolas con halo basófilo e inclusiones eosinófilas en el citoplasma y, el rasgo distintivo, la presencia de inclusiones y vacuolas filamentosas que contienen proteínas β -amiloide y priones.

Diagnóstico

Tabla 12.3.- Criterios de Bohan y Peter (1975).

- 1) Debilidad muscular simétrica de cinturas y flexores del cuello, progresiva.
- 2) Alteraciones características en la biopsia muscular y la ausencia de signos histopatológicos de otras miopatías. evidencia de necrosis, fagocitosis, regeneración con basofilia, atrofia celular o infiltrado inflamatorio.
- 3) Elevación de enzimas musculares séricos.
- 4) Patrón miopático en la electromiografía: potenciales de unidad motora polifásicos, fibrilación y descargas pseudomiotónicas.
- 5) Hallazgos cutáneos Rash típico de la DM.: coloración violácea de párpados con edema periorbitario, pápulas de Gottron, dermatitis en zonas de extensión de miembros, escote o tronco.

Si se cumplen al menos tres de los cuatro criterios, excluidas las lesiones cutáneas, hablamos de PM y si, además, se cumple el criterio de lesiones dérmicas hablamos de DM.

Sin embargo, algunos pacientes que cumplen los criterios de Bohan y Peter para la miopatía inflamatoria pueden presentar otras enfermedades, sobre todo, rabdomiolisis, miositis por cuerpos de inclusión, distrofia muscular, miositis asociada a enfermedades del tejido conectivo e infecciones musculares bacterianas y víricas.

En estos casos, puede servir de ayuda para realizar el diagnóstico la presencia de signos extramusculares, como la afectación pulmonar o articular, y los test serológicos, inmunológicos y las técnicas de imagen.

Diagnóstico diferencial

En la práctica clínica, ante una miositis hay que recordar que puede asociarse a una conectivopatía (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta, esclerodermia). Debe descartarse fundamentalmente enfermedades de la motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica), el hipotiroidismo, fármacos (colchicina, glucocorticoides, estatinas,

hidroxicloroquina o peniclamina), infecciones (VIH) y algunas distrofias musculares del adulto (tabla 12.4).

Tabla 12.4.- Causas de miopatía:

1) Miositis idiopáticas autoinmunes

Polimiositis. Dermatomiositis

Miositis por cuerpos de inclusión

Dermatomiositis juvenil

Vasculitis

Síndromes overlap: lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, S. Sjögren

2) Enfermedades endocrinas

Hipotiroidismo

Síndrome de Cushing (o administración exógena de glucocorticoides)

3) Alteraciones electrolíticas

Hipopotasemia. Hipofosfatemia. Hipocalcemia. Hipo o hipernatremia

4) Miopatías metabólicas

Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y purinas

5) Fármacos y toxinas

Glucocorticoides, cimetidina, D-penicilamina, AZT, fibratos, colchicina y antimaláricos

Alcohol, órganos fosforados, heroína, cocaína.

6) Infecciones

Virus: Influenza, Parainfluenza, Coxsackie, Echovirus, Citomegalovirus, virus de Epstein Bar, Adenovirus

Bacterias: Estafilococo, Estreptococo, Clostridium, Micobacterias, Borrelia

Parásitos: Triquina, Toxoplasma, Cisticerco

Hongos: Candida, Actinomices, Aspergilos

7) Distrofias musculares

Duchenne, Fascioescapulohumeral, Distrofia de cinturas

8) Miopatías congénitas

9) Pseudomiopatías

Miastenia, Polimialgia reumática, Osteomalacia

10) Rbdomiolisis

11) Otras miositis

Polimiositis eosinofílica

Miositis focal proliferativa

Miositis osificante

Miopatía sarcoidea

Tratamiento

El tratamiento de elección de las miopatías inflamatorias idiopáticas es la prednisona, a dosis de 0,5 a 1 mg/K/d, hasta conseguir una remisión de los signos, para lo cual se utiliza la monitorización periódica de la fuerza muscular y los enzimas musculares. Una vez lograda la remisión, que suele ocurrir a las 6-8 semanas, se reduce gradualmente la dosis hasta su suspensión en aproximadamente 12-18 meses.

Si fracasa el tratamiento, bien por la ausencia de respuesta a la prednisona o por la necesidad de dosis inaceptablemente altas para controlar la enfermedad, hay que pensar en primer lugar en la certeza diagnóstica o en una miopatía esteroidea.

La azatioprina o el metotrexato se utiliza en aquellos pacientes que presentan indicadores de mal pronóstico, importantes efectos secundarios por los corticoides o fracaso de éstos.

En los casos refractarios se han empleado inmunoglobulinas intravenosas, ciclosporina, tacrolimus y agentes alquilantes (ciclofosfamida y clorambucil). El rituximab y las megadosis de inmunoglobulina intravenosa se emplean en casos severos que no responden al tratamiento habitual.

Para las lesiones dérmicas se debe evitar la exposición solar, utilizar fotoprotectores, glucocorticoides tópicos y antipalúdicos.

En caso de disfagia se ha de mantener elevada la cabecera de la cama y dietas especiales semiespesas para evitar las aspiraciones. En casos de disfagia severa o malnutrición puede estar indicada la alimentación por sonda nasogástrica.

Las medidas generales consisten en rehabilitación y evitar la osteoporosis esteroidea mediante ejercicio, calcio y vitamina D y, según el caso, agentes antirresortivos óseos.

Pronóstico

El pronóstico de la DM y PM depende de cada caso, pero ha mejorado de forma gradual en la última década con una supervivencia del 80% a los 5 años. El pronóstico es mejor en la

DM juvenil con una supervivencia mayor del 90% a los 10 años.

Los factores de mal pronóstico son el retraso en el diagnóstico y tratamiento, la disfagia, la severidad de la debilidad, las neoplasias, la neumopatía intersticial y los anticuerpos anti-SRP. La mortalidad se debe a las complicaciones e infecciones.

Sin embargo, el pronóstico de la MCI parece más sombrío, con un bajo porcentaje de pacientes que consiguen una curación y con una alta incidencia de incapacidad funcional.

13 Vasculitis

Concepto

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la inflamación de los vasos sanguíneos, lo que conduce a lesión de la pared vascular con o sin trombosis, pudiendo ocasionar isquemia y, en ocasiones, hemorragia de los órganos irrigados por los vasos afectados. Pueden aparecer de forma primaria o secundaria, bien a la exposición a ciertas drogas, infecciones o en el curso de otras entidades (conectivopatías). Las manifestaciones clínicas son variadas, dependiendo del tipo de vasculitis y del órgano afecto y, en consecuencia, el pronóstico es también muy variable. Existen diversas clasificaciones de las vasculitis, generalmente basadas en el tamaño de vaso afecto; una de las más completas y recientes es la propuesta por Lie (Tabla 13.1).

Tabla 13.1.- Clasificación de las vasculitis revisada (Lie 1994)

Vasculitis primarias

1. Afectación de vasos de tamaño grande, mediano y pequeño:

- Arteritis de Takayasu
- Arteritis de células gigantes
- Vasculitis aislada del sistema nervioso central

2. Afectación predominante de vasos medianos y pequeños:

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

3. Afectación predominante de vasos pequeños:

- Poliangeítis microscópica
- Síndrome de Schönlein-Henoch
- Angeítis cutánea leucocitoclástica

4. Miscelánea:

- Enfermedad de Buerger

- Síndrome Sd de Cogan
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis secundarias

- En relación con infecciones
- Vasculitis secundarias a conectivopatías
- Vasculitis por hipersensibilidad a drogas
- Vasculitis secundaria a crioglobulinemia mixta esencial
- Vasculitis relacionada con neoplasias
- Vasculitis urticarial hipocomplementémica
- Vasculitis post-transplante de órgano
- Sd pseudovasculíticos (mixoma, endocarditis, Síndrome de Sneddon)

Epidemiología

En la práctica clínica hospitalaria podemos ver con alguna frecuencia las vasculitis cutáneas por hipersensibilidad, la arteritis de células gigantes y la enfermedad de Behçet. El resto son enfermedades raras.

Etiopatogenia

La fisiopatología de las vasculitis no se conoce completamente. En general se cree que los fenómenos autoinmunes juegan un papel primario en el desarrollo de las lesiones vasculares y esto viene apoyado por la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Se han propuesto varios mecanismos patogénicos, que probablemente sean diferentes para cada enfermedad:

1) Depósito de inmunocomplejos circulantes

Los inmunocomplejos (IC) se depositarían en las paredes de los vasos, evento facilitado por la activación previa de la célula endotelial. Estos IC activarían el sistema de complemento atrayendo células inflamatorias a través de factores quimotácticos como el C5a. La vasculitis por hipersensibilidad, la crioglobulinemia y probablemente la poliarteritis nudosa (PAN) relacionada con la hepatitis B son procesos que parecen encajar en este modelo.

2) Anticuerpos

Los anticuerpos **anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)** se dirigen contra determinadas enzimas presentes en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Los ANCA con patrón de inmunofluorescencia citoplasmático (c-ANCA) son característicos de la granulomatosis de Wegener y son anticuerpos antiproteinasa-3. Los ANCA con patrón perinuclear suelen estar dirigidos contra la mieloperoxidasa y, en ocasiones, contra la elastasa granulocítica y son característicos, aunque poco específicos, de la panarteritis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y, ocasionalmente, la PAN clásica. Otras vasculitis y conectivopatías pueden ocasionalmente presentar ANCA positivos.

Todas las vasculitis asociadas a ANCA comparten similares lesiones vasculares, lo que sugiere mecanismos patogénicos comunes. Existen evidencias “in vitro” de que los ANCA pueden ser patogénicos y mediar el daño de la célula endotelial.

Los **anticuerpos anticélula endotelial**, aunque pueden detectarse con frecuencia en pacientes con vasculitis, son inespecíficos. Sólo parecen tener un papel patogénico definido en la enfermedad de Kawasaki.

3) **Respuesta inmune antígeno-específica mediada por linfocitos T**

El hallazgo de poblaciones oligoclonales de linfocitos T en biopsias de enfermos afectados de arteritis de la temporal sugiere que las lesiones inflamatorias pueden deberse en parte a una respuesta inmune mediada por linfocitos T contra antígenos propios o extraños presentes en la pared arterial. Se cree que los linfocitos T pueden estar también implicados en la patogenia de la granulomatosis de Wegener y la PAN.

4) **Predisposición genética**

En general es poco relevante en las vasculitis sistémicas. Se ha observado un incremento del antígeno HLA B-51 en algunas poblaciones de enfermedad de Behçet. Asimismo, en los pacientes con arteritis de la temporal es más frecuente del HLA DR4.

Diagnóstico

La posibilidad de una vasculitis debe sospecharse ante una enfermedad inflamatoria multisistémica de causa no aclarada, debiendo considerarse en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido, glomerulonefritis, púrpura palpable, mononeuritis múltiple, lesiones multifocales del sistema nervioso central o isquemia de miembros, sobre todo en personas jóvenes.

El diagnóstico de vasculitis requiere biopsia, arteriografía o ambas. Disponer de la anatomía patológica del vaso afecto es muy importante para el diagnóstico, aunque no siempre imprescindible. Algunas vasculitis pueden cursar con manifestaciones tan clásicas que es posible el diagnóstico basándose en datos clínicos, como puede ser el caso de las vasculitis leucocitoclásticas (púrpura palpable).

La elección del territorio afecto a biopsiar ha de realizarse teniendo en cuenta factores como la accesibilidad, la sensibilidad y la especificidad.

Diagnóstico específico del tipo de vasculitis

Es preciso considerar que existe una gran superposición en las manifestaciones clínicas entre las distintas vasculitis y que biopsias sugestivas de glomerulonefritis necrotizante o vasculitis leucocitoclástica pueden ser comunes a muchos de estos procesos.

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso unos criterios para la clasificación para las vasculitis más frecuentes (Tabla 13.2).

Tabla 13.2.- Criterios para la clasificación de las vasculitis.

<i>Enfermedad</i>	<i>Criterios</i>	<i>Nº criterios necesarios</i>	<i>Sensibilidad %</i>	<i>Especificidad %</i>
Púrpura de Schönlein -Henoch	Púrpura palpable Edad <20 a. Angina intestinal Biopsia con granulocitos en la pared vascular	≥2	87,8	87,7
Granulomatosis de Wegener	Inflamación nasal u oral Rx tórax: nódulos, infiltrados, cavitaciones Microhematuria/cilindros eritrocitarios Biopsia con inflamación granulomatosa	≥2	88,2	92
Sdr. de Churg-Strauss	Asma Eosinofilia >10% Neuropatía Infiltrados pulmonares (no fijos) Anomalías en senos paranasales Biopsia con eosinófilos extravasculares	≥4	85	99,7
Vasculitis por hipersensibilidad	Edad <16 a. Púrpura palpable Exantema maculopapular Granulocitos perivasculares o extravasculares	≥3	71	83,9
PAN (poliarteritis nudosa)	Pérdida de peso ≥4 Kg Livedo reticularis Hipersensibilidad testicular Mialgia o debilidad Mononeuropatía o polineuropatía Presión arterial diastólica ≥90 Aumento de Urea o creatinina Virus de la Hepatitis B Anomalías angiográficas Granulocitos en biopsia arterial	≥3	82,2	86,6
Arteritis de la temporal	Edad >-50 a. Cefalea reciente o distinta Hipersensibilidad o disminución del pulso en arteria temporal VSG >50 mm 1ª hora Infiltrado de mononucleares o inflamación granulomatosa.	≥3	90,5	97,8
Arteritis de Takayasu	Edad ≥40 años Claudicación de extremidades, Disminución del pulso arterial braquial Diferencia >10mm tensión arterial en ambos brazo, Soplo sobre subclavia o aorta Arteriografía anormal	≥3	90,5	97,8

Estos criterios, partiendo siempre de un diagnóstico previo de vasculitis, nos permiten encuadrar el proceso en una categoría concreta con un alto índice de sensibilidad y especificidad. Se basan en la combinación de la clínica, el patrón anatómico de afectación y la histología. Así, por ejemplo, la presencia de arteritis granulomatosa de la aorta y sus ramas en una mujer joven sugeriría el diagnóstico de arteritis de Takayasu y en un anciano con polimialgia reumática el de arteritis de la temporal, es decir, el contexto clínico nos daría la clave para el diagnóstico. La presencia o no de ANCAs se ha revelado en los últimos años como un dato relevante de cara a la clasificación.

Poliarteritis nudosa (PAN)

Es una vasculitis necrotizante segmentaria y focal con necrosis fibrinoide de arterias de mediano y pequeño calibre, generalmente en zonas de ramificación con destrucción segmentaria y sectorial de la pared vascular y formación de microaneurismas. Es típico que las lesiones histológicas están en diferente estadio.

Es una vasculitis rara que afecta con más frecuencia a varones, de 40 a 60 años, siendo una enfermedad multisistémica en toda regla. Se puede afectar cualquier órgano, excepto el pulmón: riñón (75%) con HTA (50%), gastrointestinal (50%), nervio periférico (50%), piel (50%), músculo esquelético (30%), sistema nervioso central (10%), articulaciones, corazón, testículo, etc. Son manifestaciones de la enfermedad la fiebre, pérdida de peso (frecuentes como forma de debut), púrpura palpable, infartos o nódulos cutáneos, artralgias, mialgias, artritis migratoria, hipertensión arterial o insuficiencia renal (por arteritis de arcuatas e interlobares con infartos o bien glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria), dolor abdominal (trombosis mesentérica), aumento de transaminasas, orquiepididimitis, mononeuritis múltiple, infarto de miocardio (arteritis coronaria) y hemorragia retiniana.

Además del aumento de VSG, anemia y leucocitosis, el dato de laboratorio más destacado es la presencia del antígeno Australia (hepatitis B) en el 10-50% de los pacientes. Para llegar al diagnóstico se precisa biopsia (nervio sural, testículo o piel)

o arteriografía mesentérica (aneurismas en el 60%).

El tratamiento es con prednisona, añadiendo ciclofosfamida en aquellos pacientes con manifestaciones graves o que no puedan controlarse adecuadamente con dosis aceptables de corticoides. En la PAN asociada a infección por virus de la hepatitis B se deben asociar antivirales y puede ser útil la plasmaféresis.

Existen formas localizadas de PAN (afectación cutánea exclusiva o hallazgos histológicos compatibles en muestras quirúrgicas de apéndice, útero etc.), que tienen un buen pronóstico y que, una vez descartada la afectación sistémica, no requieren tratamientos agresivos.

En la PAN son factores pronósticos la edad avanzada y la afectación renal, gastrointestinal, cardíaca o de SNC. El fallo renal es la causa de la mitad de las muertes; a los 5 años, la supervivencia de los pacientes con y sin nefropatía es del 51% y 100% respectivamente. La segunda causa de muerte es la afectación cardíaca y la tercera la vasculitis del sistema nervioso central (mortalidad tardía por ictus). La PAN con afectación sistémica no tratada tiene una supervivencia a los 5 años inferior al 15%.

En ocasiones, las conectivopatías como el lupus o el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide, se complican con una vasculitis sistémica indistinguible de la PAN.

Poliarteritis nodosa microscópica

El término poliarteritis microscópica se ha usado para definir cuadros que cursan con glomerulonefritis necrosante con proliferación extracapilar e insuficiencia renal y grados variables de vasculitis necrotizante sistémica de vaso pequeño preservando, a diferencia de la PAN, a las arterias de tamaño mediano. Otra gran diferencia con la PAN es que cursa con afectación pulmonar, en forma de hemorragia alveolar difusa por capilaritis. Los ANCA con patrón perinuclear suelen ser positivos en pacientes con poliarteritis microscópica. Es característica la evolución en brotes, a diferencia de la PAN clásica. El pronóstico es peor que el de la PAN, precisando con

frecuencia tratamiento inmunosupresor

Síndrome de Churg-Strauss

También conocida como granulomatosis alérgica con angeítis, es una vasculitis de vasos medianos y pequeños, en la que se pueden observar granulomas extravasculares (no siempre) e infiltrados eosinófilos. Antes del cuadro clínico florido, los pacientes suelen padecer enfermedad alérgica durante años (rinitis, sinusitis y asma bronquial), aunque estas manifestaciones pueden aparecer simultáneamente con la vasculitis. Los síntomas de vasculitis son similares a los de la PAN, aunque a diferencia de aquella se afecta el pulmón (infiltrados pulmonares recurrentes) y con menor frecuencia el riñón. En las pruebas complementarias es una constante, característica de esta vasculitis, la presencia de eosinofilia marcada en sangre periférica. El diagnóstico se basa en la tríada de asma, eosinofilia y la demostración de vasculitis necrotizante sistémica, con infiltración de eosinófilos en la biopsia del órgano afectado (generalmente cutánea, pulmonar abierta o de nervio periférico). Los granulomas pueden o no estar presentes. El tratamiento es similar al de la PAN y el pronóstico más favorable.

Granulomatosis de Wegener

Es una vasculitis rara que afecta a varones de mediana edad con afectación predominante del árbol respiratorio superior e inferior. En el 85% de los casos es una vasculitis sistémica y en el resto está localizada en el tracto respiratorio superior.

Los hallazgos en la radiografía de tórax pueden confundirse con neoplasias o infección, ya que suelen ser nódulos ó masas únicas o múltiples, con o sin cavitación. Otros hallazgos de la vasculitis de Wegener son los siguientes: afectación de senos paranasales en el 95%, nasal y de nasofaringe (80%), glomerulonefritis focal y segmentaria (80%), artralgias o artritis (50%), afectación del ojo y el oído (50%), de la piel, del sistema nervioso central y del corazón.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con patrón citoplasmático son positivos en el 95% de los casos de Wegener activo generalizado y en el 70% si

la enfermedad es limitada. Además, fluctúan con la actividad de la enfermedad, por lo que son de cierta utilidad para el seguimiento.

Para confirmar el diagnóstico, se realiza con frecuencia biopsia de mucosa de seno paranasal o de riñón, aunque la mayor rentabilidad se obtiene con la biopsia pulmonar abierta: lo característico es la necrosis tisular geográfica con formación de granulomas y vasculitis necrotizante. Resulta obligado el descartar una infección por hongos o tuberculosis, que pueden presentar hallazgos similares. La biopsia renal nos puede mostrar una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, que es inespecífica.

El tratamiento de elección es la ciclofosfamida oral más prednisona. En formas menos graves o como alternativas menos tóxicas para el mantenimiento de la remisión se puede utilizar metotrexato o azatioprina. El rituximab, un agente biológico, se emplea con éxito en algunos casos refractarios al tratamiento anteriormente descrito.



NARIZ EN SILLA DE MONTAR EN ENF. DE WEGENER

Arteritis de la temporal (AT)

Incluida dentro de las arteritis de células gigantes, se caracteriza por afectar a arterias craneales de tamaño medio y gran calibre, en especial las arterias temporales, con infiltración linfomonocitaria e inflamación granulomatosa formada por histiocitos y células gigantes multinucleadas con fragmentación de la lámina

elástica interna.

La edad de aparición es por encima de los 50 años, sobre después de los 70, con ligero predominio de mujeres. Los síntomas típicos son la cefalea de nueva aparición que no cede con analgésicos habituales, acompañada de claudicación maseterina, alteraciones visuales y polimialgia reumática (50%). Además, están presentes a menudo síntomas constitucionales como astenia, febrícula o fiebre y pérdida de peso. Si no se trata adecuadamente provocará ceguera hasta en un 20% de los casos, por neuropatía óptica isquémica. También son comunes los accidentes cerebrovasculares. Más infrecuentemente, se observa afectación clínica de ramas de la aorta, en forma de aneurismas disecantes o infarto de miocardio o claudicación en miembros superiores. A la exploración se aprecia, no siempre, engrosamiento y disminución del pulso de la arteria temporal, así como hipersensibilidad en el cuero cabelludo.

La polimialgia reumática se define por dolor inflamatorio en cinturas escapular y pelviana en ancianos acompañada de elevación de la VSG. Un 15% de los pacientes con polimialgia reumática asocian una AT.

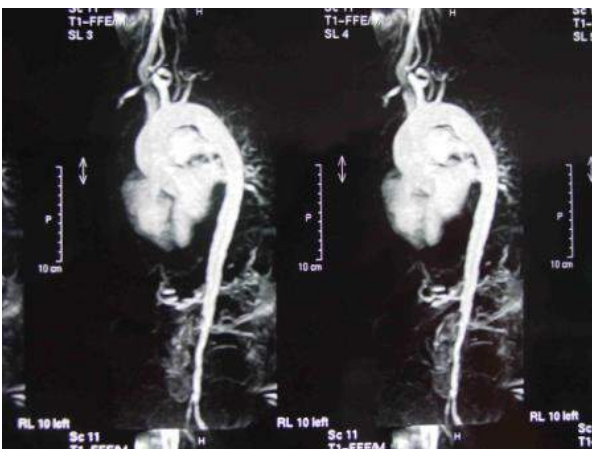
Las pruebas complementarias muestran elevación marcada de la VSG (con cierta frecuencia por encima de 100 mm a la primera hora) y anemia. Para confirmar el diagnóstico se deberá practicar una biopsia de arteria temporal, incluyendo al menos 3 cm de arteria, ya que las lesiones suelen ser segmentarias.

La respuesta al tratamiento con prednisona (1 mg/K/d) es espectacular. Ante la presencia de síntomas oculares como amaurosis fugax o diplopia en un paciente con alto índice de sospecha, se debe instaurar tratamiento con corticoides de forma inmediata sin esperar a la biopsia para prevenir la ceguera. La polimialgia reumática sin datos de arteritis de la temporal, responde adecuadamente a dosis más bajas de prednisona (10-15 mg/d).

Arteritis de Takayasu

También denominado síndrome del arco aórtico y enfermedad sin pulso, la

arteritis de Takayasu afecta a grandes vasos, sobre todo a la aorta y sus ramas principales, y se presenta predominantemente en mujeres jóvenes de países orientales. Los síntomas típicos son los derivados de la isquemia, con disminución de pulsos en miembros superiores, soplos arteriales, vértigo, síncope o alteraciones visuales, además de síntomas inespecíficos como fiebre, astenia o artralgias. El diagnóstico se confirma por arteriografía (estenosis, aneurismas), pues la biopsia sólo es posible en caso de cirugía. El tratamiento se realiza con prednisona a dosis altas. Pueden utilizarse también fármacos como la ciclofosfamida o el metotrexato en casos graves o como ahorradores de esteroides.



SERONANCIA CON CONTRASTE MOSTRANDO AFECTACION AORTICA Y SUS RAMAS EN ARTERITIS DE TAKAYASU

Vasculitis leucocitoclásticas

El término vasculitis leucocitoclástica es de origen histopatológico, y describe una afectación de vasos de pequeño calibre, especialmente las vénulas postcapilares, con necrosis fibrinoide y leucocitoclasia de los neutrófilos de la pared vascular y que clínicamente cursan con púrpura palpable. Aunque este tipo de vasculitis puede ser una manifestación cutánea inespecífica de vasculitis sistémicas severas como la

PAN, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg Strauss, conectivopatías o una endocarditis, el término ha venido utilizándose para englobar una serie de procesos que cursan con afectación predominantemente cutánea. Dentro de estos procesos se incluirían las vasculitis por hipersensibilidad (desencadenadas por fármacos o infecciones), la púrpura de Schönlein-Henoch, las crioglobulinemias y la vasculitis hipocomplementémica. La **púrpura de Schönlein-Henoch** es más frecuente en niños pequeños y cursa con la triada de púrpura (simétrica, con más afectación de miembros inferiores), artritis y dolor abdominal de tipo anginoso. Anatomopatológicamente es característica la presencia de depósitos de IgA en las biopsias de órganos afectados. La afectación renal marca el pronóstico. Otro factor pronóstico importante es la edad, pues tiende a presentar manifestaciones sistémicas más graves en el adulto.

Las crioglobulinemias son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de crioglobulinas (inmunoglobulinas que precipitan reversiblemente con el frío) que se clasifican dependiendo de si la componen inmunoglobulinas mono o policlonales. Las crioglobulinemias mixtas se asocian principalmente a infecciones por virus de hepatitis C y B y cursan con brotes recidivantes de púrpura palpable que dejan hiperpigmentación residual. Además pueden presentar neuropatía periférica y afectación renal. La crioglobulinemia puede asociarse también a conectivopatías, enfermedad inflamatoria intestinal o procesos linfoproliferativos.



LESIONES PURPURICAS EN VASCULITIS POR CRIOGLOBULINEMIA

Síndrome de Kawasaki

Se conoce como síndrome linfomucocutáneo y aparece especialmente en niños pequeños con el cuadro clínico siguiente: fiebre, erupción polimorfa, congestión conjuntival y de la mucosa oral, lengua “de fresa”, adenopatía cervicales y enrojecimiento de palmas y plantas. En la fase aguda de la enfermedad se produce pancarditis y arteritis coronaria, con aneurismas en el 40% de los casos. La mayoría de los aneurismas pequeños regresan espontáneamente pero el cuadro presenta una mortalidad del 1-2%. El tratamiento de elección consiste en aspirina a dosis altas e infusión intravenosa de gammaglobulinas.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet, de etiología desconocida, es un proceso multisistémico que se puede englobar dentro de las vasculitis.

Es más frecuente en Japón, Oriente Medio y áreas mediterráneas. En Turquía se ha encontrado cierta relación con el HLA B5 y B51.

Las úlceras orales (más de tres brotes al año) son imprescindibles para el diagnóstico, además de dos de los criterios siguientes:

- Ulceración genital recidivante.
- Lesiones oculares (50%): uveítis anterior y/o posterior, vasculitis retiniana.
- Lesiones cutáneas (80%): eritema nodoso, pseudofoliculitis o papulopústulas.
- Prueba de la patergia positiva (aparición de una pústula estéril a las 24 horas de inyectar suero salino en la piel).

Otros síntomas son la artritis intermitente asimétrica (a veces con sacroileítis) o la afectación gastrointestinal (úlceras gastrointestinales). Es también característica la afectación vascular en forma de tromboflebitis o aneurismas arteriales vasculíticos. Puede cursar con manifestaciones severas a nivel de sistema nervioso central como meningitis o déficits neurológicos focales

El tratamiento depende de la presentación clínica, utilizándose colchicina para las úlceras recidivantes y antiinflamatorios no esteroideos para la artritis. En caso de manifestaciones severas como uveítis, afectación vasculítica o del sistema nervioso central están indicados tratamientos más agresivos como corticoides e inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina A o clorambucilo). Recientemente se ha comprobado que el infliximab, uno de los biológicos empleados en la artritis reumatoide y en la espondilitis, es eficaz para el control de la uveítis.



ULCERAS ESCROTALES EN ENF. DE BEHCET

Artritis por microcristales

Las artropatías microcristalinas constituyen un conjunto de patologías que son consecuencia directa de la formación y depósito de microcristales en las articulaciones. Además de los de urato monosódico (UMNa) en la gota, diferentes microcristales pueden depositarse en las estructuras articulares. Así, son frecuentes las enfermedades articulares provocadas por el depósito de pirofosfato cálcico (PFC) y fosfato cálcico básico (FCB) y más raras las asociadas a oxalato cálcico, y cristales lipídicos.

Hiperuricemia y gota

Concepto

La gota es una enfermedad metabólica directamente relacionada con el depósito de cristales de UMNa en los tejidos, fundamentalmente articulares, a consecuencia de una hiperuricemia sostenida. También pueden encontrarse formando acúmulos periarticulares llamados tofos y depositarse en las vías urinarias en forma de cálculos.

Epidemiología

La gota es la artropatía microcristalina más frecuente en la clínica y afecta sobre todo al varón adulto, con un pico de incidencia en la 5ª década; asimismo, constituye la causa más frecuente de artritis en menores de 30 años. Es común observar varios miembros de una misma familia afectados de hiperuricemia y gota, estimándose que el 40% de la variabilidad en la uricemia es de origen genético. Sin

embargo, los hábitos alimentarios comunes también desempeñan su papel.

La prevalencia de hiperuricemia en la población general es alta: el 7% de la población española en edad laboral mostró hiperuricemia en un estudio, cifras similares a las encontradas en otros países occidentales. Sin embargo, sólo algunos individuos con hiperuricemia desarrollan gota. La probabilidad de hacerlo se incrementa con la duración y la magnitud de la hiperuricemia; así, en otro estudio, la incidencia de gota en personas con ácido úrico entre 7 y 7,9 mg/dl fue de 6 por 1.000 en un período de cinco años. Durante el mismo período, sólo el 9,8 por 1.000 de los que tenían ácido úrico entre 8 y 8,9 mg/dl tuvieron episodios de inflamación articular, aumentando al 220 por 1.000 cuando la uricemia era superior a 9 mg/dl.

Etiopatogenia

El ácido úrico es el catabolito final de las purinas en el ser humano que, a diferencia del resto de los mamíferos, carece de uricasa. La uricasa es la enzima que convierte el ácido úrico en alantoína, mucho más soluble que el urato. La precipitación de cristales de UMNa requiere que los niveles séricos de ácido úrico se eleven, de forma sostenida, por encima del nivel de saturación, que viene a coincidir con los niveles que definen la hiperuricemia (alrededor de 7 mg/dl por el método de la uricasa, 6mg/dl en la mujer).

Se ignora la razón por la que sólo un porcentaje limitado de los sujetos hiperuricémicos desarrollan gota, la razón de la predilección de los microcristales por depositarse en las articulaciones y el porqué se depositan en unas articulaciones y no en otras.

Mecanismos de producción de hiperuricemia

Antes de la pubertad, los niveles séricos de uratos son muy bajos y los niños, salvo defectos enzimáticos excepcionales, no padecen gota. Al llegar a la pubertad, los varones alcanzan los niveles que se mantendrán a lo largo de la vida, aunque con los años estos niveles pueden aumentar. En las mujeres, con la pubertad se produce un aumento moderado de la uricemia, que permanece estable hasta la menopausia. Esta etapa conlleva un nuevo incremento de la uricemia, alcanzando cifras cercanas, aunque algo menores, a las de los varones. Es por ello que las mujeres, salvo raras excepciones, no padecen gota hasta la menopausia.

Los niveles séricos de ácido úrico aumentan por dos mecanismos: aumento de la síntesis -que suele acompañarse de excreción renal aumentada - o disminución de la excreción renal.

Hiperuricemia por aumento de síntesis (10%)

Primaria: se produce hiperuricemia por trastornos enzimáticos del catabolismo de las purinas. Se conocen dos defectos bien definidos : el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa y la ausencia parcial o total de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa. Ambos se transmiten ligados al cromosoma X. La ausencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa constituye la enfermedad de Lesch y Nyhann, una rareza clínica que cursa con retraso mental, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad. El déficit parcial, algo más común, se expresa fenotípicamente como gota precoz y litiasis renal.

Secundaria: Constituye la causa más común de hiperuricemia por aumento de síntesis. Es la consecuencia del aumento del catabolismo

de las purinas que se observa en procesos con alto recambio celular, como es el caso de enfermedades mielo y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores, anemias hemolíticas, anemia perniciosa y hemoglobinopatías. La destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias (síndrome de lisis tumoral) y el psoriasis extenso, también conducen a un aumento de producción y excreción de ácido úrico. La ingesta de alcohol acelera el catabolismo del ATP aumentando así la síntesis de ácido úrico. Por este mismo mecanismo se explica también la hiperuricemia que se observa en situaciones de hipoxia tisular, epilepsia o determinadas glucogenosis. Una dieta rica en purinas puede contribuir, si bien modestamente, a la hiperuricemia. La ingesta de cerveza aumenta la uricemia en mayor medida que otras bebidas alcohólicas, por su alto contenido en guanosina.

Hiperuricemia por defecto de excreción renal(90%)

Este es el mecanismo que subyace en la mayoría de los casos de hiperuricemia. En esta situación, para mantener una excreción adecuada de ácido úrico se requiere una concentración sérica 1-2 mg/dl por encima de la necesaria en sujetos normales; en la mayoría de los casos, se desconoce la anomalía concreta que provoca este defecto de excreción.

El uso de diuréticos es la causa identificable más común de hiperuricemia, fundamentalmente a través de un aumento en la reabsorción tubular, disminuyendo también la secreción de uratos. Por este último mecanismo, es decir, compitiendo con el urato en su secreción tubular, la ciclosporina y la penicilamina provocan que se incremente en suero. Otros fármacos como la aspirina a dosis bajas

(en dosis altas es uricosúrica), el ácido nicotínico, el etambutol y la pirazinamida también disminuyen la eliminación renal de uratos, si bien a través de mecanismos peor definidos.

La hiperuricemia asociada a la cetoacidosis diabética, así como la acidosis láctica de los alcohólicos o de la malnutrición, se debe a que los ácidos orgánicos compiten con el ácido úrico para su excreción renal.

La hiperuricemia que acompaña a enfermedades endocrinológicas (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo etc.), y a la intoxicación por plomo probablemente tienen también un origen renal.

La insuficiencia renal cursa, por diferentes mecanismos (aparte de la reducción del filtración glomerular), con hiperuricemia, a veces marcada; sin embargo, no es frecuente la aparición de gota o tofos.

Mecanismos de inflamación articular

Los cristales de UMNa poseen un alto poder flogógeno, si bien éste parece modificarse según su recubrimiento proteico. Estos cristales son capaces de inducir la síntesis de numerosos mediadores de la inflamación como pueden ser los derivados del ácido araquidónico, citoquinas proinflamatorias (TNF, IL6, IL1 etc.) y anafilotoxinas. Ello conlleva el reclutamiento de neutrófilos, cuyo espectacular aumento en la cavidad articular es el evento más importante que caracteriza al ataque agudo de gota. Además, se ha observado una inhibición de la apoptosis de los neutrófilos en líquido sinovial de pacientes gotosos. No se conoce la razón por la que los episodios de inflamación son ocasionales, a pesar de que los cristales permanecen de manera indefinida en las articulaciones de pacientes gotosos, siendo la única

consecuencia una leve inflamación subclínica, que con frecuencia es constatable en el líquido sinovial durante los períodos intercríticos.

Una de las hipótesis que se propone es que en las articulaciones asintomáticas existiría un equilibrio entre citocinas proinflamatorias e inhibidores de las mismas. Al actuar los distintos factores desencadenantes se rompería el equilibrio en favor de las citocinas proinflamatorias produciéndose un ataque agudo de gota, con inflamación florida. Es plausible también que la aparición de una carga aguda o brusca de cristales en el líquido sinovial, como sucede en modelos animales, pueda desencadenar un ataque de gota. Esta hipótesis podría explicar el desencadenamiento de una crisis gotosa tras cambios bruscos de uricemia, lo que determinaría desequilibrios entre el compartimento sinovial y la membrana, facilitando la liberación masiva de cristales al líquido sinovial. Los mecanismos precisos que conducen a la limitación espontánea del ataque tampoco se conocen. Recientes evidencias sugieren que la fagocitosis no inflamatoria por macrófagos maduros parece jugar un papel en el control de la gota aguda.

Es intrigante el posible papel de los cambios de temperatura ambiente o presión atmosférica en el desencadenamiento de un ataque de gota, que se sabe que es más frecuente en primavera.

Anatomía patológica

Los cristales de UMNa tienden a formarse en los cartílagos articulares, tejido sinovial, estructuras periarticulares, pabellones auriculares, tejido intersticial de las pirámides renales y, con menos frecuencia, en la esclerótica y en las válvulas cardíacas. Todos estos tejidos tienen

en común el poseer abundante sustancia intersticial rica en mucopolisacáridos ácidos.

Los cristales de UMNa se depositan adoptando una disposición radial característica y desencadenan una reacción inflamatoria de cuerpo extraño, con proliferación de tejido fibroso que termina por formar, en el caso de los tofos, una cápsula prominente.

En las articulaciones los depósitos tofáceos producen a la larga degeneración del cartílago articular, proliferación sinovial, destrucción del hueso subcondral, reacción osteofítica marginal y a veces formación de un pannus sinovial.

Para la visualización en las preparaciones histopatológicas, los cristales de UMNa deben ser fijados en alcohol (la formalina los disuelve) y se aconsejan tinciones específicas como la de D'Golanta.

Cuadro clínico

La gota se caracteriza clínicamente por ataques agudos de inflamación articular, gota tofácea crónica o litiasis renal.

Ataques agudos

Usualmente aparecen después de años de hiperuricemia asintomática. Es frecuente que se relacionen con factores desencadenantes, siendo los más habituales los traumatismos, excesos de alcohol, ayuno o transgresiones dietéticas, toma de medicamentos que provocan una elevación (vitamina B12, tiacidas, dosis bajas de aspirina) o descenso (alopurinol) brusco de la uricemia, enfermedad aguda o intervención quirúrgica (aparecen hasta un 30% de gotosos intervenidos).

Se trata de episodios agudos de inflamación articular intensa, mono u oligoarticulares, habitualmente autolimitados. Característicamente

comienzan de forma brusca, adquiriendo su máxima intensidad en pocas horas, a menudo en el curso de la noche. Suele aparecer primero el dolor y luego los signos inflamatorios: tumefacción, calor y con frecuencia edema marcado, que puede extenderse más allá de la articulación, de color rojo vivo o amoratado.

La crisis durará de 5 a 14 días, cediendo primero el dolor y luego la inflamación; la piel puede presentar descamación.

La localización más frecuente y a menudo inicial del ataque gotoso es la articulación metatarsfalángica del primer dedo del pie (la llamada podagra), pero también puede aparecer en muchas otras articulaciones y en cerca del 20% de gotosos no se constatan podagras. Los ataques son mucho más frecuentes en las extremidades que en el tronco, en donde constituyen una rareza, más a menudo en las extremidades inferiores que superiores y más en las distales que en las proximales. También pueden resultar afectadas las vainas tendinosas y las bolsas serosas: la bursitis olecraniana es característica de la gota.

Es frecuente que el ataque se acompañe de malestar general e, incluso, fiebre.

PODAGRA.- ARTRITIS GOTOSA DE LA PRIMERA MTF



Gota tofácea



La gota tofácea fase se desarrolla 10 o más años después de los ataques agudos y en general denota enfermedad más severa.

Se forman tofos hasta en el 50% de los pacientes con gota no tratada y su frecuencia aumenta con el tiempo. Aparecen de forma insidiosa

como tumoraciones subcutáneas de tamaño variable entre un grano de arroz y una naranja, de consistencia habitualmente dura. Cuando invaden la dermis toman una coloración blanquecina característica. Se encuentran con facilidad mediante la exploración física, en el pabellón auricular, superficies de extensión de las articulaciones (en la región olecraneana es donde suelen alcanzar mayor tamaño) o trayectos tendinosos.

Pueden ulcerarse por un traumatismo o después de una crisis aguda y dar salida a un líquido blanquecino, espeso, que se ha comparado a la pasta dentífrica. Muy raramente se infectan.

Artropatía gotosa crónica: Con el tiempo, los pacientes gotosos no tratados suelen sufrir ataques agudos cada vez con mayor frecuencia, en ocasiones con sintomatología intercrítica, conduciendo, en los casos más severos, a una artropatía crónica con daño estructural articular irreversible (que aparece hasta en un 30% de los casos no tratados). Este subgrupo de pacientes manifiesta un cuadro clínico que recuerda a la artrosis, con frecuencia acompañado de crisis inflamatorias agudas sobrepuestas. La intensidad de estas artropatías puede ser notable y altamente deformante, con tofos prominentes. La distribución articular es la misma que la de la gota aguda; cuando son poliarticulares, cosa frecuente, pueden ser más o menos simétricas y simular una artritis reumatoide.

Riñón y gota

Se cuestiona la existencia de una nefropatía úrica. Se han descrito, eso sí, depósitos tofáceos en el intersticio de la médula renal, si bien

no son específicos de la gota y su relevancia clínica probablemente sea escasa. Aunque se pueden observar anomalías renales menores en un alto porcentaje de pacientes con gota, fundamentalmente isostenuria y proteinuria leve, los gotosos desarrollan insuficiencia renal sólo ocasionalmente (2%). Los mecanismos no están del todo aclarados. Es muy posible que la hipertensión juegue un papel importante. En raras ocasiones, la asociación de hiperuricemia e insuficiencia renal puede constituir el debut de enfermedades como el saturnismo, el riñón poliquístico o la nefropatía úrica familiar.

La nefrolitiasis aparece en un 10-25% de los pacientes. Es más probable en los gotosos con aumento de la excreción renal de ácido úrico. Se forman cálculos no solo de urato sino también de oxalato cálcico, presumiblemente a consecuencia del depósito de este tipo de cristales sobre un núcleo inicial de ácido úrico. La precipitación masiva de ácido úrico en los túbulos renales es causante de la nefropatía úrica aguda, que solo aparece con hiperuricemias marcadas (con frecuencia mayores de 20 mg/dl). Suele presentarse durante el tratamiento de tumores, pero también puede verse en otras situaciones como el status epiléptico. Desde la introducción de la profilaxis sistemática del síndrome de lisis tumoral con alopurinol, esta entidad se ha convertido en excepcional. Cursa como un fracaso renal agudo oligoanúrico con cristaluria y un cociente uricuria /creatinuria mayor a 1.

Asociaciones clínicas

La gota se asocia a obesidad (50%), hipertensión (25-50%), diabetes e hipertrigliceridemia (80%). Se ha sugerido que la obesidad troncular, y

más concretamente la resistencia periférica a la insulina (el llamado síndrome X) es el nexo que permitiría relacionar todas estas condiciones. La asociación arteriosclerosis y gota no es causal y probablemente refleja tan solo la asociación de hiperuricemia con los factores de riesgo cardiovascular ya mencionados.

Pruebas de laboratorio. Líquido sinovial.

El líquido articular es de tipo inflamatorio, con frecuencia intenso en los ataques agudos (entre 20.000-100.000 células/mm³, con >90% de PMN), turbio, ocasionalmente blanco, espeso y pastoso. En la casi totalidad de los casos el examen con el microscopio de luz polarizada permite demostrar la presencia de los cristales de UMNa, con aspecto acicular característico y birrefringencia fuertemente negativa.

Se aprecia con frecuencia leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda (VSG etc.) en la analítica de sangre.

Radiología

La radiología, de escaso interés en la gota aguda, es de gran ayuda en la identificación de la gota tofácea. Esta suele mostrar imágenes osteolíticas bastante características, muy bien definidas, en “sacabocados” sin reacción del hueso vecino, todo lo más un leve y delgado ribete de osteoesclerosis. Se valora cuando es superior a 5 mm, pues geodas o erosiones inferiores se pueden producir en gran variedad de enfermedades. Se suelen considerar dos tipos: la geoda, situada en el interior de la epífisis y la muesca o erosión situada en su borde, con frecuencia a cierta distancia de la interlínea articular. La localización más frecuente de la muesca sería el borde medial de la cabeza de la metatarsofalángica del primer dedo del pie. Cuando la

geoda alcanza la cortical, ésta se adelgaza, pudiendo quedar reducida a una fina línea. En ocasiones esta parte de la geoda es prominente desbordando el límite normal del hueso. Puede romperse quedando como una muesca o progresar y conducir a una destrucción masiva de la articulación e incluso a una osteólisis de grandes proporciones. Estas lesiones son mucho más frecuentes en los pies y en las manos. Característicamente, a diferencia de las artropatías inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el espacio articular se preserva relativamente y no se observa osteoporosis periarticular.

Un tercio de los casos presentan alteraciones análogas a la artrosis, testimonio de la artrosis secundaria a la destrucción del cartílago por los uratos.

Los tofos pueden presentar una tenue calcificación en su interior, particularmente en la gota con insuficiencia renal. La presencia de calcificaciones meniscales típicas de condrocalcinosis es ligeramente más elevada que en la población general, testimonio de la ocasional coexistencia de las dos enfermedades.

RADIOGRAFIA GOTA CON EROSIONES EN SACABOCADOS EN MTF



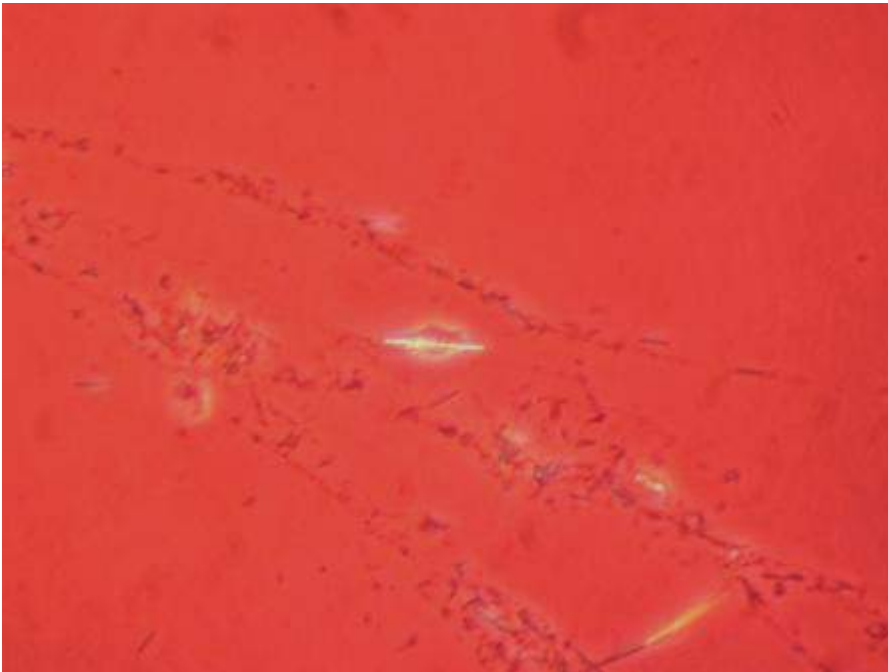
Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de cristales de UMNa en una muestra de líquido sinovial o de un tofo. Los cristales se encuentran invariablemente tanto en las articulaciones inflamadas en el momento de la artrocentesis como en aquellas que han sufrido ataques agudos previamente. Sin embargo, ocasionalmente pueden ser necesarias varias evaluaciones o centrifugar el líquido para demostrar la presencia de los microcristales. El examen del líquido sinovial debe efectuarse en todos los casos en que sea posible, incluso ante un cuadro clínico aparentemente típico. Normalmente se constata hiperuricemia, aunque no es infrecuente que los niveles de urato en suero sean normales durante el episodio agudo. El hallazgo de una hiperuricemia aislada nunca es diagnóstico

de gota. Como ya se ha comentado, la hiperuricemia asintomática es muy común y no debería considerarse una enfermedad.

Ocasionalmente la artritis gotosa aguda coincide con otra enfermedad, como una artritis por pirofosfato, artritis infecciosa, etc.

CRISTALES DE URATO AL MICROSCOPIO DE LUZ POLARIZADA



Tratamiento

Un paciente bien informado contribuye enormemente a optimizar el tratamiento. Deberá comprender los objetivos del mismo, la estrategia a seguir y las características peculiares de los fármacos empleados para alcanzar esos objetivos.

El tratamiento de la gota tiene tres aspectos interdependientes: el control del ataque agudo, la profilaxis del ataque y el manejo de la hiperuricemia.

Tratamiento de la inflamación articular

Dado que el tratamiento es, en general, más eficaz si se instaura de forma precoz, se debe instruir a los pacientes en el reconocimiento temprano de los ataques. En el tratamiento de la inflamación se utilizan Antinflamatorios no esteroideos (AINEs) a las dosis máximas recomendadas. Aunque todos los AINEs parecen eficaces para este fin, son recomendables aquellos de vida media corta, con el fin de obtener altos niveles sanguíneos lo más rápidamente posible. Con los nuevos AINEs inhibidores selectivos de la COX2 (los llamados Coxib) se tiene menos experiencia. La vía oral es la adecuada y no parece haber ninguna ventaja en la administración i.m. o rectal. El AINE debe mantenerse hasta la desaparición de los síntomas.

También se puede emplear la colchicina. Su eficacia está avalada por uno de los pocos estudios controlados realizados hasta la fecha en pacientes con gota aguda. Aunque se propuso como un dato que ayudaría al diagnóstico de la gota, la respuesta a colchicina no es suficientemente específica como para ser útil en el diagnóstico. Puede administrarse 1 mg inicialmente hasta un máximo de 2 mgr al día. Los efectos secundarios habituales suelen ser náuseas, vómitos o diarrea. La eficacia de la colchicina para la crisis aguda se reduce sustancialmente en proporción al retraso con que se instaure el tratamiento.

En presencia de una hemorragia digestiva, insuficiencia renal o cualquier patología que haga imprudente el uso de AINEs o colchicina oral, son útiles los ciclos cortos de glucocorticoides o la administración de ACTH parenteral. Ambos tratamientos son en general muy eficaces, si bien asocian mayor número de recidivas (“rebotes”) inmediatas que el tratamiento clásico. También pueden administrarse

dosis moderadas de un corticoide de depot intrarticular, una vez descartada la coexistencia de infección articular.

Los biológicos bloqueantes de la interleucina 1 como anakinra y canakinumab son eficaces en las crisis agudas rebeldes a otros tratamientos, aunque su elevado precio los restringe para casos excepcionales.

Profilaxis de ataques agudos

La administración diaria de 0,6 a 1 mg de colchicina es muy útil en la prevención de nuevos ataques, y está indicada sobre todo al iniciar un tratamiento hipouricemiante. El uso de colchicina a largo plazo no debería tener un papel relevante en el manejo de la gota, ya que no evita el desarrollo de gota tofácea. La mejor profilaxis de un ataque agudo es, pues, un tratamiento hipouricemiante adecuado; sin embargo, en las raras ocasiones en las que éste no se pueda llevar a cabo, el uso de colchicina puede constituir la única opción. Aunque es en general segura, su utilización continuada no está exenta de efectos adversos. El de mayor entidad es la aparición de una neuromiopatía, más frecuente en presencia de insuficiencia renal.

De no tolerar la profilaxis con colchicina puede recurrirse a dosis bajas de AINEs.

Tratamiento del depósito de cristales

La disminución de la uricemia conduce a la lenta disolución de los cristales acumulados en los tejidos. Con ello los ataques agudos llegarán a desaparecer, se evitará la nefrolitiasis y se podrá prevenir el desarrollo de una gota tofácea.

Existe cierta controversia acerca de la necesidad de tratar o no a todos los pacientes gotosos con hipouricemiantes. Se propone no hacerlo en el caso de enfermos ancianos con escasos ataques agudos. Un estudio ha conseguido demostrar que el tratamiento es costo-efectivo si se constata más de 1 ataque anual. En cualquier caso, al menos en nuestro medio, la tendencia es tratar a todos los pacientes con gota clínica y no hacerlo en el caso de hiperuricemia asintomática, sean cuales sean las cifras de la misma. En cuanto al objetivo de uricemia a perseguir, aunque en la gota tofácea se sugiere mantenerla por debajo de 5mg/dl. Una vez instaurado, el tratamiento hipouricemiantes debería seguirse indefinidamente.

Es preciso remarcar que la administración de fármacos destinados a disminuir la uricemia no tiene ningún efecto directo sobre los ataques agudos de gota; más bien éstos pueden empeorar si se inician durante el ataque. Por otro lado, y por el mismo mecanismo (la reducción más o menos brusca de la uricemia), es frecuente que los pacientes sufran ataques de gota durante el tratamiento hipouricemiente, con lo que puede dar la impresión de que el fármaco administrado tiene un efecto contrario al deseado. Por este motivo, cuando se inicia un tratamiento hipouricemiente, es conveniente acompañarlo (durante los primeros 6 a 12 meses) de colchicina.

Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminuyendo la síntesis de ácido úrico o aumentando su excreción renal. En cualquiera de los casos el objetivo del tratamiento es mantener los niveles de uricemia por debajo de 5-6 mg/dL, pues es con lo que se ha demostrado una reducción drástica de las crisis de gota y disolución de los depósitos tisulares.

El alopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico sintetizado, ya que es un sustrato alternativo de la xantina oxidasa que lo transforma en oxipurinol. De esta manera, el enzima es desviado de sus funciones naturales. Este fármaco sería ideal para aquellos pacientes con aumento de producción y excreción de ácido úrico. Aunque se trata de un fármaco bien tolerado, no está exento de efectos adversos, generalmente erupciones cutáneas, pudiendo aparecer raramente otros más graves tales como necrolisis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis, con frecuencia relacionadas con disminución de la función renal. Es el llamado síndrome de hipersensibilidad al alopurinol, cuadro severo con una mortalidad de hasta el 20% de los casos.

El febuxostat es un nuevo inhibidor no purínico de la xantin oxidasa con una eficacia similar o algo superior al alopurinol, estando indicado si existe intolerancia o ineficacia con éste. La dosis habitual es de 80 mg/d.

Los únicos fármacos uricosúricos disponibles en España son los benzofuranos: la benzbromarona y la benziodarona. Son también eficaces el pobrenecid y la sulfinpirazona, disponibles en otros países. Como su propio nombre indica, los uricosúricos disminuyen la uricemia aumentando la excreción renal de ácido úrico, por lo que pueden emplearse en aquellos pacientes en los que la hiperuricemia se debe a una excreción renal disminuida (600 mg de ácido úrico en 24 horas es el límite entre normoexcreción e hiperexcreción, 800mg si se determina la uricuria sin restricción de purinas), que son mayoría entre los gotosos. Los uricosúricos nunca deben emplearse en pacientes con historia de litiasis renal y, en general, tampoco en aquellos con

insuficiencia renal (ya que no son eficaces en ésta situación, con la excepción quizá, de la benzbromarona). Se aconseja, al inicio del tratamiento, una ingesta abundante de líquidos y la alcalinización de la orina, con el objetivo de reducir el riesgo de litiasis renal. Esta circunstancia, junto con la necesidad de determinar la uricuria previa al tratamiento, hace que ésta opción terapéutica sea menos llevadera y, por tanto, menos práctica. Actualmente la benzbromarona tiene uso restringido a casos especiales por toxicidad hepática.

La asociación de los dos tipos de hipouricemiantes (alopurinol y uricusúricos), puede ser adecuada en los raros casos en los que el beneficio deseado no se consigue con dosis plena de monoterapia. Ordinariamente la presunta falta de eficacia, al menos en el caso del alopurinol, no suele ser tal, subyaciendo más bien una inadecuada adherencia al tratamiento.

Existen otros fármacos con modesta capacidad uricosúrica, como es el caso del losartan o fenofibrato, que pueden ser de alguna utilidad como coadyuvantes, particularmente si coexiste HTA o hipertrigliceridemia.

La restricción estricta de la ingesta de purinas es difícil de llevar a cabo y tiene tan sólo un efecto discreto sobre los niveles de uricemia, motivos por los cuales no parece justificada. Se debe recomendar, eso sí, una dieta destinada a reducir el peso a aquellos gotosos que son obesos. La restricción hipocalórica y pérdida de peso resulta particularmente eficaz reduciendo la uricemia en obesos con hipertrigliceridemia. Debe ser lenta pues la pérdida rápida de peso puede elevar la uricemia. Se debe desaconsejar la ingesta de bebidas alcohólicas, sobre todo de cerveza y whisky y la de refrescos

azucarados no light. Sin embargo el vino tinto, con moderación, no influye en la hiperuricemia y gota sino que incluso reduce ambas. Igualmente parece razonable recomendar una reducción de la ingesta de carnes rojas.

Artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico

Concepto

La artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFCD) o artropatía por pirofosfato (ApP) fue inicialmente denominada pseudogota, cuando McCarty y cols. hallaron cristales de PFCD en el líquido sinovial de pacientes afectados de condrocalcinosis (CC) articular. Estos cristales eran capaces de desencadenar inflamación semejante a la gota, pero afectando la rodilla en lugar de la 1ª metatarsfalángica. Actualmente se sabe que la ApP no sólo produce pseudogota, sino que abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La CC, que es el hallazgo radiológico que define a ésta artropatía, es una calcificación característica, lineal y punteada, del cartílago articular. Su causa más frecuente, que no única, es el depósito de cristales de PFCD.

Epidemiología

La ApP es una artropatía microcristalina frecuente. El hallazgo de CC radiológica es relativamente común y aumenta con la edad, apareciendo en hasta el 40% de la población mayor de 80 años. La enfermedad clínicamente relevante es rara debajo de los 50 años, pero su prevalencia se eleva al 10-15% entre los 60-75 años y al 30-60% por encima de los 85 años. La edad media en el momento del diagnóstico es de 70 años.

Etiopatogenia

Existen tres formas etiológicas de ApP:

1) Familiar o hereditaria

2) Asociada a otras enfermedades, generalmente metabólicas: hemocromatosis, hiperparatiroidismo, hipomagnesemia, gota, enfermedad de Wilson, ocronosis.

3) Idiopática o esporádica, que es la más frecuente (3/4 partes).

El mecanismo por el cual el pirofosfato cálcico se deposita en las estructuras articulares es desconocido. En las formas familiares se ha propuesto que ciertas anomalías, aun no identificadas, en la matriz cartilaginosa (probablemente mutaciones en el gen del procolágeno) favorecerían la formación de CC. Lo mismo podría acontecer tras la cirugía articular. EL aumento de calcio, la hipomagnesemia y el aumento del hierro tienen en común la capacidad de inhibir las pirofosfatasas, provocando un aumento local del pirofosfato cálcico, molécula a la cual se atribuye un papel regulador de la mineralización.

Anatomía patológica

El aspecto macroscópico, en forma de depósito blanquecino en el cartílago, fibrocartílago y sinovial es tan evocador que el cirujano puede hacer el diagnóstico de visu. Microscópicamente se aprecian lesiones degenerativas de la sustancia fundamental y de los condrocitos del cartílago articular, con depósitos cristalinos de PFCD en la capa media de la matriz, fácilmente identificables por su aspecto y birefringencia característicos al examinar la muestra con luz polarizada.

Cuadro clínico

Clínicamente, la ApP ofrece tres aspectos distintos: las crisis de inflamación articular aguda, secundarias a la liberación de cristales en la cavidad articular, las formas asintomáticas y las artropatías crónicas.

Crisis agudas o pseudogota (25%): son artritis generalmente monoarticulares, con más frecuencia la rodilla, seguida de la muñeca, las metacarpofalángicas, los tobillos y el codo. Con todo, cualquier articulación, incluyendo la primera metatarsfalángica, la acromio y esterno-clavicular, puede ser asiento de una crisis de este tipo. Se asemejan a los ataques de gota, aunque los signos inflamatorios suelen ser menos intensos. Con frecuencia se acompañan de fiebre y su duración habitual es 1 a 2 semanas, aunque la resolución puede llegar a demorarse tres meses.

En sólo un 20% de casos se identifica un mecanismo desencadenante de la crisis: traumatismo y cirugía articular, cirugía paratiroidea o postoperatorios en general, enfermedades severas, inicio del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo, administración de bifosfonatos o factor estimulador de colonias, etc.

Artropatía crónica: La forma más común (50% del total de las ApP) es una artropatía parecida a la artrosis (denominada por ello pseudoartrósica) que afecta fundamentalmente a las rodillas, aunque cualquier articulación puede verse implicada. En su evolución, pueden sobreponerse o no crisis de pseudogota.

La artropatía subcondral puede llegar a ser muy intensa y evolucionar hacia la destrucción de la articulación, remedando una artropatía neuropática (las llamadas formas pseudoneuropáticas) si bien resulta

dolorosa y muy invalidante, sobre todo si asienta, como es habitual, en las extremidades inferiores.

En ocasiones cursa con inflamación poliarticular subaguda o crónica deformante, con frecuencia indistinguible de una artritis reumatoide (formas pseudoreumatoides, 5% del total de las ApP).

Pruebas de laboratorio

No se halla ninguna alteración en el suero de los pacientes con CC, salvo en los casos en que ésta se asocia a otras enfermedades metabólicas. Las características del líquido sinovial de las crisis agudas no difieren de las encontradas en la gota. La única alteración biológica que es constante es la presencia de los cristales de PFCD en el líquido articular.

Radiología

La imagen radiológica característica de la CC es una calcificación lineal, separada del borde óseo, dibujando los cartílagos hialinos y fibrocartílagos. El asiento más frecuente de la CC es la rodilla. Los depósitos cálcicos pueden presentarse además en la cápsula articular, tendones o ligamentos y sus inserciones. Se ha visto que pueden detectarse todos los casos de CC practicando radiografías simples, en proyección anteroposterior, de rodillas, manos y pelvis, motivo por el que se proponen como despistaje de la misma. Sin embargo, lo habitual es que si la CC no aparece en rodillas, raramente lo hará en otras articulaciones.

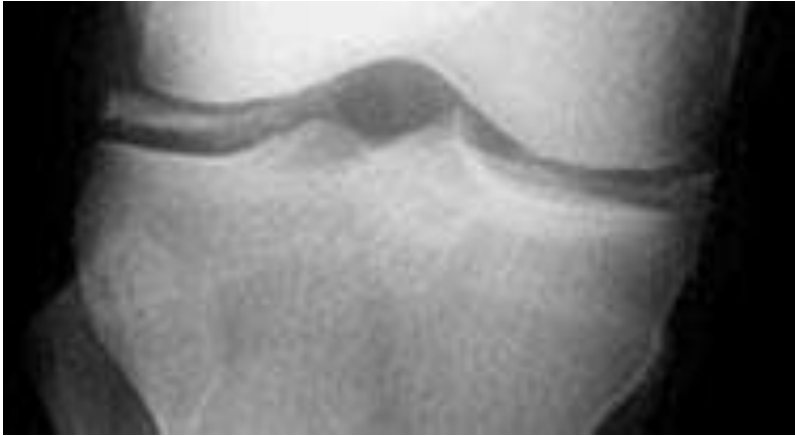
La afectación con artrosis de determinadas localizaciones articulares, infrecuentes en la artrosis primaria (radiocarpiana, trapecio-escafoidea, 1ª y 2ª Metacarpofalángica, hombros, codos o tobillos),

hace pensar que puede tratarse de ApP y obliga a la búsqueda de cristales en el líquido sinovial. El aspecto radiológico de la lesión también puede sugerir ésta artropatía: estrechamiento selectivo del espacio articular radiocarpiano o patelo femoral, formación inconstante de osteofitos, presencia de múltiples quistes subcondrales agrupados, calcificaciones tendinosas de disposición lineal etc.

CONDROCALCINOSIS EN LIGAMENTO TRIANGULAR DELCARPO



CONDROCALCINOSIS EN MENISCOS DE RODILLA DCHA



Diagnóstico

Se basa en la identificación de los cristales de PFCD en el líquido sinovial mediante microscopio de polarización, junto con la demostración radiológica de la de CC. Se ha calificado ésta artropatía como la “gran imitadora” por las múltiples formas que puede adoptar, debiéndose considerar en el diagnóstico diferencial de una artritis aguda, una poliartritis crónica o una artrosis, entre otros cuadros clínicos. En la Tabla 16.1 se exponen los criterios diagnósticos de la ApP.

Se ignora la extensión que debería tener el estudio a practicar en un paciente con ApP con el fin de descartar una causa tratable, estudio que se aconseja llevar a cabo sistemáticamente en todo paciente menor de 60 años. Se debería determinar al menos, sobre todo en ausencia de historia familiar, metabolismo fosfo-cálcico, parámetros bioquímicos del hierro y magnesio.

Evolución

El curso de la ApP es imprevisible. Se ven casos cuya sintomatología se inicia antes de los 40 años, cuando aún apenas se aprecia CC en los cartílagos y otros cuyos cartílagos están densamente calcificados y

sufren una primera crisis a los 80 años o permanecen asintomáticos. Las distintas formas clínicas no son excluyentes entre si y pueden verse formas intermitentes que evolucionan a crónicas etc.

Se trata de una artropatía no necesariamente progresiva (lo hace en el 50% de los casos) y salvo los casos que evolucionan hacia formas destructivas, en general tiene una evolución relativamente benigna.

Las formas familiares suelen ser más graves. Su comienzo es más precoz y es con frecuencia poliarticular, afectando incluso a la columna vertebral. Se han descrito casos que remedan una espondiloartritis o incluso depósitos pseudotumorales de microcristales.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Los AINEs suelen ser muy útiles, y constituyen la base del tratamiento habitual. Se utilizan del mismo modo que en la gota. Los ataques agudos de grandes articulaciones pueden tratarse también con aspiración completa, sola o acompañada de una inyección de corticoides. La colchicina también puede resultar útil tanto en el alivio rápido de los síntomas agudos como en reducir el número o duración de los mismos, pero su eficacia es menos previsible que en la gota. No existe ningún tratamiento que reduzca los depósitos tisulares de PFCD o modifique la historia natural de la enfermedad. Desafortunadamente, el tratamiento de la hemocromatosis o del hiperparatiroidismo, no trae consigo la reabsorción de los cristales de PFCD. Datos preliminares sugieren que la hidroxiclороquina y el Carbonato de Mg podrían resultar eficaces. Las artropatías crónicas requieren los mismos cuidados que la

artrosis. La sinoviortesis con Ytrio90 parece superior a la infiltración con glucocorticoides, debiendo reservarse para las sinovitis crónicas refractarias. Las prótesis articulares son eficaces y seguras.

Enfermedad por depósito de cristales de fosfato cálcico básico

Concepto

Diversos procesos pueden dar lugar a la aparición de depósitos de fosfato cálcico básico (FCB), por lo general en forma de hidroxapatita, en estructuras articulares o, sobre todo, periarticulares: insuficiencia renal en tratamiento con hemodiálisis, enfermedades del metabolismo fosfo-cálcico como el hiperparatiroidismo, conectivopatías y trastornos neurológicos severos como la paraplejia. Cuando los depósitos afectan a amplias áreas subcutáneas se habla de calcinosis, que no se considerará en este capítulo.

Se conoce bajo el nombre de enfermedad por depósito idiopático de hidroxapatita, la más común del grupo, a un proceso de causa desconocida, que da lugar a la aparición más o menos transitoria de calcificaciones de hidroxapatita en las estructuras tendinosas, bursas o cápsulas articulares. Su formación puede o no acompañarse de síntomas, no sucediendo lo mismo con su desaparición, la cual suele ser sintomática.

Epidemiología

La frecuencia de calcificaciones periarticulares de hombro, descubiertas al azar, se sitúa aproximadamente en el 5% de la población. En pacientes con hombro doloroso, se ha comunicado una prevalencia de calcificaciones de hasta el 50%. Aunque puede aparecer a cualquier edad, en la mayoría de casos lo hace entre los 30

y 60 años. Los cuadros de calcificaciones múltiples son más frecuentes en mujeres y pueden ser familiares.

Patogenia

En cuanto al mecanismo de calcificación, se cree que son determinantes los factores locales, aún no bien identificados, que actúan a nivel de la matriz del tejido conjuntivo favoreciendo una calcificación anómala. Las áreas tendinosas poco vascularizadas y los tendones dañados son propensos a la calcificación. Las formas familiares son autosómicas dominantes y parecen ocasionarse por mutaciones de sialoproteínas de la matriz o una mutación en el transporte transmembrana de inhibidores de la mineralización.

Se ha demostrado in vivo e in vitro el poder flogógeno de los cristales de hidroxapatita. El que provoquen o no una reacción inflamatoria dependerá de su interacción con las proteínas y membranas celulares del entorno, que cambiaría en caso de que los cristales se liberen a zonas más vascularizadas.

Cuadro clínico

Dado el carácter transitorio de las calcificaciones y la latencia clínica de las mismas, no existe un buen paralelismo clínico-radiológico. En una serie de 86 casos seguidos durante cinco años había concordancia entre la presencia o ausencia de calcificación y la sintomatología en dos tercios de los casos. El número de calcificaciones en un paciente concreto puede variar mucho, oscilando entre 1 y 16. Por lo general sólo una de ellas es sintomática en un momento dado.

Las calcificaciones pueden localizarse en o alrededor de cualquier articulación, si bien lo hacen con mayor frecuencia en hombros (70%), caderas, dedos (1ª MTF: “pseudopodagra”), raquis, rodillas y codos. Producen cuadros locales de diversa intensidad que pueden oscilar entre dolores agudos intensísimos con bloqueo completo de la articulación, a molestias crónicas esporádicas, espontáneas o a la movilización. Dada la localización profunda de los tendones del hombro y cadera, no se observan por lo general signos inflamatorios externos. No sucede lo mismo en articulaciones más superficiales (muñecas, dedos y codos), en las que, en los casos agudos, el dolor suele ir acompañado de tumefacción, calor y eritema, remediando un ataque de gota. En muchos casos, la aparición de un ataque agudo trae consigo la fragmentación e incluso la desaparición de la calcificación. En otros, ésta permanece aparentemente inalterada.

Artropatía destructiva: Hombro de Milwaukee

Aunque la presencia de cristales de FCB es frecuente en las articulaciones artrósicas, su significado es desconocido. La única artropatía crónica que se ha relacionado etiológicamente con la presencia de éste tipo de microcristales es el Hombro de Milwaukee. Fue descrito por McCarty en 1981 en mujeres ancianas con artropatía destructiva de hombro. El cuadro clínico consiste en dolor crónico, inestabilidad y derrames sinoviales, que suelen ser cuantiosos. En el líquido sinovial, que a menudo es hemático y de predominio mecánico, se observan microsferas que contienen agregados de cristales de FCB, identificables mediante tinción con rojo de Alizarina. La radiología recuerda a la artrosis aunque suele ser más destructiva, con

mínima formación de osteofitos, desestructuración, presencia de erosiones en la inserción del manguito rotador, coracoides y acromioclavicular y signos de rotura del manguito. Se observan calcificaciones de partes blandas en la mitad de los casos. Puede coexistir afectación similar en otras articulaciones, sobre todo la rodilla.

Pruebas de laboratorio

No hay alteración del balance fosfo-cálcico. En los casos agudos puede hallarse un discreto aumento de la VSG y una ligera leucocitosis.

Radiología

La radiografía simple muestra la presencia de calcificaciones en las zonas extraarticulares. Dada la localización preferentemente tendinosa, las posiciones radiológicas habituales pueden hacer difícil o imposible su identificación por proyectarse sobre el hueso, siendo entonces necesario realizar radiografías en proyecciones especiales. El aspecto de la calcificación varía según se trate de un caso con síndrome doloroso agudo, con molestias discretas o asintomático. En la primera circunstancia la calcificación suele aparecer fragmentada, con bordes pobremente definidos y aspecto no homogéneo (“algodonoso”); en ocasiones es posible asistir al paso del material cálcico a las bolsas próximas a la calcificación, con desaparición posterior de la misma. En los casos con molestias discretas o asintomáticas, lo habitual es que la calcificación sea de menor tamaño, densa, homogénea, lobulada o no y con bordes bien delimitados.

Diagnóstico

El diagnóstico no ofrece dificultades ante un cuadro clínico compatible y la constancia radiológica de la calcificación. Sin embargo puede conllevar errores el atribuir síntomas inespecíficos a la presencia de la calcificación, ya que, como se ha señalado, ésta es frecuente en hombros asintomáticos. La identificación de los cristales en el laboratorio no suele ser necesaria.

Evolución

La evolución natural del proceso es la desaparición del depósito cálcico, tras la aparición de ataques dolorosos. Se han visto casos que evolucionan hacia capsulitis retráctil.

Tratamiento

Las crisis dolorosas se tratan con AINEs siendo raramente necesario recurrir a los glucocorticoides orales. En zonas accesibles (hombros, muñecas, trocánteres, etc.), la aspiración del material cálcico seguida o no de infiltración local con esteroides de depot suele producir un alivio espectacular de los síntomas. Cuando la calcificación produzca dolor crónico o problemas mecánicos en una articulación (circunstancia que sólo suele verse en el hombro, en forma de compromiso del manguito rotador), se puede plantear la litotricia o exéresis quirúrgica de la misma.

El hombro de Milwaukee no tiene tratamiento satisfactorio. Todo lo más, se aplican medidas paliativas con resultados, en general, pobres. Los drenajes periódicos tienen un efecto variable y transitorio. Los lavados articulares serían potencialmente útiles, eliminando proteasas

que contribuyen a la destrucción articular, pero no se dispone de datos sobre su eficacia en la literatura. Aunque, dada la importante destrucción del aparato rotador que acompaña a ésta artropatía, las artroplastias no parecen aconsejables, han resultado beneficiosas en casos aislados.

Otros microcristales

En raras ocasiones se han descrito artritis por cristales lipídicos, aunque éstos son más frecuentes como meros acompañantes de hemartros traumáticos o necrosis grasa. Se identifican con facilidad en el examen del líquido sinovial al microscopio óptico de luz polarizada, con su aspecto esférico característico en “cruces de Malta”. Los cristales de colesterol se suelen asociar a diversas artropatías (inflamatorias o no), y dado que se duda de su capacidad flogógena, su significado clínico es, si alguno, escaso.

La artritis por cristales de oxalato cálcico, una rareza clínica, puede aparecer en pacientes hemodializados y en casos de hiperoxaluria familiar. Esta artropatía tiene predilección por las manos, cursando con artritis y tenosinovitis y microcalcificaciones subcutáneas, con CC radiológicamente indistinguible de la producida por cristales de PFCD.

ESPONDILOARTROPATÍAS (ESPONDILoarTRITIS)

Concepto

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades reumáticas que se caracterizan por presentar inflamación en las entesis, se asocian en grado variable al antígeno HLA-B27 y clínicamente se manifiestan por dolor de características inflamatorias predominantemente en columna vertebral y en menor grado en articulaciones y entesis periféricas.

Comprenden las siguientes entidades:

1. Espondilitis anquilosante (EA)
2. Artritis reactiva y síndrome de Reiter (SR)
3. Espondiloartropatía asociada a psoriasis
4. Espondiloartropatía asociada a enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
5. Espondilitis anquilosante de inicio juvenil (EAJ)
6. Espondiloartropatía indiferenciada.

El término “espondiloartropatía” deriva del griego spondylos = vértebra, arthron = articulación y pathos = enfermedad) y significa afectación de las articulaciones de la espalda. A este grupo de enfermedades se les denomina también “espondiloartritis” aludiendo a su carácter inflamatorio y “espondiloartropatías seronegativas” haciendo referencia a la ausencia del factor reumatoide (FR) para distinguirlas de la artritis reumatoide (AR). Destacan por presentar una serie de elementos comunes como son la agregación familiar, la presencia de sacroileítis y espondilitis, la afectación periférica con dactilitis y entesitis, la afectación de la piel y mucosas (lesiones psoriasiformes), la inflamación ocular (conjuntivitis o uveítis), la afectación intestinal y la génito-urinaria; se asocian fuertemente al HLA-B27 y el FR es negativo como ya se ha comentado. Se considera la posibilidad de que el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) esté ligado al grupo de las espondiloartropatías argumentando un discreto incremento de la prevalencia de HLA-B27 y la presencia ocasional de sacroileítis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica y posible psoriasis en estos pacientes. La uveítis anterior aguda recidivante sin manifestaciones musculoesqueléticas, asociada al HLA-B27 hasta en un 50% de los casos, es considerada por muchos autores como una forma “frustre” de espondiloartropatía.

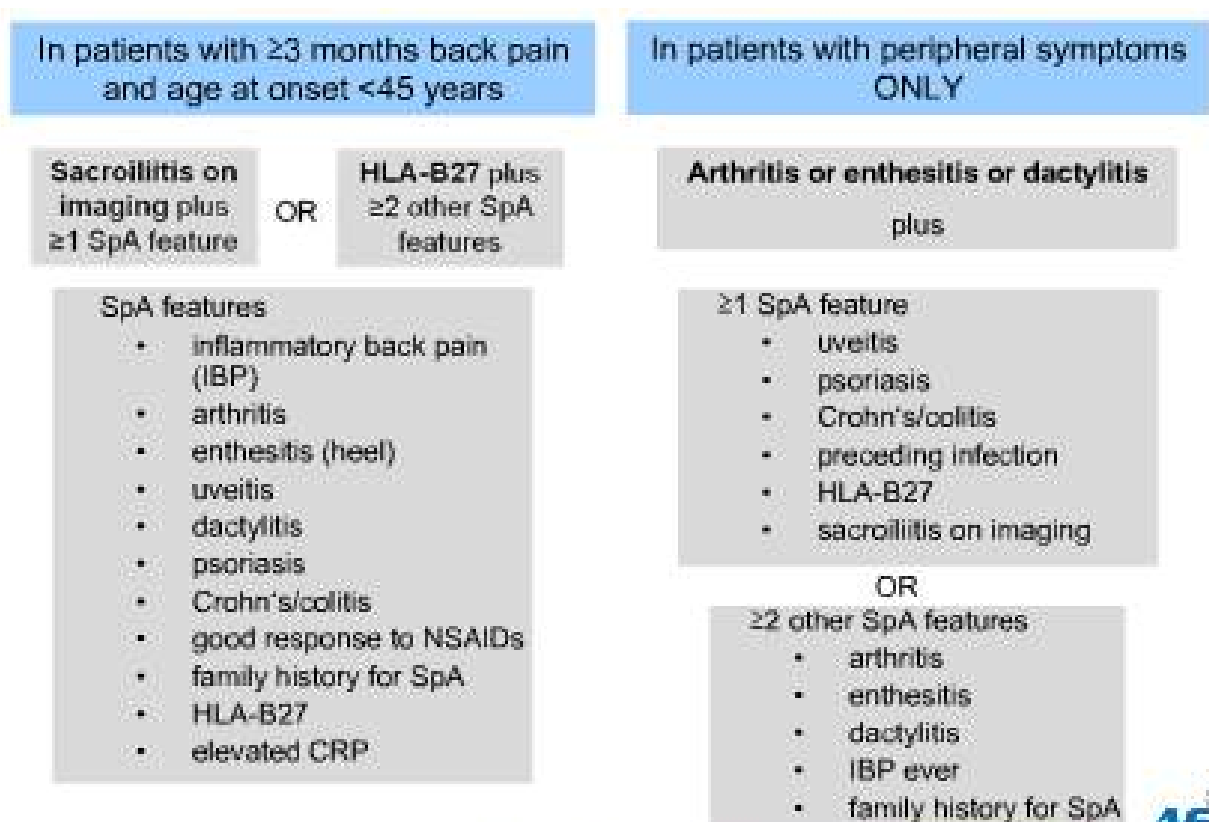
El concepto actual de espondiloartropatía tiene el mérito de ser muy útil en la práctica clínica. Permite reconocer, en un paciente individual, las principales características generales de una espondiloartropatía para posteriormente, buscar las particularidades que la identifiquen más precisamente y permitan clasificarla como EA, Reiter, etc. Es muy frecuente que

un enfermo presente inicialmente síntomas y signos que permitan sospechar la presencia de una espondiloartropatía, en ausencia de datos que permitan clasificarla claramente como un subtipo específico; se habla entonces de espondiloartropatía indiferenciada, que es en la actualidad el subgrupo más prevalente dentro de las espondiloartropatías. Este nuevo concepto nosológico de espondiloartropatía tiene la ventaja de poder estudiar mejor las interrelaciones entre las distintas enfermedades y por tanto descubrir nuevos mecanismos patogénicos.

Criterios de clasificación

Los criterios que se emplean actualmente son los del grupo ASAS por ser los más sensibles y específicos

Criterios ASAS de clasificación para Espondiloartropatías



Patogenia

Existe una indudable predisposición genética en el desarrollo de estas enfermedades, siendo el factor genético más relevante la presencia del alelo HLA-B27 del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Se encuentra hasta en el 95% de los pacientes con EA y en una proporción menor en el resto de las espondiloartropatías: en el 50-80% de los casos de síndrome de Reiter, en el 40-50% de los casos de artropatía psoriásica, en el 35-70% de los asociados a EII y en el 70% de las EAJ. Existe relación directa entre la prevalencia del HLA-B27 en las distintas razas y la prevalencia de la EA. Los estudios familiares estiman en un 75% la concordancia entre gemelos unicigóticos y un 12,5% entre los dicigóticos. En nuestro medio, sólo el 2 % de las personas con HLA-B27 desarrollan la enfermedad, aunque los familiares de primer grado de pacientes con EA y HLA-B27 tienen un riesgo aumentado de 20 veces de padecerla comparado con el resto de la población. Así pues, existe una considerable contribución del HLA-B27, aunque no como único factor genético, pero ha de asociarse a un desencadenante, un factor ambiental, que ponga en marcha los mecanismos patogénicos de la enfermedad.

El factor ambiental más conocido en las espondiloartropatías es la presencia de infección entérica o génito-urinaria, especialmente en las artritis reactivas y SR. La interrelación que pueda existir entre microorganismos patógenos (Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter y Chlamydia) y el HLA-B27 es desconocida. Se cree que la propia estructura proteica del HLA-B27 es importante en la interacción con los agentes externos. Se conocen al menos 25 subtipos de HLA-B27, denominados B*2701 a B*2725, que difieren en varios aminoácidos. Entre ellos el B*2705 es el más frecuente en la población caucásica y se asocia de forma importante con la presencia de EA. La misión principal de las moléculas HLA de clase I es la presentación de antígenos a los linfocitos T CD8+; una hipótesis patogénica apunta a un papel de estos linfocitos en el reconocimiento de ciertos antígenos ("péptidos artríticos") derivados de los gérmenes implicados, que tendrían una reacción cruzada con péptidos propios, desarrollando una respuesta autoinmune posterior. Otra teoría aboga por cierta similitud o mimetismo molecular entre secuencias de aminoácidos de algunas bacterias y partes del B27.

Independientemente del mecanismo íntimo de interrelación entre el HLA-B27 u otros genes y los factores ambientales, lo que se deriva es una serie de procesos inflamatorios que ocurren tanto en la membrana sinovial como en las entesis y en las sacroiliacas, mediadas por factores que perpetúan la inflamación. De entre ellos, al igual que sucede en la AR, las citoquinas pro-inflamatorias y en especial el factor de necrosis tumoral (TNF) juega un papel relevante. El TNF es la citoquina más importante que se ha detectado por técnicas inmunohistoquímicas en biopsias de articulaciones

sacroiliacas en los pacientes con EA. Además su supresión con las nuevas terapias biológicas anti-TNF producen un indudable beneficio clínico, por lo que se achaca al TNF un papel relevante en la patogenia de estas enfermedades.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Concepto

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica que afecta principalmente al esqueleto axial (vértebras, sacroiliacas y costillas), en las que se produce fibrosis y osificación de las estructuras ligamentosas que conduce a una limitación progresiva de la movilidad. Clínicamente se manifiesta por dolor de espalda y rigidez progresiva de la columna vertebral, con participación en menor grado de articulaciones periféricas y entesis.

Epidemiología

La prevalencia de la EA varía entre las distintas razas y latitudes. En la población caucásica de Europa y América, la prevalencia se cifra entre el 0,05 y el 0,23%. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres en la proporción de 3 - 4 : 1 y suele iniciarse entre los 15 y 30 años. Los varones padecen habitualmente una enfermedad más severa. Los familiares de primer grado de pacientes con EA tienen un riesgo de 5 a 20 veces más elevado de padecerla, en especial los portadores del HLA-B27.

Etiopatogenia

La etiología de la EA es desconocida, interviniendo en la patogenia factores genéticos y ambientales, como ya se ha comentado. El HLA-B27 se encuentra hasta en el 95% de los casos y aunque se han detectado anticuerpos IgA anti-Klebsiella en el suero, su implicación no ha sido confirmada.

Anatomía patológica

Se trata de un proceso inflamatorio inespecífico que afecta especialmente a las entesis. La entesitis es la inflamación de la unión del ligamento, tendón, cápsula articular o fascia con el hueso. A nivel vertebral, la inflamación tiene lugar en la médula ósea adyacente a las entesis. Este proceso origina osteopenia local y erosión con posterior fibrosis y osificación. La osificación es el origen de los sindesmofitos vertebrales y de la proliferación ósea en el calcáneo y en las ramas isquiáticas. También puede producir condritis en el esqueleto axial. Las articulaciones sacroilíacas inflamadas (sacroileítis) muestran un tejido de granulación subcondral, formación parcheada de cartílago nuevo y osteítis, con anquilosis ósea si el proceso está evolucionado. La sinovitis suele ser leve o moderada. Se produce infiltración de la membrana sinovial por linfocitos y células plasmáticas, de forma similar, aunque generalmente más leve a lo que ocurre en la AR.

Cuadro clínico

La *forma de presentación* de la EA más frecuente es la de un varón joven con dolor dorsolumbar o glúteo crónico de ritmo inflamatorio. El dolor vertebral aparece con el reposo prolongado y obliga al paciente a realizar continuos cambios de postura. Es típico que el fin de semana los pacientes no puedan permanecer en la cama hasta la hora que deseen porque les despierta el dolor. También es característica la rigidez matinal en la región vertebral, que disminuye con la movilización. El ejercicio físico alivia la lumbalgia. En general, cursa de forma crónica con exacerbaciones y a veces con períodos de remisión completa. La exploración física inicialmente suele ser normal o mostrar una limitación leve de la movilidad, mientras que en las fases evolucionadas la movilidad está disminuida.

Otra forma clínica de presentación es el síndrome sacroilíaco, que consiste en dolor de características inflamatorias en la región glútea superointerna a veces irradiado hasta la rodilla por la cara posterior del muslo. Con frecuencia es bilateral o puede fluctuar de un lado a otro. A veces empeora al estornudar o se acompaña de cojera, por lo que puede confundir con una ciática por hernia discal. La exploración de las sacroilíacas es positiva en esta fase inicial de la enfermedad; en las fases más evolucionadas se produce anquilosis y la exploración no desencadena dolor.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con EA padecen artritis periférica, sobre todo de miembros inferiores y en los primeros años de la enfermedad, pudiendo preceder a las manifestaciones vertebrales. Las articulaciones más afectadas son las caderas y los hombros (articulaciones rizomiélicas) y también las rodillas, tobillos, tarso y

metatarsofalángicas. La artritis suele ser oligoarticular asimétrica. Es rara la afectación de las pequeñas articulaciones de las manos.

La entesitis es más frecuente en el tendón de aquiles y la fascia plantar, produciendo talalgia inflamatoria.

Otra manifestación de la EA es el dolor torácico por afectación de las articulaciones condroesternales, manubrioesternales o esternoclaviculares, que aumenta al estornudar o toser y puede confundir con otras causas de dolor precordial.

En la *enfermedad evolucionada* se produce limitación de la movilidad de la columna en todos los planos. La musculatura paravertebral se atrofia y la lordosis lumbar desaparece. Lo habitual es la progresión ascendente del dolor y la inflamación, desde sacroilíacas a la columna cervical. A la larga, los pacientes padecen menos dolor y más limitación, con cifosis de toda la columna y actitud característica: los pacientes andan en bloque, con imposibilidad de girar sobre sí mismos. El paciente no puede efectuar una flexión completa de la columna con las piernas en extensión sin doblar las rodillas, por lo que la distancia dedo-suelo aumenta. El signo de la flecha se produce cuando el paciente es incapaz de acercar el occipucio a una pared estando de pie con los talones pegados a la pared. Su medición permite apreciar la severidad y la progresión de la EA. La limitación de las articulaciones costovertebrales conduce a restricción de la movilidad torácica, que se objetiva mediante la medición de la expansión torácica, conduciendo a respiración “abdominal”; en la EA establecida la expansión torácica es menor de 3 cm. En las articulaciones periféricas puede apreciarse limitación en fases evolucionadas, sobre todo en las caderas.

En la Tabla 14.2 se presenta un resumen de las maniobras de exploración física más habituales que han de realizarse en el paciente con EA.

Tabla 14.2 Exploración física en la EA

Exploración de las articulaciones sacroiliacas:

Maniobras de compresión indirecta: maniobras dirigidas a aplicar tensión a las articulaciones sacroiliacas. Se ha de provocar dolor en la zona glútea.

Decúbito supino:

- Se ejerce presión directa forzando en dirección lateral sobre las espinas ilíacas anterosuperiores .
- Flexión de caderas, abducción y rotación externa (signo de FABERE): se origina dolor en la articulación ipsilateral.

Decúbito lateral:

- Con el paciente acostado en una camilla o superficie dura, se ejerce presión sobre la pala ilíaca, provocando dolor en el lado opuesto más cercano a la camilla.

Decúbito prono:

- Manteniendo firme el sacro con una mano, con la otra mano se realiza una extensión forzada de cada uno de los miembros inferiores, provocándose dolor en el lado ipsilateral.

Maniobras de compresión directa: se aplica una presión directa con un dedo sobre cada una de las articulaciones sacroiliacas.

Espondilometría:

Columna cervical:

- Flexión anterior, extensión, flexiones laterales y rotaciones, activa y pasivamente.
- Distancia mento-esternal: se mide dicha distancia tras la flexión anterior máxima que el paciente sea capaz de realizar
- Distancia occipucio-pared: con el paciente en bipedestación, apoyando los talones y la espalda contra una pared, se mide dicha distancia tras la extensión máxima de la columna cervical que el paciente sea capaz de realizar

Columna dorsal:

- Rotaciones derecha e izquierda, activa y pasivamente.
- Expansión torácica: con la cinta métrica alrededor del 4º espacio intercostal, se pide al paciente que realice la máxima incursión respiratoria posible. La diferencia entre la expiración y la inspiración máxima debe ser superior a 5 cm.

Columna lumbar:

- Flexión anterior, extensión y flexiones laterales, de forma activa.
- Maniobra de Wright –Schöber: con el paciente en bipedestación, se dibuja un línea a nivel de las crestas ilíacas y dos nuevas marcas 10 cm por encima y 5 cm por debajo de la misma. Se pide al paciente que realice la máxima flexión anterior posible, sin doblar las rodillas. La separación entre las dos líneas superior e inferior debería ser de al menos 20 cm en el adulto. Por debajo de esta cifra es patológica.
- Distancia dedo-suelo: en la maniobra anterior, con los miembros superiores totalmente extendidos, se mide la distancia entre el 3º dedo y el suelo.

Exploración articular periférica

Exploración de la entesitis: se ejerce presión con un dedo sobre cada una de las entesis que se afectan con más frecuencia en la EA.

Manifestaciones extraarticulares:

Entre el 20 y el 40% de los pacientes desarrollan crisis de uveítis anterior aguda, benigna y no granulomatosa, habitualmente unilateral que cede en días o semanas y no suele dejar secuelas.

La aortitis o inflamación de la raíz de la aorta es rara y aparece en pacientes con EA evolucionada. Puede ocasionar insuficiencia aórtica. En algunos pacientes se han descrito trastornos de la conducción cardiaca.

La afectación pulmonar es restrictiva por lesión de las articulaciones costovertebrales en la EA evolucionada. Es rara la fibrosis pulmonar apical, que se confunde con la tuberculosis.

En gran parte de los casos de EA existe inflamación intestinal subclínica de significado incierto.

Otras manifestaciones extraarticulares son la subluxación atloaxoidea (rara), la osteoporosis, la nefropatía IgA (rara) y la amiloidosis secundaria (6%).

Una complicación de los pacientes con EA es la posibilidad de fracturas vertebrales ante traumatismos de baja intensidad, en relación no sólo con el grado de densidad mineral ósea sino con la mayor fragilidad derivada de la falta de flexibilidad de la columna, que la hace más susceptible a los traumatismos. La posibilidad de daño secundario en la médula espinal se incrementa en 10 veces comparada con la población normal.

Pruebas de laboratorio

La analítica es inespecífica y no ayuda al diagnóstico. En las fases de actividad de la enfermedad se puede encontrar una elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y en ocasiones anemia leve y trombocitosis, que no se correlacionan estrictamente con la actividad de la EA. El factor reumatoide es negativo. Es frecuente la elevación ligera de IgA. La determinación del HLA B27 no es necesaria con fines diagnósticos; sí puede ser conveniente como guía para el estudio familiar posibles casos de EA.

Estudios de imagen

La alteración precoz de la EA e imprescindible para el diagnóstico es la *sacroileítis*, habitualmente bilateral. Existen cuatro grados: I normal, II inicial, III fusión parcial y IV anquilosis. La sacroileítis grado II se caracteriza por esclerosis y pseudoensanchamiento de la interlínea. En la pelvis podemos observar sinfisitis del pubis y aspecto de “barbas” de las ramas isquiáticas, que corresponde a entesitis en fase osificada. La gammagrafía ósea, la tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética (RMN) pueden ser útiles si la radiografía simple es dudosa, sobre todo en las fases iniciales. Los hallazgos en la RMN son los más sensibles y específicos de sacroileítis, preferiblemente con la técnica STIR, y consisten en un aumento de la señal en el hueso y en la médula ósea, por edema y osteítis. La gammagrafía ósea tiene la ventaja de localizar fielmente las zonas de inflamación, pero adolece de poca especificidad.

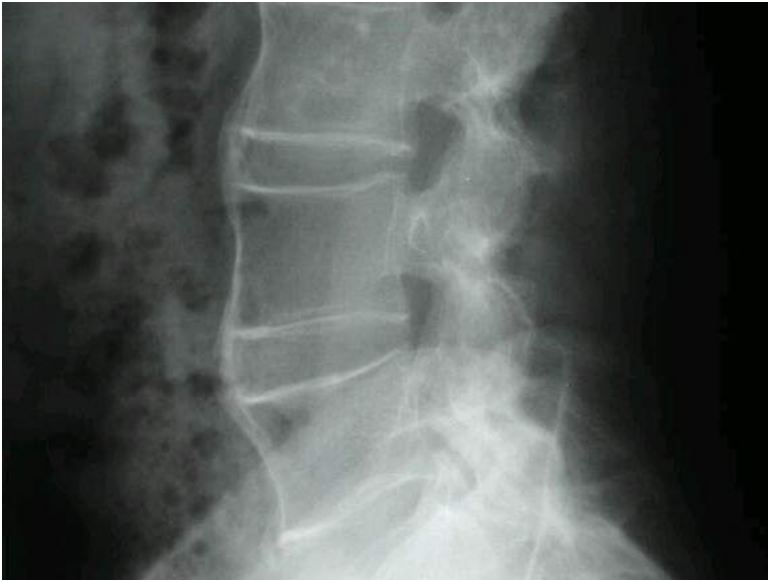
En la columna vertebral se produce inicialmente rectificación de la lordosis y cuadratura vertebral anterior de la unión dorsolumbar. La cuadratura se produce por entesitis de la inserción del anillo fibroso. Cuando la EA avanza, aparecen puentes óseos entre las vértebras, conocidos como sindesmofitos. Los sindesmofitos son los responsables del aspecto de la columna en “caña de bambú”, mientras que la osificación de las articulaciones interapofisarias y de las apófisis espinosas dan un aspecto de “tres raíles”. Las mismas características son aplicables en la columna cervical, aunque es más frecuente la fusión de interapofisarias. Mientras la afectación de sacroilíacas es constante, las anomalías de la columna aparecen dependiendo de la gravedad y tiempo de evolución de la enfermedad.

En las articulaciones periféricas observamos estrechamiento del espacio articular en la cadera (cuando está afectada). En otras articulaciones, los hallazgos que diferencian a la EA de la artritis reumatoide son: escasa osteopenia, lesiones asimétricas, presencia de entesopatía (espolones o periostitis) y mayor tendencia a la anquilosis.

La ecografía puede ser útil para diagnosticar y valorar la intensidad de la inflamación en entesis, en especial en la inserción aquilea y de la fascia plantar en calcáneo y del tendón infrarrotuliano en la tuberosidad tibial.



SACROILEITIS BILATERAL GRADO II



SINDESMOFITOS LUMBARES, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Diagnóstico

Es clínico y radiológico: dolor sacroilíaco o vertebral de características inflamatorias y sacroileítis bilateral. Las características de la lumbalgia debida a EA son: edad de inicio antes de los 40 años, comienzo insidioso, duración mayor de 3 meses, rigidez matutina y mejoría con el ejercicio. En la Tabla 14.3 se exponen los criterios modificados de Nueva York de 1984 para el diagnóstico de la EA, observándose que la presencia de sacroileítis es fundamental.

Tabla 14.3 Criterios modificados de Nueva York para el diagnóstico de EA (1984).

Criterios clínicos

- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.
- Dolor lumbar de al menos 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no con el reposo.
- Limitación de la expansión torácica.

Criterios radiológicos

- Sacroileítis bilateral grado II o superior.
- Sacroileítis unilateral grado III o IV.

Espondilitis anquilosante definida: un criterio radiológico y al menos un criterio clínico.

Diagnóstico diferencial

La lumbalgia mecánica es muy frecuente en la población general y, por tanto, es la principal causa de confusión con la EA. La radiología simple a menudo orienta al diagnóstico, aunque debemos recordar que otras espondiloartropatías y las infecciones pueden producir sacroileítis, generalmente unilateral o asimétrica.

La osteítis condensante del ilíaco consiste en la esclerosis del lado ilíaco inferior de la articulación sin afectación de la aleta sacra ni erosiones lo que la distingue de la sacroileítis.

Otra entidad que puede confundir es la hiperostosis esquelética difusa idiopática (enfermedad de Forestier-Rotés Querol), debido a los puentes óseos que recuerdan a los sindesmofitos, aunque en esta enfermedad no se afectan las articulaciones sacroilíacas.

Se debe descartar la presencia de cualquiera de las otras entidades del grupo de las EaS, lo cual puede ser difícil en las primeras fases de la enfermedad, si bien en fases más avanzadas no suele haber dudas.

En los casos de inicio como artritis periférica (especialmente en mujeres) hay que establecer el diagnóstico diferencial con la AR, artritis microcristalinas o las artritis sépticas.

Tratamiento

El tratamiento de la EA persigue suprimir la inflamación y conservar la movilidad. Se debe aconsejar a los pacientes practicar deporte de forma regular y abandonar, en su caso, el hábito de fumar. La inmovilidad está prohibida en la EA, por lo que todos los pacientes deben seguir una tabla de ejercicios domiciliarios para luchar contra las deformidades, insistiendo especialmente en ejercicios de flexibilidad y que favorezcan la extensión de la columna. El deporte ideal para el paciente espondilítico es la natación.

La mayoría de los pacientes han de recibir antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para eliminar la inflamación de entesis y de articulaciones axiales y periféricas. Estos fármacos son eficaces en el 80% de los pacientes aunque no se ha demostrado que modifiquen el curso natural de la EA. No obstante hay dos estudios en los que se observa que el uso continuado de AINE enlentece el deterioro radiológico a lo largo de los años. Han de emplearse a dosis óptimas, cuidando las normas sobre gastroprotección habituales para evitar la gastropatía por AINEs.

En los pacientes que no responden a los antiinflamatorios y que presenten artritis periférica se puede utilizar la sulfasalazina. En varios estudios se ha demostrado que provoca mejoría de la artropatía periférica. En algunos pacientes

se ha ensayado el metotrexato para control de la artritis periférica. La afectación axial no responde a ninguno de estos fármacos.

Los glucocorticoides sistémicos no están indicados en la EA. Los bolos intravenosos de Metil-Prednisolona pueden ser útiles en casos de enfermedad muy activa pero habitualmente la mejoría es corta y la eficacia a largo plazo es escasa. Se pueden emplear glucocorticoides depot en infiltración local en articulaciones periféricas, en entesitis o en infiltración guiada por TAC de las articulaciones sacroiliacas, cuando el dolor por sacroileítis no responde al tratamiento convencional.

Se ha empleado pamidronato a dosis igual o superior a 60 mg en infusiones intravenosas repetidas en algunos estudios en pacientes con EA con cierta eficacia.

En los últimos años, las terapias biológicas, con fármacos específicos anti-TNF como Infliximab, Etanercept y Adalimumab, han supuesto una verdadera revolución en la terapia de la EA, consiguiéndose mejorías de más del 50% de los parámetros clínicos y analíticos de actividad, de forma mantenida, en pacientes refractarios a tratamientos previos. La respuesta suele ser precoz, manifestando los pacientes gran mejoría ya desde los primeros días del tratamiento. Infliximab se administra en perfusión intravenosa a dosis de 5 mg/kg de peso, inicialmente, al cabo de 2 semanas, 4 semanas y posteriormente cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento. Etanercept se administra en inyección por vía subcutánea dos veces en semana a dosis de 25 mg/dosis, mientras que Adalimumab se administra por vía subcutánea 40 mg cada 2 semanas. Con las terapias biológicas puede ser posible enlentecer de forma importante la progresión del daño estructural (radiológico) en la EA, de manera que hoy día son el tratamiento más eficaz para controlar estas enfermedades, suponiendo un cambio radical para la calidad de vida de muchos enfermos. En definitiva, la mejoría clínica espectacular no va acompañada de una detención de las lesiones por imagen en la misma medida. Se especula que existen otros factores relacionados con la formación de sindesmofitos que escapan al bloqueo del TNF.

La cirugía está indicada en la afectación grave de articulaciones periféricas, en especial de la cadera.

Monitorización de la actividad de la enfermedad

Se puede monitorizar la evolución de la EA recogiendo una serie de escalas o cuestionarios realizados por el paciente y el médico examinador. La intensidad del dolor y el estado global de la enfermedad se valoran según escalas analógicas visuales; la rigidez matutina se cuantifica en minutos y la limitación de la movilidad se cuantifica realizando mediciones de la movilidad vertebral y torácica (espondilometría). Se han desarrollado cuestionarios específicos para la valoración de

la función física (BASFI) y para medir la actividad de la enfermedad (BASDAI), que muestran la suficiente sensibilidad al cambio para ser empleados como parte de la valoración de la respuesta terapéutica, constituyendo todos ellos parte de los criterios de respuesta del grupo ASAS, los más empleados en la actualidad.

Pronóstico

La EA tiene un curso crónico relativamente benigno, con fases de exacerbación y de remisión. Sólo un 20-30% de los pacientes evolucionan hacia anquilosis vertebral. Son de peor pronóstico el comienzo juvenil, el sexo masculino y la afectación de articulaciones periféricas, especialmente de la cadera. No se ha demostrado que la tasa de mortalidad global esté aumentada en la EA con respecto a la población normal. Las complicaciones cardiovasculares y la amiloidosis suelen ser las causas de muerte relacionadas con la enfermedad más frecuentes. La ateromatosis está aumentada con respecto a la población general.

ARTRITIS REACTIVAS. SÍNDROME DE REITER

Concepto

Con el término artritis reactiva se denomina la sinovitis que aparece tras una infección intestinal o génito-urinaria en las seis semanas previas, por gérmenes como *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*, que suele ser asimétrica, oligoarticular y de predominio en miembros inferiores. Se asocia en grado variable a la presencia de HLA-B27 y puede seguir un curso agudo o crónico.

El concepto de síndrome de Reiter (SR) ha sufrido varias modificaciones a lo largo de las últimas décadas. El término de SR debería reservarse únicamente para los pacientes con artritis reactiva que presenten la tríada clásica de conjuntivitis, uretritis y artritis descrita por Hans Reiter en un paciente en 1916. El término de síndrome de Reiter incompleto, acuñado para pacientes en los que se sospechaba un SR pero no cumplían los criterios debería desecharse, pues dichos pacientes se encuadran hoy en día dentro del concepto de espondiloartropatía indiferenciada. La artritis del SR aparece también después de una infección génito-urinaria o intestinal, suele ser asimétrica y afectar predominantemente a miembros inferiores como en cualquiera de las artritis reactivas.

Epidemiología

La artritis reactiva puede desarrollarse tras dos tipos de infecciones, la disintérica y la venérea. La frecuencia de presentación es variable entre el 1 al 4% de los casos de uretritis no gonocócicas, shigelosis, salmonelosis e infecciones por *Yersinia*. Predomina en varones jóvenes (20 a 40 años) de raza blanca, excepto la presentación post-disintérica en la que existe igual proporción de hombres y mujeres y el 40-80% de los casos son portadores del gen HLA-B27. Una persona B27 positiva tendría un riesgo de 50 veces más que una persona sin dicho antígeno de desarrollar una artritis reactiva en presencia de una infección desencadenante.

La incidencia anual es de 30 a 40 casos por cada 100.000 habitantes, con distribución universal, si bien parece más frecuente en países del norte de Europa. Se ha descrito un aumento de la frecuencia de artritis en los enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. De todas las artritis que padecen estos pacientes, la artritis reactiva es la más frecuente. No obstante, parece haber una disminución de la incidencia de artritis reactiva en los países desarrollados.

Etiopatogenia

Los gérmenes implicados en el desarrollo de la artritis reactiva y síndrome de Reiter se muestran en la Tabla 14.4. Sin embargo, los mecanismos íntimos por los que una infección previa puede llegar a producir una artropatía crónica o recidivante con líquido sinovial estéril no son totalmente conocidos.

Tabla 14.4. Artritis reactivas: gérmenes implicados.

Posdisentérica

Yersinia:

enterocolítica

pseudotuberculosis

Salmonella:

enteritidis

typhimurium

Shigella:

flexneri

disenteriae

Campylobacter jejuni

Posvenérea

Chlamydia trachomatis

Ureaplasma urealiticum

La identificación del germen se puede realizar por métodos indirectos (serología, coprocultivo, cultivo de exudado uretral) o por detección de antígenos microbianos en el líquido o en la membrana sinovial. En muchos pacientes, mediante técnicas de amplificación de DNA o RNA se pueden detectar macromoléculas bacterianas, pero estos hallazgos se observan también en proporciones no desdeñables en pacientes con artritis reumatoide y otras artropatías, por lo que estos hallazgos no deberían ser considerados como de certeza diagnóstica.

La interrelación entre el HLA-B27 y la infección ya se ha comentado al hablar de la patogenia de las espondiloartropatías como grupo. Las bacterias se caracterizan por ser invasivas localmente en las mucosas expuestas y por ser microbios intracelulares. El gen podría favorecer la supervivencia del microorganismo en las células. No hay que olvidar, no obstante, que la artritis reactiva o el SR pueden aparecer en individuos HLA-B27 negativos. Puede ser que en estos individuos la artritis se genere de forma similar a la artritis experimental inducida por antígenos, comportándose

clínicamente de forma algo distinta que en los individuos HLA-B27 positivos, en los que el B27 les conferiría ciertos rasgos más típicos de las espondiloartropatías como cierta tendencia a la cronicidad, a evolucionar a EA y a cumplir con mayor frecuencia criterios de síndrome de Reiter.

Anatomía patológica

La biopsia sinovial muestra cambios inflamatorios inespecíficos. Como se ha comentado, se han detectado antígenos microbianos y de partículas intra y extracelulares sugestivas de *Chlamydia*, tanto mediante microscopio óptico como electrónico en la membrana y en el líquido sinovial.

Cuadro clínico

Las infecciones venéreas pueden ser subclínicas especialmente en mujeres, pero por lo general, el paciente recuerda la existencia de síntomas locales en mucosa genitourinaria (uretritis) o bien un episodio de gastroenteritis una a tres semanas antes del inicio de los síntomas.

Los *síntomas sistémicos* varían en intensidad y frecuencia, pero suele existir malestar general, cansancio y fiebre.

Las *manifestaciones musculoesqueléticas*, en especial la artritis, suelen dominar el cuadro clínico. Aunque puede haber únicamente artralgias, lo habitual es que se manifieste como una artritis de instauración aguda o subaguda, patrón oligoarticular y distribución asimétrica, con predominio en miembros inferiores, sobre todo en tarsos, MTFs, tobillos y rodillas, si bien pueden afectarse las articulaciones de miembros superiores, incluyendo las pequeñas articulaciones en forma de dactilitis. Suele ser autolimitada o recidivante, si bien en casos de cronicidad la afectación sobre todo de pies puede ser grave y deformante. Al cabo de 6 meses de artritis mantenida se puede considerar que estamos en presencia de una artritis reactiva crónica. Las sacroiliacas y articulaciones de la columna se afectan con mayor frecuencia en pacientes HLA-B27 positivos, pudiendo desarrollar un porcentaje pequeño de pacientes un cuadro típico e indistinguible de la EA. Puede haber dolor lumbar de características inflamatorias hasta en el 60% de los casos, sacroileítis en el 25-35% y EA sólo en el 15% de los casos. Es muy frecuente la afectación de entesis, especialmente aquilea y calcánea y la formación con el tiempo de dedos en salchicha. También se pueden afectar en grado variable los tendones, en forma de tendinitis o tendovaginitis aguda o crónica, muchas veces más incapacitante que la propia artritis.

Las **manifestaciones mucocutáneas** más típicas son la queratodermia blenorragica y la balanitis circinada. La queratodermia blenorragica o pustulosis palmoplantar aparece en un 20% de los pacientes durante las fases iniciales y hasta en la mitad de los casos en el SR crónico, en forma de vesículas que posteriormente evolucionan a pústulas hiperqueratóticas confluentes de localización en palma de manos y planta de los pies. Clínica e histológicamente son difíciles de diferenciar de la psoriasis palmoplantar. Suelen curar sin dejar cicatriz. La balanitis circinada, presente hasta en el 25% de los casos, puede ser considerado el equivalente en el glande a la queratodermia; se presenta como lesiones erosivas muy superficiales de forma geográfica y borde eritematoso festoneante alrededor del glande, por lo habitual indoloras. En la boca pueden aparecer hasta en un 15% de los casos lesiones ulceradas, en muchos casos indoloras que afectan al paladar duro, lengua o mucosa labial y que suelen remitir espontáneamente en una a dos semanas. Las uñas pueden afectarse de forma similar a las lesiones de psoriasis, excepto por la ausencia de punteado ungueal.

Las **manifestaciones urogenitales**, uretritis o cervicitis suelen ser recordadas en la anamnesis como síntomas de polaquiuria, disuria con o sin descarga uretral, en las semanas previas al inicio del cuadro articular, si bien en mujeres puede ser menos sintomática. La uretritis estéril puede ser una manifestación clínica recidivante en un SR ya establecido, incluso en los de origen entérico. En varones es muy frecuente la existencia de síntomas de prostatitis recidivante, en la que no se demuestra una etiología infecciosa. Puede existir igualmente epididimitis, orquitis, vaginitis y cistitis hemorrágicas.

La **manifestación ocular** más típica es la presencia de conjuntivitis estéril uni o bilateral, a veces tan tenue que incluso el paciente no se ha dado cuenta de padecerla. Tiene tendencia a recurrir. Manifestaciones más serias incluyen la uveítis anterior aguda, la queratitis o la episcleritis. En estos casos, el dolor ocular, la fotofobia intensa y la borrosidad de visión deben alertar de su presencia. La uveítis suele ser autolimitada pero recidivante.

Otras manifestaciones, más raras son la afectación cardiovascular en forma de aortitis (insuficiencia aórtica), pericarditis o bloqueo cardiaco, la afectación neurológica en forma de meningoencefalitis o de neuropatías periféricas o craneales y complicaciones de SR crónicos como la amiloidosis.



QUERATODERMIA BLENORRAGICA, SDR DE REITER



BALANITIS CIRCINADA, SDR DE REITER



DACTILITIS: (segundo dedo) ARTRITIS PSORIASICA O SDR DE REITER

Pruebas de laboratorio

No existen pruebas de laboratorio específicas de las artritis reactivas y SR. Es habitual la anemia leve normocítica y normocrómica, leucocitosis y trombocitosis. Los reactantes de fase aguda, VSG y PCR, están elevados, en muchas ocasiones de forma importante. El FR es característicamente, negativo. El líquido sinovial es de características inflamatorias inespecíficas, con cultivos estériles, si bien, como se ha comentado, pueden detectarse material de componentes bacterianos con técnicas habitualmente no empleadas en la clínica rutinaria y cuyo valor diagnóstico es escaso. Las técnicas más utilizadas para la búsqueda del germen causal son los estudios serológicos y la investigación de gérmenes artríticos en mucosa genital, rectal y orofaríngea. El exudado uretral siguiendo una técnica adecuada para la investigación de Chlamydia es obligatorio en presencia de síntomas genitourinarios; la toma de muestras en mujeres ha de ser en el cérvix uterino; se deben realizar coprocultivos en busca de enteropatógenos. Una segunda muestra sanguínea para serología debe repetirse en el intervalo de 2 a 3 semanas para demostrar la seroconversión o las fluctuaciones en los títulos de anticuerpos.

Estudios de imagen

Las manifestaciones radiológicas de la artritis reactiva y SR en las articulaciones periféricas recuerdan a las de la EA, incluyendo aumento de partes blandas, ausencia de osteopenia, que la distingue de la AR, tendencia a la anquilosis en las formas crónicas de la enfermedad y presencia de periostitis, en especial en miembros inferiores. Es frecuente la aparición de espolones calcáneos en la inserción de la fascia plantar de aspecto inflamatorio. Si existe sacroileítis, ésta suele ser unilateral o en caso de estar afectadas las dos sacroiliacas, es asimétrica. Los sindesmofitos son masivos, asimétricos, laterales y parecen surgir del propio cuerpo vertebral, afectando en general a zonas no contiguas de la columna vertebral. En otras ocasiones, la afectación vertebral es indistinguible de la de la EA.

Diagnóstico diferencial

En la práctica habitual, lo más urgente ante la presencia de una artritis en el seno de manifestaciones sistémicas como fiebre y malestar general, es descartar la presencia de una verdadera artritis séptica. Incluso en presencia de manifestaciones típicas como conjuntivitis o uretritis previa, es obligatorio cultivar muestras de líquido sinovial en busca de gérmenes. En la artritis reactiva, por definición, el cultivo del líquido sinovial será estéril.

La artritis asociada a la enfermedad gonocócica diseminada es otra de las entidades a diferenciar en una persona sexualmente activa. Habitualmente, se manifiesta como artritis y tendosinovitis, con fiebre más alta que en el SR, las lesiones cutáneas son vesículopustulosas más aisladas que en el SR, tienden a afectarse también las articulaciones de miembros superiores y no suele existir dolor lumbar inflamatorio ni las manifestaciones mucocutáneas típicas del SR. Por otra parte, la respuesta a antibioterapia es espectacular.

En ocasiones la artritis psoriásica puede debutar, incluso antes de presentar manifestaciones cutáneas, como una artritis que se asemeja a la del SR. Las artritis asociadas de enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis u oligoartritis seronegativa aislada o en el contexto de una espondiloartropatía indiferenciada o de inicio, la artritis reumatoide en su debut mono u oligoarticular, la gota y la pseudogota también entrarían en el diagnóstico diferencial.

Pronóstico

Se han descrito cuatro posibles cursos clínicos de la enfermedad:

Curso autolimitado (35%) como artritis aguda de menos de 6 meses de duración sin recidiva.

Curso intermitente (35%) con recidivas periódicas tanto de la artritis como de la entesitis o de manifestaciones extraarticulares.

Curso crónico fluctuante (25%) con exacerbaciones y remisiones parciales de forma prolongada.

Curso crónico, progresivo y severo (5%) con destrucción articular y evolución a espondilitis anquilosante.

Parecen existir varios factores de evolución a la cronicidad y por tanto de mal pronóstico como es la presencia de HLA-B27, el tipo de infección previa (post-venéreo de peor pronóstico que post-disentérico) y en menor grado el sexo masculino y la presencia de manifestaciones extraarticulares.

Tratamiento

El concepto de que la terapia antibiótica era importante para las infecciones genitourinarias, pero no tenía influencia en el desarrollo o curso de las SR, está en revisión. Algunos estudios han demostrado una efectividad aceptable de las tetraciclinas en el SR. Probablemente los antibióticos no son necesarios en caso de infección intestinal autolimitada por *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*; en caso contrario o en presencia de antecedente de infección uretral por *Chlamydia* podría ser útil una tanda de antibióticos durante 7 a 10 días, si bien se duda que esto altere el curso evolutivo de la enfermedad. Hay estudios que indican un mejor pronóstico en algunos casos tras terapias antibióticas prolongadas hasta tres meses.

Los AINE por vía sistémica con la ayuda o no de infiltraciones locales en articulaciones o en entesis continúan siendo la base del tratamiento de la artritis reactiva y SR. Los AINE se deben emplear a dosis plenas a fin de controlar al máximo la inflamación y el dolor. En presencia de una afectación articular severa, no controlada con AINE, se duda si el empleo de corticoides por vía sistémica es efectivo. Éstos sí se usan de forma tópica o sistémica para el tratamiento de la uveítis, que es aconsejable que sea guiado por un oftalmólogo. En pacientes con enfermedad articular periférica activa se suele utilizar la sulfasalacina si bien los estudios realizados son contradictorios, como ocurre con el uso del metotrexato. Suele intentarse una tanda de tratamiento a dosis de 2 a 3 gramos diarios y reevaluar los resultados en 4 a 6 meses, suspendiendo el tratamiento si no es eficaz. No hay suficientes estudios para recomendar en la actualidad el uso de las terapias biológicas.

ARTRITIS PSORIÁSICA

Concepto

Es la artropatía inflamatoria que aparece en pacientes con psoriasis.

Epidemiología

La prevalencia de artritis psoriásica es menor que la de AR, alrededor del 0,1% de la población y en el 4 al 6% de los pacientes con psoriasis cutáneo. La incidencia anual es de 6 casos por cada 100.000 habitantes. No hay diferencias entre ambos sexos o en todo caso un ligero predominio en varones. La artritis psoriásica comienza más frecuentemente entre los 30 y 40 años.

Etiopatogenia

En la afectación de la piel intervienen factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos se basan en la asociación de la psoriasis cutánea a los HLA-B13, B17, Cw6 y DR7. Los factores ambientales podrían ser ciertas infecciones y las emociones. En cuanto a la artritis, se desconoce la patogenia y el por qué muchos pacientes con psoriasis nunca padecen artritis. Existe una asociación del HLA B27 con sacroileítis y una asociación menos evidente del HLA B17/Cw6 con la oligoartritis, del DR4 con la poliartritis periférica simétrica y del DR7 con la APs en general.

Anatomía patológica

Es similar a la de la artritis reumatoide.

Cuadro clínico

Cualquier variedad de psoriasis cutáneo puede acompañar a la artritis, tanto formas leves como formas graves. No es infrecuente que las lesiones dérmicas se diagnostiquen cuando se busca la causa de la artritis (pequeñas lesiones retroauriculares, en el cuero cabelludo o en el pliegue interglúteo). Por tanto, las variedades de psoriasis de los pacientes con artritis son las mismas que en los casos sin afectación articular. Pueden encontrarse pacientes con lesiones exclusivamente ungueales, entre las que destacan el punteado ungueal y la onicolisis, e incluso artritis sugestiva de psoriásica sin lesiones cutáneas y presencia de familiares en primer grado con psoriasis.

La psoriasis precede a la artritis en el 60% de los pacientes, mientras que en el 25% la artritis debuta antes. Las lesiones ungueales son más frecuentes en la psoriasis con artritis (80% versus 30%).

Existen cinco formas de artritis psoriásica:

oligoarticular asimétrica (35-70%), afectación de interfalángicas distales (IFDs) (5%), poliarticular (15-48%), mutilante (5%) y espondilítica (7-10%).

Existen casos en los que se superponen diferentes formas clínicas, como artritis periférica y espondilitis; la forma espondilítica pura es excepcional.

La forma de presentación es a menudo asimétrica, con cierto predominio por los miembros superiores a diferencia de otras espondiloartropatías.

Es frecuente la entesitis y la tenosinovitis flexora en los dedos de las manos, que cuando se acompaña de sinovitis de la interfalángica proximal produce la imagen “en salchicha” (dactilitis), pudiendo aparecer también en los dedos de los pies. La dactilitis aparece en el 40% de los casos, especialmente en el grupo oligoarticular.

- La forma oligoarticular afecta de forma asimétrica a 4 o menos articulaciones grandes o pequeñas, incluyendo las interfalángicas distales y las pequeñas articulaciones de manos y pies.
- La forma de afectación de IFDs exclusivamente es clínicamente menos relevante
- La forma poliarticular es parecida a la AR, aunque el factor reumatoide es generalmente negativo y casi siempre están afectadas las interfalángicas distales.
- La forma mutilante se caracteriza por osteolisis de las falanges (sobre todo de las distales), metacarpianos o metatarsianos de uno o varios dedos, conduciendo a deformidad en “catalejo” por acortamiento de los dedos. Es frecuente en este grupo la sacroileítis.
- La forma espondilítica se manifiesta como una EA típica o bien con un predominio de la afección cervical; la EA psoriásica es algo más frecuente en mujeres y el porcentaje de positividad del HLA-B27 es inferior al de la propia de la EA idiopática. Además, hay que tener en cuenta que en el 20-40% de pacientes con artritis psoriásica de cualquier tipo se observa una sacroileítis radiográfica, muchas veces asintomática y esta circunstancia plantea dudas al clasificar a estos enfermos.



ARTRITIS PSORIASICA EN IFD (distal)



ARTRITIS DE LA IF DISTAL 3ª Y ONICOPATIA PSORIASICAS

Pruebas de laboratorio

En las fases de actividad la VSG está elevada y puede acompañarse de anemia de trastorno crónico. No es infrecuente la hiperuricemia debido al recambio celular aumentado en psoriasis extensas. El factor reumatoide es negativo. El líquido sinovial es de características inflamatorias.

Estudios de imagen

La radiología de la artritis psoriásica presenta unas características peculiares, aunque no completamente específicas. Las alteraciones radiográficas suelen tener una localización asimétrica, tal como sucede clínicamente con la artritis. Encontramos tumefacción de partes blandas en los estadios iniciales, reducción del espacio articular y erosiones, con

escasa osteopenia, tal como ocurre en el SR. En las articulaciones IFDs las lesiones son muy típicas; se observan erosiones, reducción del espacio articular y proliferaciones óseas en la base de la falange distal, en forma de reborde, que simulan una artrosis evolucionada. En algunos casos se observa una resorción de los penachos de las falanges distales. También es notable la frecuente aparición de imágenes de proliferación perióstica, en especial en los carpos y en las articulaciones de los dedos de las manos. En las formas mutilantes tiene lugar la resorción progresiva de la epífisis de algún metacarpiano o metatarsiano y de la base de la falange correspondiente; también es posible observar la resorción o lisis de alguna articulación interfalángica proximal o distal, en tales casos, un extremo óseo se afila y el otro se excava y agranda (imagen de lápiz y copa) o ambos se afilan (imagen de lápiz y lápiz); en las formas mutilantes el dedo afecto está acortado (dedo en telescopaje).

Las alteraciones sacroilíacas se observan en el 20-40% de los pacientes con artritis psoriásica, no sólo en los afectos de la forma espondilítica. Las imágenes se caracterizan por la aparición de estrechamiento de la interlínea, esclerosis, erosiones de los márgenes articulares o fusión de la interlínea. La espondilitis psoriásica es radiológicamente similar a la EA idiopática; en algunos casos se observan grandes sindesmofitos de carácter hiperostósico, distintos de los de la EA. La RMN es más sensible que la radiología convencional para detectar cambios en las partes blandas, médula ósea y entesis.



ARTRITIS PSORIASICA, VARIEDAD MUTILANTE

Diagnóstico

El diagnóstico de artritis psoriásica suele ser fácil si coexisten lesiones cutáneas. Cuando se estudia a un paciente con artritis se deben buscar minuciosamente lesiones de psoriasis. El principal problema se plantea cuando la artritis debuta

antes que las lesiones dérmicas, en cuyo caso puede ser de ayuda la historia familiar. No debemos diagnosticar artritis psoriásica ante la sola presencia de artralgiás, artritis o artrosis en un paciente con psoriasis cutánea.

Los criterios empleados actualmente a nivel internacional son los criterios CASPAR

Table. The CASPAR classification criteria for PsA

To be classified as having PsA, a patient must have inflammatory articular disease (joint, spine, enthesal) with ≥ 3 of the following 5 points:

Criterion	Description
1. Evidence of psoriasis (one of a, b, c): (a) Current psoriasis ^a	Psoriatic skin or scalp disease currently present, as judged by a rheumatologist or a dermatologist
(b) Personal history of psoriasis	A history of psoriasis obtained from patient or family physician, dermatologist, rheumatologist, or other qualified health care professional
(c) Family history of psoriasis	A history of psoriasis in a first- or second-degree relative by patient report
2. Psoriatic nail dystrophy	Typical psoriatic nail dystrophy, including onycholysis, pitting, and hyperkeratosis observed on current physical examination
3. Negative test result for RF	By any method except latex but preferably by ELISA or nephelometry, according to the local laboratory reference range
4. Dactylitis (one of a, b): (a) Current	Swelling of an entire digit
(b) History	A history of dactylitis recorded by a rheumatologist
5. Radiological evidence of juxta-articular new bone formation	Ill-defined ossification near joint margins (excluding osteophyte formation) on plain x-ray films of hand or foot

CASPAR, CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis; PsA, psoriatic arthritis; RF, rheumatoid factor; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

^a Current psoriasis scores 2; all other items score 1.

Diagnóstico diferencial

Se plantea con la AR y otras espondiloartropatías. Puede coincidir la presencia de una AR seropositiva y nodular en pacientes con lesiones cutáneas de psoriasis. Por otra parte, en presencia de psoriasis cutánea, la poliartritis relativamente asimétrica y con afectación de IFDs, independientemente de que el factor reumatoide sea positivo, es más probable que sea una artritis psoriásica (el factor reumatoide sería un falso positivo). Como se ha comentado, el diagnóstico diferencial con el síndrome de Reiter es a veces difícil. El síndrome SAPHO, caracterizado por sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis aséptica debe diferenciarse también de la artritis psoriásica.

Tratamiento

El tratamiento de la artritis psoriásica es parecido al de la AR. Las medidas generales como aplicación de calor local, ejercicios, rehabilitación y utilización de férulas tienen aquí el mismo cometido. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos más empleados, consiguiendo controlar la sintomatología en muchos pacientes. También se pueden utilizar dosis bajas de glucocorticoides, aunque las lesiones cutáneas pueden empeorar en algunos casos. En las artritis periféricas, pero no en las axiales, son eficaces la sulfasalazina, el aurotiomalato y el metotrexato. Se administran a las mismas dosis que en la AR. Los antipalúdicos pueden exacerbar las lesiones cutáneas, aunque en algunos estudios se demostró su efecto beneficioso. El metotrexato tiene la ventaja de que también es eficaz en el tratamiento de la psoriasis cutánea. Se ha empleado también la leflunomida con resultados similares en eficacia al metotrexato. Todavía está por definir el papel de la ciclosporina A en la artritis psoriásica, sola ó asociada con metotrexato. Los retinoides, muy utilizados para las lesiones cutáneas, parecen eficaces en la artritis, aunque debido a sus efectos secundarios deben reservarse para las formas graves. Al igual que sucede en la EA y en la AR, en los últimos años han surgido las terapias biológicas, Infliximab, Etanercept y Adalimumab, empleadas en los casos de artritis psoriásica con escasa respuesta a los tratamientos comentados y que consiguen no sólo la mejoría de la artritis sino una mejoría y blanqueamiento espectacular de las lesiones cutáneas de la psoriasis. Hoy día suponen el tratamiento más eficaz para la artritis psoriásica.

Pronóstico

El curso evolutivo es complejo y no parece tan progresivo como el de la AR, siendo el pronóstico global mejor que ésta. Las formas con peor pronóstico son las poliarticulares y algunas mutilantes. Las lesiones radiológicas en la

espondilitis van progresando lentamente sin acompañarse de un empeoramiento de los síntomas. La morbilidad cardiovascular parece estar aumentada respecto a la población general.

ARTRITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII)

Concepto - Es la artropatía que puede acompañar, como manifestación extraintestinal, a las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Epidemiología

Aparece en el 9 al 53% de los pacientes con EII, especialmente en aquellos con otras manifestaciones extraintestinales como lesiones de eritema nodoso, pioderma gangrenoso, afectación ocular (uveítis) y estomatitis, así como en los pacientes con complicaciones intestinales como abscesos, enfermedad perianal o hemorragia. Parece ser más frecuente en los pacientes en que se afecta el intestino grueso con respecto a los que tienen afectación predominante del intestino delgado. No hay diferencias en la incidencia entre varones y mujeres.

Etiopatogenia

Existen algunas similitudes entre las alteraciones inmunes de las espondiloartropatías y de la enfermedad de Crohn, en especial entre los tipos de linfocitos T y macrófagos que se encuentran en ambas entidades. Por otra parte, hasta un 30% de los pacientes con espondiloartropatías tienen inflamación en la mucosa intestinal, si bien muchas de ellas silentes; en algunos casos más crónicos, dicha inflamación puede ser indistinguible de la encontrada en la enfermedad de Crohn. Suele haber una correlación temporal entre el brote de actividad inflamatoria intestinal y el brote de artritis aguda periférica, por lo que se cree que puede haber elementos antigénicos derivados de la inflamación intestinal que producen la sinovitis. El TNF, una citoquina pro-inflamatoria, puede jugar un papel similar en ambas entidades en el sentido de perpetuar la inflamación, lo que explicaría la respuesta de ambas entidades a terapias biológicas anti-TNF.

Anatomía patológica.- La biopsia de la membrana sinovial inflamada es inespecífica, con proliferación de células del revestimiento sinovial, infiltración de células mononucleares y aumento de la vascularidad.

Cuadro clínico

Se distinguen dos formas de artropatía relacionada con las EII:- 1-Afectación axial.- 2-Artritis periférica.

Afectación axial: la sacroileítis puede manifestarse como dolor en el área glútea de ritmo inflamatorio, suele ser unilateral y de curso crónico. Sin embargo, no es infrecuente que sea relativamente asintomática, constituyendo un hallazgo radiológico en el 4 al 18% de los pacientes. Es más, si se efectúa una gammagrafía ósea a pacientes con EII, puede detectarse captación anómala en las sacroiliacas hasta en el 50% de los casos. No siempre indica una posible afectación axial ascendente. La espondilitis tiene lugar en el 1 al 26% de los pacientes con EII, afectando más a varones y se presenta con síntomas indistinguibles de la EA. Los síntomas axiales no guardan relación temporal con los brotes de la enfermedad intestinal.

Afectación periférica: existen dos formas clínicas de presentación:

Tipo I: se da en un 5% de los casos. La artritis suele ser aguda y oligoarticular, es decir, se afectan un máximo de cuatro articulaciones y coinciden temporalmente los brotes de inflamación intestinal y articular. El dolor es agudo, la articulación suele estar inflamada y se observa eritema local y el brote se resuelve espontáneamente o con tratamiento en pocos días. Habitualmente no ocasiona lesiones estructurales ni deformidades. Suele afectar a articulaciones de miembros inferiores, sobre todo, rodillas y tobillos.

Tipo II: ocurre en el 3-4 % de los pacientes con EII. La artritis suele ser poliarticular, con afectación de pequeñas articulaciones de manos, en especial las MCFs, aunque cualquier articulación puede verse afectada. Puede seguir un curso migratorio en casi la mitad de los casos. El curso es más crónico si bien con fluctuaciones y remisiones parciales. A diferencia del tipo I, la artritis no cursa de forma paralela a la crisis de actividad intestinal.

Pruebas de laboratorio

No hay pruebas de laboratorio específicas. Los reactantes de fase aguda reflejan la actividad intestinal en la mayoría de los casos, al igual que la anemia ferropénica por pérdidas intestinales. El FR es negativo. Se puede encontrar positividad del HLA-B27 en el 50-75% de los casos con afectación axial.

Estudios de imagen

La radiología muestra sacroileítis y afectación vertebral indistinguible de los hallazgos encontrados en la EA. Las articulaciones periféricas muestran osteopenia y tumefacción de partes blandas sin erosiones ni destrucción articular. La gammagrafía ósea, el TAC de sacroiliacas y la RMN pueden ser útiles en el estudio de los pacientes con EII, si hay dudas sobre la existencia de sacroileítis.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser fácil ante la aparición de artritis en el contexto de una EII. Sin embargo, las formas de artritis periféricas del tipo I pueden aparecer antes de que las manifestaciones intestinales sean aparentes, lo cual complica el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

En caso de monoartritis aguda, sea febril o no, es obligatorio el análisis del líquido sinovial y el cultivo adecuado para descartar la presencia de una artritis séptica.

Otras muchas entidades pueden cursar con artritis y deposiciones diarreicas, incluyendo el síndrome de Reiter, las artritis reactivas a infección intestinal y las artritis asociadas a enfermedad celiaca, a by-pass gastrointestinal y a parasitosis intestinales. La enfermedad de Behçet puede ocasionar una artritis intermitente indistinguible de la de las EII junto a manifestaciones intestinales y aftas orales, si bien la presencia de aftas genitales apunta a dicha entidad. La enfermedad de Whipple es infrecuente pero también puede cursar con artritis y afectación intestinal y pérdida de peso. El eritema nodoso es una manifestación más de las EII pero a veces puede ser idiopático o asociado a otras entidades, que deben tenerse en consideración.

Es frecuente que los pacientes con EII reciban glucocorticoides por lo que existe un riesgo de que desarrollen necrosis avascular, en especial en caderas, rodillas y hombros, por lo que este cuadro debe descartarse ante la aparición de dolor e impotencia funcional en dichas localizaciones en un paciente con EII tratado con glucocorticoides.

Tratamiento

El tratamiento de la forma axial (sacroileítis y espondilitis) es similar al de la EA. Las medidas generales de fisioterapia y medidas higiénico-posturales son especialmente necesarias. Los AINE pueden controlar los síntomas de dolor y rigidez

en la mayoría de los pacientes. La presencia de enfermedad intestinal no contraindica su uso, siempre cumpliendo las normas habituales de gastroprotección.

El tratamiento de la forma periférica, sobre todo la del tipo I, va paralelo al control de la actividad intestinal, pues como se ha dicho, ambas coinciden temporalmente. Además de AINEs y de infiltraciones locales con glucocorticoides si así lo requieren en el brote agudo, para el control de la artritis crónica suele emplearse la sulfasalazina, que es útil para el control de la actividad intestinal y articular. En caso de falta de respuesta se puede usar la azatioprina.

Entre las terapias biológicas, está indicado Infliximab (no así Etanercept) para la enfermedad de Crohn severa. La evidencia científica de su empleo en el tratamiento de la artritis asociada es anecdótico, pero las bases etiopatogénicas comunes permite sospechar una buena respuesta al tratamiento anti-TNF si no hubiera respuesta a otras terapias.

Pronóstico

El pronóstico de la forma periférica es bueno, en general, ya que no suele haber daño estructural. En la forma espondilítica, la enfermedad tiene mejor pronóstico si se instauran precozmente las medidas generales y de control de la inflamación, antes de que aparezcan lesiones estructurales que limiten la movilidad de la columna vertebral.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL (EAJ)

Concepto: Es el paciente que padece de espondilitis anquilosante que se inicia antes de los 16 años, con ciertas peculiaridades que la distinguen de la EA del adulto.

Epidemiología

Representa el 20% de todos los casos de espondiloartropatías inflamatorias y aproximadamente el 13% del total de enfermedades reumáticas inflamatorias de los niños. En la mayoría de los casos, el diagnóstico al inicio es de espondiloartropatía indiferenciada o bien de síndrome de entesitis y artropatía (síndrome SEA) y a medida que pasan los años, aparece una sacroileítis bilateral y sintomatología axial que permite el diagnóstico de EAJ. Se asocia en un 70-80% de los casos al HLA-B27. Es mucho más frecuente en varones y comienza por lo general después de los 10 años.

Cuadro clínico

El comienzo suele ser gradual, con síntomas en articulaciones, partes blandas o entesis de miembros inferiores; por este motivo, es habitual que se les confunda con lesiones deportivas o pequeños traumatismos, incluso en presencia de una de las manifestaciones iniciales frecuentes como suele ser la de una artritis en rodilla, cadera o tobillo; lo que en la mayoría de los casos da la clave de que se trata de un cuadro de EAJ es que la artritis recidive sin un desencadenante traumático claro, que exista oligoartritis asimétrica en miembros inferiores, que exista inflamación recidivante en entesis (ocurre en el 50-75% de los casos), especialmente tendinitis aquilea o fascitis plantar o que el niño presente rigidez matutina. Con el tiempo, suele haber dolor en columna y en región glútea, que suele ser fluctuante y de características inflamatorias como sucede en las EA del adulto.

Pueden presentar a lo largo de la evolución, episodios recidivantes de uveítis anterior y manifestaciones intestinales inespecíficas.

Laboratorio

Es inespecífico, comprobándose elevación de reactantes de fase aguda sobre todo en presencia de artritis periférica. Es habitual la normalidad de estos parámetros en la EAJ. El FR es negativo.

Estudios de imagen

Inicialmente las radiografías son anodinas o existe tumefacción de partes blandas en entesis o en articulaciones. Pueden aparecer con el tiempo calcificaciones en entesis y erosiones en inserción de tendones especialmente en calcáneos. Es difícil el diagnóstico con certeza de sacroileítis en un niño, debido a la particularidades de unas articulaciones aún en formación. Con el paso de los años, se hacen más evidentes los cambios radiológicos de sacroileítis ya descritos en la EA del adulto.

Diagnóstico

Es evidente si existe dolor axial inflamatorio, afectación periférica oligoarticular asimétrica en miembros inferiores y presencia de entesopatía, en un niño con antecedentes familiares, HLAB27 y que además presente sacroileítis. Sin embargo, el cuadro clínico completo se va presentando de forma muy larvada en la mayoría de los casos, por lo que tiene que haber un alto índice de sospecha para diagnosticar correcta y precozmente a estos niños. Ayuda la presencia de familiares con espondiloartropatía, la presencia de entesitis o artritis recidivante y la ausencia de relación clara con traumatismos.

En fases más avanzadas, la exploración física puede poner de manifiesto, como en el adulto, la limitación de la movilidad axial y la anormalidad de las maniobras de exploración de sacroiliacas.

Diagnóstico diferencial

Como se ha comentado, las lesiones deportivas o traumáticas pueden ser motivo de confusión inicial y suele ser el primer diagnóstico que reciben en la mayoría de los casos: esguinces, torceduras, artritis postraumáticas, etc... Debe distinguirse de la sinovitis transitoria de caderas, un cuadro de dolor e impotencia funcional recidivante en caderas, en muchos casos tras episodios de infección de vías aéreas superiores. La enfermedad de Perthes y el deslizamiento epifisario de la cabeza femoral son enfermedades que han de tenerse en cuenta. La existencia de la enfermedad de Scheuermann, una osteocondrosis que afecta a platillos vertebrales produciendo irregularidad de los mismos y tendencia a la cifosis, es una enfermedad que puede confundirse con la EAJ. Sin embargo, la dorsalgia es de predominio mecánico, la cifosis no se acompaña de limitación axial en todos los planos y no existe sacroileítis como ocurre en la EAJ.

Es preciso hacer el diagnóstico diferencial con las otras EaS que afectan al niño, como la artropatía psoriásica, la asociada a EII y con otras formas de artritis idiopática juvenil, en especial, en niñas mayores la presencia de artritis crónica, que suele ser poliarticular y simétrica y afectar predominantemente a miembros superiores, con o sin presencia de FR y que evoluciona a AR del adulto.

Tratamiento

Consiste en la puesta en marcha de un programa de fisioterapia para evitar la pérdida de movilidad en la columna y el uso adecuado de AINEs; habitualmente, en las primeras fases, los AINEs sólo se prescriben de forma intermitente mientras dura el episodio de entesitis, artritis o bien para disminuir la rigidez matutina; suelen ser bien tolerados en los niños. El uso glucocorticoides, sulfasalacina o de metotrexato es raro en la infancia y tiene las mismas indicaciones que en la EA del adulto.

Pronóstico

Es bueno si se detecta la enfermedad precozmente y con un programa terapéutico apropiado se evitan las alteraciones estructurales propias de las EA. La presencia de una espondiloartropatía indiferenciada en niños HLA-B27 positivos y con reactantes de fase aguda persistentemente elevados es un marcador de mal pronóstico, con una alta tasa de

progresión a EAJ y por tanto, dichos pacientes han de vigilarse estrechamente e insistir en el cumplimiento adecuado del tratamiento.

ESPONDILOARTROPATÍA INDIFERENCIADA

Es el grupo más frecuente dentro de las espondiloartropatías. Se trata de aquellos pacientes que presentan síntomas y signos que permiten sospechar la presencia de una espondiloartropatía, pero no tienen datos suficientes en el momento del diagnóstico que permita clasificarlos dentro de una de las categorías específicas. Suelen ser, por tanto, pacientes en las primeras fases de la enfermedad y que con el tiempo evolucionan a una EA definida o aparecen lesiones psoriásicas o manifestaciones de EII que permiten los diagnósticos correspondientes. No obstante, en muchos casos, la espondiloartropatía permanece como indiferenciada durante toda la vida.

Los síntomas más frecuentes suelen ser artritis, especialmente oligoartritis de predominio en miembros inferiores, dolor axial inflamatorio y entesopatía, con una frecuencia variable de aparición de manifestaciones extraesqueléticas como uveítis, afectación intestinal, génito-urinaria o cutánea.

Como grupo, el HLA-B27 suele estar presente en el 65% de los casos.

El pronóstico dependerá de la persistencia o cronicidad de las manifestaciones y las medidas terapéuticas no difieren de las comentadas para el resto de las EaS.

Reumatismos y agentes infecciosos

En este capítulo se incluyen las artritis, bursitis y osteomielitis por infección directa.

Artritis infecciosa

Concepto

La infección directa provoca una reacción inflamatoria sinovial secundaria a la colonización de un germen en la articulación, con tendencia a la supuración y destrucción articular, generalmente a partir de un foco hematógeno y con menor frecuencia por contigüidad.

Anatomía patológica

Los gérmenes entran en la articulación depositándose inicialmente en la membrana sinovial donde producen una respuesta inflamatoria aguda con sinovitis marcada, hiperplasia sinovial e infiltrado de polimorfonucleares. Los sinoviocitos y los polimorfonucleares liberan citocinas y proteasas, mientras que los microorganismos liberan toxinas que originan la necrosis de la sinovial, hueso y cartílago y, finalmente, la destrucción articular.

Características generales de las artritis sépticas

1) Son poco frecuentes pero graves y potencialmente mortales, por lo que constituyen una urgencia médica.

2) En la mayoría de los casos se produce por diseminación hematógena desde un foco a distancia. Suelen tener como puerta de entrada una herida, la inoculación directa durante la cirugía, o raramente, por extensión de la infección desde el hueso adyacente.

3) Aparecen con mayor frecuencia en individuos predispuestos: artritis reumatoide, inmunodeprimidos (tratamiento con glucocorticoides y citotóxicos), heroinómanos, SIDA, diabetes, cirrosis hepática, prótesis articulares, ancianos y catéter crónico. Los neonatos y los ancianos son los que tienen mayor riesgo.

4) El paciente debuta con dolor inflamatorio y tumefacción, generalmente monoarticular. Se afecta más frecuentemente la rodilla, seguida por la cadera, el hombro, el tobillo y la muñeca. La mayoría de los pacientes están febriles y con malestar general. Si se afectan las

articulaciones sacroilíacas, esternoclaviculares o condroesternales, debemos sospechar adicción a drogas y micosis. La artritis séptica poliarticular aparece exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos.

El curso es agudo en las artritis bacterianas y víricas, mientras que en la tuberculosis y algunas artritis micóticas es subagudo o crónico.

5) El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación del germen en el líquido sinovial. Por tanto, ante la sospecha de infección articular se debe practicar una artrocentesis para realizar tinción de Gram, cultivo en medios aerobio y anaerobio y contaje leucocitario. El líquido sinovial es típicamente purulento o muy inflamatorio, con celularidad mayor de 50.000 leucocitos/mm³ y más del 95% polimorfonucleares (excepto en la artritis tuberculosa, en la que el líquido es inflamatorio moderado). La glucosa de líquido sinovial suele ser 25-50% de la plasmática y las cifras de ácido láctico y LDH están elevadas, pero estos datos no son de importancia para el diagnóstico. En aquellos casos que no se pueda realizar una artrocentesis, se debe obtener una muestra del líquido sinovial mediante la artrocentesis guiada por TAC, fluoroscopia o ecografía, aunque en algunos pacientes hay que recurrir a la artrotomía con toma de biopsia, como en la artritis tuberculosa. Algunos antígenos víricos y bacterianos se pueden detectar por la reacción en cadena de la polimerasa. Además, deben realizarse hemocultivos seriados, cultivos de exudado uretral y de cualquier otro foco infeccioso que se considere oportuno y a tenor de la clínica.

La analítica general muestra datos inespecíficos de infección, como elevación de la VSG y leucocitosis.

Las radiografías son normales en el momento de la presentación pero se deben realizar para descartar una osteomielitis o una artropatía subyacente. También son de utilidad para observar la respuesta al tratamiento. La radiografía simple muestra aumento de partes blandas, posteriormente osteopenia y a las 1-2 semanas destrucción progresiva de la articulación en las infecciones bacterianas. La destrucción se produce a lo largo de meses en la artritis tuberculosa.

La gammagrafía, la TAC o la resonancia magnética pueden ser de utilidad en aquellas

articulaciones difíciles de examinar como la columna, la cadera o las sacroilíacas. La gammagrafía con Galio y con Indio y la resonancia magnética pueden ser muy útiles en caso de dudas diagnósticas y, sobre todo, ante la sospecha de osteomielitis.

6) El diagnóstico diferencial se realiza, sobre todo, con la artritis por microcristales (gota y enfermedad por pirofosfato cálcico), el síndrome de Reiter y otras monoartritis agudas.

7) El tratamiento de la artritis séptica incluye habitualmente el ingreso hospitalario, con instauración de antibioterapia intravenosa durante 3-4 semanas, reposo y artrocentesis diarias con lavados articulares. A veces se requiere cirugía abierta en articulaciones como cadera y sacroilíaca y también en otras localizaciones que no evolucionan favorablemente con lavados articulares por punción. El análisis del líquido sinovial, en los casos que responden al tratamiento, muestra una disminución progresiva del contaje leucocitario y la ausencia de germen.

La elección del antibiótico depende de la tinción del Gram o de la presentación clínica. Si no se conoce el germen causal, debe iniciarse tratamiento empírico con cloxacilina 8-12 gr/d más aminoglucósido. Si se sospecha gonococia, penicilina G sódica 4-10 MU/d o cefalosporinas de tercera generación. En niños pequeños está indicada la cefuroxima para cubrir *Haemophilus*. Los antibióticos intraarticulares no están indicados por no ser eficaces y por la posibilidad de provocar sinovitis química.

9) El pronóstico de la artritis séptica no ha mejorado significativamente en las últimas décadas a pesar del tratamiento antibiótico y del drenaje articular. El pronóstico depende de factores relacionados con el huésped, como el daño articular previo, la virulencia del germen y la precocidad con la que se inicia el tratamiento. Además, la inflamación y la destrucción de las articulaciones puede continuar incluso en aquellas articulaciones estériles con antibioticoterapia adecuada. El 50% de los pacientes quedan con alguna secuela articular, sobre todo si se trata del estafilococo, si se demora el tratamiento, en los mayores de 70 años, si existe prótesis articular y en pacientes con enfermedad subyacente. El pronóstico más favorable corresponde a la artritis gonocócica.

La mortalidad debido a la artritis bacteriana es del 10-15% y depende de la presencia de

otras patologías, como edad avanzada, nefropatía, cardiopatía o inmunosupresión. La mortalidad puede llegar al 50% en los casos de artritis séptica poliarticular, sobre todo por *Staphylococcus aureus* o en presencia de artritis reumatoide.

Artritis séptica piógena

Es la forma de artritis aguda más frecuente, más destructiva y potencialmente peligrosa. De los cocos grampositivos el más frecuente es el *Staphylococcus aureus*, que causa el 80% de las artritis sépticas no gonocócicas. El *Staphylococcus epidermidis* debe sospecharse en pacientes con prótesis articulares.

Otros cocos grampositivos (neumococo y otros estreptococos) suelen colonizar a pacientes inmunodeprimidos y con alguna frecuencia en forma de poliartritis séptica.

Haemophilus es la causa más frecuente de artritis séptica en niños de menos de 2 años con infección de vías respiratorias altas, neumonía o meningitis.

Los bacilos gramnegativos suponen el 20% de las artritis sépticas, sobre todo *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Es más común en pacientes inmunodeprimidos y en niños neonatos hospitalizados.

Infección gonocócica diseminada

La infección gonocócica diseminada (IGD) ocurre en el 1 a 3% de los pacientes infectados por la *Neisseria gonorrhoeae*. La mayoría de los pacientes tienen artritis o artralgiyas y es la causa más frecuente de artritis infecciosa en jóvenes sexualmente activos de Estados Unidos, sobre todo mujeres, mientras que es una causa inusual de artritis en Europa. La infección genital suele ser asintomática. Otros factores predisponentes son la menstruación, embarazo o postparto reciente, deficiencias del complemento congénitas o adquiridas (C5, C6, C7 o C8) y lupus eritematoso sistémico.

La IGD puede cursar con una de las dos siguientes formas de presentación, aunque no siempre es tan estricta la separación entre ellas:

- Tríada: tenosinovitis, dermatitis y poliartralgiyas sin artritis purulenta. Suele acompañarse de fiebre, escalofríos y malestar general. La tenosinovitis suele afectar a muñecas, tobillos y dedos de las manos y pies. La dermatitis consiste en pústulas o vesículo-pústulas dolorosas

poco numerosas que desaparecen en 3-4 días. También pueden haber máculas, pápulas o nódulos hemorrágicos.

- Artritis purulenta sin lesiones cutáneas. Puede ser mono, oligo o poliarticular asimétrica. Se afectan con más frecuencia las rodillas, muñecas y tobillos. La mayoría de los pacientes están afebriles. Otras manifestaciones infrecuentes son la endocarditis, meningitis y osteomielitis.

En la anamnesis generalmente se recoge historia de actividad sexual reciente, aunque sólo el 25% cursan con clínica genital. Se ha observado que los gonococos que producen artritis son diferentes a los que están presentes cuando hay infección local. El germen se cultiva en la articulación en el 50% de los casos, en sangre en el 33%, en la uretra en el 80% y, a veces, en las vesículas. A todos los pacientes se les debe realizar serología luética y para VIH, ya que la IGD puede coexistir con otras enfermedades de transmisión sexual, sobre todo la infección por *Chlamydia trachomatis*.

El tratamiento de elección es la ceftriazona u otra cefalosporina de tercera generación, o bien espectinomicina en los casos de alergia a la penicilina. Un dato que ayuda al diagnóstico es la respuesta espectacular en 24-48 h. La artritis purulenta precisa drenaje articular.

Todos los pacientes con IGD deben recibir tratamiento con doxiciclina durante 7 días para cubrir la posible infección concurrente por *Chlamydia trachomatis*. Las parejas sexuales también deben recibir tratamiento con una cefalosporina de tercera generación y doxiciclina.

Artritis tuberculosa

La artritis tuberculosa aparece también en pacientes inmunodeprimidos y supone el 1-2% de los casos de tuberculosis y el 35% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Se afectan por igual la columna vertebral (mal de Pott) y las articulaciones periféricas. La afectación vertebral comienza con dolor mecánico en la unión dorsolumbar, que se complica con cifosis grave, abscesos y compresión del canal medular, que ocurren en el 20-40% de los casos de espondilodiscitis. La lesión vertebral se inicia en el disco o parte anterior de cuerpo con extensión a la vértebra próxima y finalmente evoluciona a fusión vertebral. Se puede

acompañar de abscesos. También es frecuente la afectación de las sacroilíacas. La artritis periférica suele ser monoarticular, sobre todo en rodilla y cadera. El cultivo de líquido sinovial no es positivo en todos los casos (50-80%), por lo que si existe alta sospecha está indicada la biopsia sinovial con cultivo de ésta para llegar al diagnóstico.

El tratamiento se realiza con 3 o 4 tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida con o sin etambutol) durante 9-12 meses.

Artritis por Brucella

Este bacilo gram negativo de crecimiento lento aparece en áreas endémicas, estando el reservorio en ovejas, cabras, vacas y cerdos. El hombre se infecta por la ingesta de leche y derivados no pasteurizados o por contacto con animales infectados. En la artritis, la variedad más frecuente es la *Brucella melitensis*. Cursa con fiebre, sudor nocturno, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La afectación articular ocurre en 10-85%, en forma de espondilodiscitis, sacroileítis o artritis periférica. Esta última es más frecuente mono-oligoarticular, afectando a rodillas, tobillos o caderas y cura sin secuelas con tratamiento apropiado. La espondilodiscitis es más frecuente en la columna lumbar, generalmente en una sola vértebra y aparece en la fase crónica de la enfermedad, a diferencia de la artritis periférica, que aparece en la fase aguda. La sacroileítis suele ser unilateral y frecuentemente se asocia a espondilodiscitis.

El diagnóstico se realiza por serología, aunque también son de ayuda los hemocultivos (positivos en el 50-80%) y el cultivo del líquido sinovial en medios específicos. El tratamiento de elección es la doxiciclina.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme está producida por una espiroqueta, la *Borrelia burgdorferi*, en áreas endémicas, que es inoculada por picadura de garrapata y, más raro, por pulgas. Cursa con eritema crónico, fiebre, artralgias, artritis y afectación cardíaca o neurológica. En las fases iniciales son más frecuentes las artralgias, en la intermedia la oligoartritis intermitente y en la crónica (más de 6 meses) la artritis persistente de rodillas.

Artritis micótica

La artritis por hongos es más frecuente en heroínómanos y en pacientes inmunodeprimidos, más frecuentemente por *Candida albicans*. La monoartritis puede ser aguda o crónica.

Artritis vírica

La artritis vírica la encontraremos más frecuentemente en casos de infección por el virus de la hepatitis B, la rubéola y el parvovirus, aunque puede acompañar a cualquier virusis (herpesvirus, enterovirus, adenovirus, picornavirus o alfavirus). En todos los casos es una artritis que dura menos de 6 semanas, a veces similar a la artritis reumatoide y en otras migratoria y suele acompañarse de fiebre y exantema cutáneo. En la Hepatitis B aparece en la fase prodrómica junto a lesiones dérmicas y desaparece al iniciarse la ictericia. En la rubéola se acompaña a veces de síndrome del túnel carpiano, habiéndose descrito casos aislados tras aplicar vacunas no purificadas.

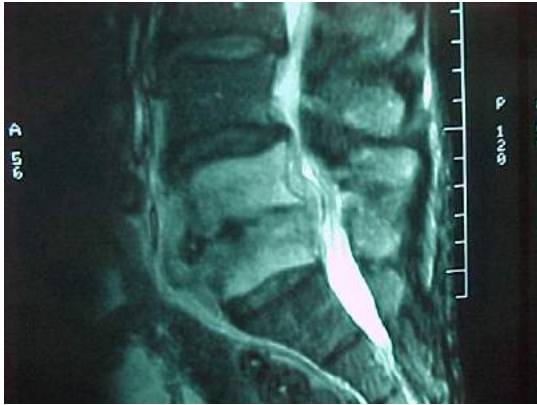
En la infección por VIH encontraremos artralgiás, sobre todo al inicio de la enfermedad. Durante el seguimiento aparecen artralgiás hasta en el 40%. Se ha descrito una artritis parecida al síndrome de Reiter y también aumento de la frecuencia de artritis psoriásica. Asimismo, es más frecuente la artritis séptica, sobre todo en heroínómanos, la osteomielitis y la piomiositis.

Osteomielitis

La osteomielitis, menos frecuente que la artritis séptica, es una infección progresiva del hueso que produce destrucción, necrosis y neoformación ósea. Los tres mecanismos de producción de la osteomielitis son:

1. Diseminación hematógena desde un foco infeccioso. La presentación clínica y la localización es diferente según la edad. El paciente generalmente está inmunodeprimido. En los neonatos los síntomas locales al inicio están ausentes y suele cursar con limitación de la movilidad y edema de la extremidad. En los niños mayores aparece fiebre, malestar general y síntomas locales de inflamación. En los adultos el inicio también es insidioso y progresivo y suele afectar a los cuerpos vertebrales. El agente causal más frecuente suele ser el

Staphylococcus aureus.



DISCITIS L5-S1 POR RESONANCIA MAGNETICA

2. Contigüidad desde el foco infeccioso. Suele ocurrir en los casos de reducción quirúrgica y fijación interna de fracturas, fracturas abiertas o infección crónica de partes blandas, con infección polimicrobiana.

3. Osteomielitis asociada a insuficiencia vascular. Generalmente se trata de pacientes diabéticos con afectación de pies y neuropatía periférica asociada. También es una infección polimicrobiana. Por el contrario, no es habitual encontrar derrame articular. El paciente consulta por dolor que no alivia en reposo, mal estado general y febrícula.

El diagnóstico es con frecuencia difícil de realizar. La VSG suele estar elevada y sirve para monitorizar el tratamiento. Los hemocultivos son positivos en el 50% de los casos de osteomielitis aguda. La radiología juega un papel central en el diagnóstico: radiología simple, TAC con o sin contraste, y sobre todo la resonancia magnética con gadolinio y la gammagrafía ósea en tres fases, gammagrafía con leucocitos marcados con Indio o gammagrafía con Galio, para la detección precoz, ya que la radiografía simple es normal durante las primeras dos semanas de evolución. La biopsia ósea con aguja o abierta proporciona el diagnóstico definitivo e informa del microorganismo involucrado.

El tratamiento se realiza con antibióticos por vía intravenosa durante 2 semanas en los niños y 4 semanas en los adultos, para luego continuar con antibioticoterapia oral. Los adultos generalmente requieren tratamiento quirúrgico si no responden al tratamiento en 48

horas, hay evidencia de absceso de partes blandas o si se sospecha o existe artritis séptica concomitante.

Pronóstico. La osteomielitis recurre en el 3 a 40% de los pacientes. La mortalidad actualmente es menor del 5%

Bursitis séptica

La bursitis se manifiesta por dolor local en la zona de localización de la bursa, tanto con el reposo como con el ejercicio, con tumefacción, eritema y calor local y ocasional limitación de la movilidad. La más frecuente es la bursitis olecraniana por *Staphylococcus aureus*. El paciente típico suele ser un varón joven que puede haber sufrido previamente pequeñas heridas en los dedos de las manos o en el antebrazo. La aspiración y el cultivo del líquido sinovial de la bursa proporciona el diagnóstico. El tratamiento requiere reposo y frío local, aspiraciones repetidas de la bursa y antibióticoterapia oral durante 15 días. Si fracasan estas medidas se realiza drenaje quirúrgico o bursectomía. La hospitalización y el tratamiento intravenoso están indicados en los casos de infección local fulminante, sepsis y en pacientes inmunodeprimidos.

19 Fibromialgia, reumatismos de partes blandas y lumbalgia

Fibromialgia

Concepto

Aunque la fibromialgia se conoce desde hace más de 100 años, no fue hasta 1970-1980 cuando se definieron las características del síndrome y más recientemente los criterios para su diagnóstico. Se caracteriza por una triada clásica de síntomas: dolor difuso, sueño no reparador y astenia. Con frecuencia se acompaña de diversos síndromes disfuncionales: colon irritable, fenómeno de Raynaud, cefalea tensional, parestesias, disautonomía, dismenorrea, sensibilidad a múltiples fármacos y diversos trastornos psicológicos.

Epidemiología

La fibromialgia es la causa más común de dolor crónico difuso. En medicina general supone el 2-6% de las consultas y del 5 al 15% en Reumatología. Se tiene conocimiento reciente de su agregación familiar. La edad media de aparición es de 50 años, aunque puede hacerlo a cualquier edad; las mujeres representan tres cuartas partes del total. Un 60% de los pacientes refieren haber padecido "dolores de crecimiento" en la infancia (el doble de lo observado en población general). Aunque algunos pacientes refieren traumatismo, infección o estrés emocional previos, no se ha demostrado la existencia de factores precipitantes.

Etiopatogenia

Su etiología es desconocida. La hipótesis más aceptada es que se trata de una alteración en el procesamiento sensorial. También se han implicado trastornos del sueño y anomalías neuroendocrinas.

Anomalías en la experiencia del dolor: la alteración en el procesamiento sensorial conduce a una sensibilización central con disminución del umbral del dolor y amplificación de los impulsos nociceptivos. Se ha observado elevación de sustancia P, un mediador importante en la nocicepción, y otros neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con fibromialgia, si bien se desconoce su significado preciso. Determinadas áreas cerebrales relacionadas con la percepción dolorosa muestran un aumento de actividad en resonancias magnéticas funcionales practicadas a estos enfermos.

Anomalías en la arquitectura del sueño: Se ha observado una intrusión alfa (patrón alfa-delta) en la fase no REM del sueño, aunque no es un hallazgo específico. Se ha conseguido reproducir el síndrome en voluntarios sanos sometidos a interrupciones sistemáticas durante esa fase del sueño. Por otra parte, los pacientes con fibromialgia presentan una relación inversa entre niveles séricos de triptófano y la intensidad del dolor. Este aminoácido es precursor de la serotonina, un neurotransmisor clave en el sueño de ondas lentas tipo IV.

Anomalías neuroendocrinas: el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal presenta una respuesta inadecuada al estrés. También se han encontrado disfunciones en el eje hipotálamo-somatotrófico, constatándose una disminución de hormona de crecimiento hasta en 1/3 de los pacientes; en un estudio controlado, se observó una respuesta favorable al tratamiento con hormona de crecimiento.

Aunque los **trastornos psicológicos** son frecuentes, ha resultado difícil discernir si son causa o consecuencia de un estado doloroso crónico. Se acumulan, eso sí, evidencias de que los factores psicológicos o conductuales no son los responsables primarios del dolor en la fibromialgia.

Por último, es preciso resaltar que no se han logrado demostrar anomalías histológicas en los puntos sensibles característicos del síndrome.

Tabla 19.1.- Principales características clínicas del síndrome de fibromialgia.

Hallazgos principales (100%)

Dolor generalizado
Presencia de puntos sensibles

Hallazgos característicos (75%)

Trastorno del sueño
Astenia
Rigidez

Hallazgos comunes (30-70%)

Alteraciones psicológicas
Parestesias
Inflamación subjetiva
Incapacidad funcional
Cefalea
Colon irritable
Fenómeno de Raynaud
Dismenorrea

Factores agravantes

Alteraciones del sueño
Cambios climáticos: frío y humedad
Ansiedad
Estrés
Ruido

Cuadro clínico

Síntomas principales

El **dolor generalizado**, que el paciente percibe como muscular o articular ("doctor: me duele todo") es el síntoma cardinal. Varía considerablemente en severidad, con frecuencia de día en día o en el propio día, siendo su presencia esencial para el diagnóstico. Las áreas dolorosas más frecuentes son la región lumbar y cervical, los hombros y las caderas (Tabla

19.2). **Tabla 19.2.- Fibromialgia; áreas dolorosas más frecuentes.**

Cervical	93%
Pared torácica	71%
Hombro	80%
Codo	55%
Muñeca	44%
Lumbar	94%
Cadera	78%
Rodilla	73%
Tobillo	52%
Pie	67%

a) La intensidad del dolor que refieren los pacientes es alta, igual o mayor a la que cuantifican los afectos de artritis reumatoide.

b) El segundo hallazgo es la presencia de **sensibilidad dolorosa** a la palpación en puntos bien definidos distribuidos simétricamente a nivel de diferentes tendones y músculos, que habitualmente son desconocidos para el paciente. Los puntos sensibles que forman parte de los criterios propuestos por el *American College of Rheumatology* para el diagnóstico de la fibromialgia se exponen en el tema 2. La sensibilidad generalizada fuera de estas localizaciones no es propia de la fibromialgia.

Otros síntomas frecuentes y característicos:

a) Se observa **sueño no reparador** en el 75% de los pacientes, asociado con frecuencia a síndrome de piernas inquietas (30%) y, en ocasiones, a apnea del sueño.

b) Es característica la **astenia**, de predominio matinal.

c) La **rigidez matutina difusa** es, en general, menos intensa que la rigidez de la artritis reumatoide.

d) Los pacientes refieren **disminución del rendimiento**, si bien por lo general son capaces de realizar gran parte de sus actividades diarias con mayor o menor grado de dificultad subjetiva.

d) **Tumefacción subjetiva**: existe sensación de hinchazón en áreas articulares y no articulares, no objetivable mediante la exploración clínica.

Hallazgos acompañantes comunes

a) Fenómeno de Raynaud leve.

b) Anomalías psicológicas (depresión en el 50%, actual o pasada), ansiedad e hipocondría.

En la mayoría de los casos la depresión ocurre antes que la fibromialgia.

c) Síndromes somáticos disfuncionales asociados, ya comentados (colon irritable, vejiga irritable etc.)

Pruebas complementarias

La fibromialgia se caracteriza por datos de laboratorio y estudios radiológicos dentro de la normalidad. Las pruebas complementarias no son necesarias para el diagnóstico. En todo caso, los resultados anormales de las mismas deben hacernos sospechar la coexistencia de otra patología.

Enfermedades concomitantes

Es común que la fibromialgia esté presente en pacientes con otra enfermedad reumática, en especial lumbalgia, artritis reumatoide, artrosis, tendinitis y otros reumatismos de partes blandas, incrementando con frecuencia la intensidad de sus síntomas. Así por ejemplo, si

coexiste con artritis reumatoide, los pacientes refieren más incapacidad, dolor, rigidez y pérdida de fuerza que aquellos sin fibromialgia concomitante. También puede asociarse a enfermedades infecciosas como VIH, Lyme etc.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, es decir, basado en la anamnesis y en la exploración. No es un diagnóstico de exclusión, bastando que el paciente cumpla una serie de criterios. Los más utilizados y mejor establecidos son los propuestos por el *American College of Rheumatology* en 1990:

- 1) Dolor generalizado durante al menos 3 meses.
- 2) Dolor a la palpación en al menos 11 de los 18 puntos sensibles (ver Tabla 2.2). Sin embargo estos criterios no deben ser aplicados de forma rígida en la clínica diaria.

Existen pacientes con fibromialgia incompleta o localizada en una ó dos regiones del cuerpo, es lo que se conoce como síndrome de dolor miofascial. Habitualmente lo encontramos en la cintura escapular o en la pelviana y es característico la presencia de puntos gatillo, o puntos del músculo afecto, de localización definida, que desencadenan el dolor al presionar sobre ellos.

Formas de comienzo y diagnóstico diferencial

Se constata marcada variabilidad en la forma de comienzo de la fibromialgia. Se presenta a menudo como dolor generalizado, crónico, aunque el inicio puede ser localizado o

predominar un área en determinadas fases de la enfermedad. No es excepcional un comienzo brusco.

El diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de dolor generalizado, como el reumatismo psicógeno, la artritis reumatoide, la artrosis y las conectivopatías.

El reumatismo psicógeno se presenta con dolor quemante, sin variaciones diurnas y no responde al tratamiento con analgésicos y fisioterapia. Los pacientes presentan estigmas neuróticos con conductas anormales y la exploración, con la que con frecuencia no colaboran, revela hipersensibilidad generalizada, no solamente de los puntos sensibles propios de la fibromialgia.

En otras ocasiones, se presenta como pseudo artritis reumatoide, por dolor, rigidez e inflamación subjetiva poliarticular. La movilización articular es a menudo dolorosa, aunque con arco articular conservado y ausencia de signos inflamatorios.

La polimialgia reumática, ciertos trastornos endocrinos como el hiperparatiroidismo e hipotiroidismo, conectivopatías como el síndrome de Sjögren, la artrosis generalizada, la hepatitis C, las miopatías inflamatorias y la enfermedad de Parkinson también deben incluirse en el diagnóstico diferencial.

En los últimos años, se ha descrito un alto grado de solapamiento entre la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. De hecho, el 75% de los pacientes con este síndrome cumplen los criterios de fibromialgia. El síndrome de fatiga crónica se caracteriza, como su propio nombre indica, por astenia crónica acusada, que suele acompañarse de cefalea, odinofagia, adenopatías, febrícula y artromialgias; habitualmente su inicio es agudo, tras una infección viral. Se diagnostica por criterios clínicos, una vez descartadas otras causas de fatiga crónica.

Tratamiento

Habitualmente la mayoría de los pacientes con fibromialgia deberán ser manejados en asistencia primaria, tras el establecimiento de un plan terapéutico básico por parte del especialista. Aunque según estudios recientes, los resultados del abordaje multidisciplinar (reumatólogos, psicólogos, fisioterapeutas etc.) en clínicas especializadas, parecen superiores al manejo tradicional, los costes de implementación de estos programas resultan muy altos.

Lo más importante para un tratamiento satisfactorio de la fibromialgia es la educación. Estos pacientes a menudo acuden o son reenviados a especialistas del aparato locomotor (Reumatólogo, Traumatólogo, Neurocirujano, etc.) para que se les practiquen estudios complementarios más o menos sofisticados, en la creencia de que existe una enfermedad orgánica grave no diagnosticada, lo que conduce a un alto nivel de consumo de recursos sanitarios sin beneficio consistente. Se debe tranquilizar al paciente, transmitiéndole un mensaje optimista e instruyéndole acerca de la naturaleza relativamente benigna de su enfermedad (como entidad no meramente “psicológica”) y del carácter no invalidante ni deformante de la misma.

Son importantes las medidas generales, en las que el paciente deberá asumir un papel lo más activo posible: ejercicio, higiene del sueño, etc. Deberá incluirse un programa supervisado e individualizado de ejercicio regular tipo aeróbico de bajo impacto (por ejemplo, la natación) con el objetivo de mejorar su condición física, así como estiramientos que mejoren la flexibilidad. Resultan también útiles estrategias psicológicas tales como terapia cognitivo-conductual, relajación muscular y mental (como yoga o Tai-Chi, que incluyen movimientos

suaves, mejora del equilibrio y estiramientos) y fomento de autoeficacia. Pueden aportar beneficios transitorios la aplicación de calor, los masajes o la acupuntura.

El tratamiento farmacológico constituye un aspecto menor del programa terapéutico de estos pacientes. Los medicamentos que producen mayor beneficio son antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la ciclobenzaprina, que se utilizan a dosis bajas, buscando alivio del dolor y de la ansiedad y tratando de mejorar la calidad sueño. En caso de existir una depresión asociada, se precisarán dosis mayores para el control de la misma. Otros inhibidores duales de la recaptación de serotonina y catecolaminas (milnacipran, duloxetina etc.) también han demostrado eficacia en estudios controlados, con menos efectos adversos, si bien la experiencia en su uso es menor. La eficacia de la amitriptilina se incrementa cuando se asocian inhibidores de la recaptación de serotonina. Sin embargo, el beneficio obtenido con este tipo de fármacos suele ser transitorio y aparece sólo en un 30%-40% los pacientes. Otro tanto parece ocurrir con la pregabalina, aprobada para tratar la fibromialgia por la FDA. La zopiclona y el zolpidem son fármacos sedantes no benzodiacepínicos que pueden mejorar el sueño y la astenia de estos pacientes.

Con frecuencia se prescriben analgésicos menores, que pueden resultar útiles como coadyuvantes, sobre todo para tratar los llamados “generadores periféricos de dolor” (artrosis, síndromes miofasciales etc.). Existen estudios recientes con tramadol, un analgésico agonista de receptores opiáceos μ , con cierto efecto inhibitor sobre la recaptación de catecolaminas, que han demostrado cierta eficacia. Los opiáceos mayores deben evitarse, ya que son potencialmente adictivos, no alivian el dolor y provocan diversos efectos

adversos. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen escaso o nulo papel en el manejo de la fibromialgia; por su potencial toxicidad, su uso debería restringirse para el control del dolor de patologías concomitantes como artrosis, tendinitis etc.

El objetivo de el tratamiento debería ser realista y centrarse más en la recuperación funcional que en la eliminación de los síntomas. El paciente debería permanecer laboralmente activo, ya que, además de la pérdida de productividad que la incapacidad conlleva, la inactividad no mejora e incluso tiende a empeorar los síntomas de la enfermedad.

Pronóstico

La fibromialgia tiene un curso crónico con exacerbaciones, en ocasiones relacionadas con cambios climáticos, alteraciones del sueño o el estrés. En general, un programa terapéutico adecuado conducirá a una mejora moderada en los síntomas y calidad de vida de los pacientes. Se ha estimado que sólo un 10-15% son refractarios a cualquier tratamiento. Se ha comprobado que, al menos en población general, el pronóstico es mejor de lo que se pensaba; se produce una remisión completa en alrededor del 25% de los casos, aunque con frecuencia es de corta duración (media de 12 meses). En cuanto a la incapacidad, existe cierta controversia. La mayoría de los pacientes perciben que su enfermedad les resta eficiencia y, por tanto, competitividad en el mercado laboral. En un estudio, hasta el 30% de los pacientes cambió su trabajo y el 17% estaban en situación invalidez laboral transitoria, cifras similares a las que provoca la artritis reumatoide.

Reumatismos de partes blandas: tendinitis, bursitis

Se incluyen todos aquellos procesos que originan dolor reumático regional de origen no articular. Constituyen una de las principales causas de consulta en reumatología. Las tendinitis, entesitis (o inflamación de los tendones en su insercción ósea) y bursitis son las causas más frecuentes; el conocimiento de los síntomas que producen y los hallazgos característicos de una exploración cuidadosa (fundamentalmente la palpación y movilidad pasiva y activa con o sin resistencia) suele conducir a su diagnóstico inmediato, en muchos casos sin precisarse estudios complementarios. Suelen relacionarse con el sobreuso y se facilitan por el envejecimiento, que provoca pérdida de elasticidad y flexibilidad de los tendones. El tratamiento se basa en aplicación local de calor o frío, analgésicos, AINEs e infiltración intralesional de glucocorticoides de depósito. El mecanismo de acción de estas infiltraciones no se conoce, ya que en muchos casos el sustrato anatomopatológico no muestra inflamación. También es importante la corrección de factores precipitantes o de las anomalías biomecánicas que puedan estar implicadas, el uso razonable del reposo, las ortesis y la fisioterapia. Sólo ocasionalmente se recurrirá a la cirugía.

Región del Hombro

El hombro doloroso suele estar provocado por reumatismos de partes blandas más que por patología articular. La tendinitis o tendinosis del manguito rotador, tendinitis bicipital y la bursitis subacromiodeltoidea son los procesos más comunes. Sus causas más frecuentes son:

1) traumatismos o sobreuso; 2) cambios degenerativos con o sin depósito de cristales de fosfato cálcico; y 3) patologías inflamatorias como la artritis reumatoide.

En la tendinitis el dolor es de tipo mecánico con dolor y limitación de la movilidad sólo en algunos planos de movimiento de la articulación. Es característico que la movilidad activa esté más limitada que la pasiva (realizada por el médico). Es conveniente estar familiarizado con la exploración del hombro, especialmente con las maniobras contra resistencia de abducción (si son dolorosas indican tendinitis del supraespinoso, que es la más frecuente), rotación externa (infraespinoso) y rotación interna (subescapular). El signo del atrapamiento subacromial o maniobra de Neer es con frecuencia positivo en la patología del manguito rotador. Consiste en forzar la flexión del hombro sujetando la escápula, siendo positivo si aparece dolor antes de los 180°. Además, suele estar presente el signo del arco doloroso, es decir, dolor con la abducción entre 60° y 120°. La maniobra de Yergason es positiva en caso de tendinitis bicipital. Consiste en la supinación resistida del antebrazo con el codo flexionado 90°. En ocasiones la exploración física no resulta concluyente; la desaparición del dolor mediante la inyección de anestésico local en el espacio subacromial nos indicará que la patología está localizada a ese nivel. La radiografía simple es normal o muestra calcificaciones tendinosas o de la bursa. La ecografía proporciona información más exacta de la integridad de las partes blandas, mientras que la resonancia magnética es la técnica más precisa. Estas últimas están indicadas sobre todo si los síntomas son persistentes o se sospecha rotura tendinosa. En pacientes con dolor persistente de hombro sin antecedente traumático puede encontrarse rotura parcial o total del manguito rotador.

El tratamiento consiste en aplicación de hielo, reposo y AINE en la fase aguda. Más adelante, es conveniente indicar fisioterapia del hombro y medidas de protección articular. También son eficaces las infiltraciones locales con glucocorticoides.

Si el paciente presenta dolor y limitación severa en todos los planos de movilidad del hombro en ausencia de sinovitis, debe sospecharse una capsulitis adhesiva (también denominada “hombro congelado”). Esta entidad es más frecuente en la diabetes y en los pacientes con enfermedad neurológica (hemiparesia), así como consecuencia de un hombro doloroso mal tratado. La radiografía simple y la resonancia magnética son normales. La artrografía, aunque rara vez se realiza, muestra disminución del volumen de contraste habitual en la cavidad articular del hombro. El tratamiento de elección es la fisioterapia, así como las infiltraciones intraarticulares. El pronóstico es, por lo general, bueno y muchos de los procesos que se describen tienen un curso autolimitado.

Codo

La causa más frecuente de dolor en codo es la tendinitis o entesitis de los extensores del carpo: la llamada epicondilitis (o “codo de tenista”). El factor desencadenante suele ser el sobreuso y se diagnostica con facilidad constatando dolor en la cara radial del codo tanto a la palpación como a la flexión dorsal contra resistencia de la muñeca. En la epitrocleítis, o “codo de golfista”, mucho más infrecuente, el dolor en la epitroclea se reproducirá con la flexión palmar resistida de la muñeca.

Los tendones del bíceps y el tríceps también pueden verse afectados, aunque con mucha menor frecuencia.

La bursitis olecraniana se presenta de forma aguda (infección, depósito de cristales de urato, traumatismos) o crónica (microtraumatismos, diálisis, artritis reumatoide). A la exploración, encontramos dolor selectivo a la presión y una tumefacción de las partes blandas en la zona de extensión del codo. Si se sospecha infección debe realizarse bursocentesis y cultivo del líquido sinovial.

Mano

La tendinitis más característica y frecuente de la muñeca es la de *de Quervain*, que produce dolor en la cara radial por afectación de la vaina del abductor largo y extensor corto del pulgar. La exploración permite realizar el diagnóstico (maniobra de Finkelstein y separación del primer dedo contra resistencia). Se trata de forma similar a la tendinitis de hombro, aunque también pueden ser útil la inmovilización con férula elástica. Las infiltraciones locales son muy eficaces.

La tendinitis de los dedos está causada por microtraumatismos (trabajadores manuales) y por la artritis reumatoide. También se asocia a la diabetes. Son mucho más frecuentes las tenosinovitis crónicas de los flexores. A menudo producen un nódulo fibroso palmar que impide su deslizamiento a través de la polea flexora. En este caso, el paciente puede referir dificultad para extender el dedo, teniendo que ayudarse con la otra mano: es lo que se denomina “dedo en resorte”. Mejoran de forma consistente con infiltraciones locales, siendo una de las pocas técnicas de infiltración de partes blandas cuyo uso está avalado por estudios controlados.

Cadera

La cadera es otra articulación en la que son frecuentes las patologías de partes blandas: se observan bursitis peritrocantéreas y, sobre todo, tendinitis glúteas, en la zona de su inserción en el trocánter mayor. Los pacientes refieren dolor glúteo mal localizado que puede recordar a una ciática, de tipo mecánico, que aumenta con la abducción contra resistencia de la cadera, así como con la presión local.

La bursitis del ileo- psoas (o ileopectínea) es rara y se diagnostica por la presencia de dolor con la flexión y adducción pasiva de la cadera y con la flexión contra resistencia.

Rodilla

La tendinitis más frecuente en la rodilla es la del aparato extensor (cuádriceps y tendón rotuliano), propia de deportistas, que provoca dolor intenso al bajar escaleras. En la cara interna, justo debajo de la articulación, se puede despertar dolor a la palpación local en caso de bursitis anserina (en la inserción de los tendones que forman la “pata de ganso”), que es también una causa frecuente de dolor de rodilla y se puede asociar con artrosis. Es propia de la mujer obesa y responde bien a las infiltraciones locales. La tumefacción dolorosa de la zona prepatelar suele estar ocasionada por una bursitis.

Pie

La tendinitis más habitual en ésta región es la aquílea, a menudo relacionada con actividades deportivas y en otras ocasiones con artropatías inflamatorias o sobrecargas. Además de dolor a la presión local del tendón, es positiva la flexión plantar contra resistencia y puede palparse crepitación. Se desaconsejan las infiltraciones locales, porque pueden provocar rotura del tendón. También se pueden encontrar tendinitis de los tibiales anteriores, del tibial posterior

y de los peroneos. La tendinitis crónica del tibial posterior puede conducir a su rotura, que conlleva aplanamiento del pie.

El dolor en la cara plantar del talón (talalgia) suele deberse a fascitis plantar, muy común, que característicamente aparece por la mañana, con los primeros pasos. Se constata dolor selectivo a la presión sobre la inserción de la fascia en el calcáneo. El uso de ortesis sencillas puede resolver el problema, precisando ocasionalmente infiltraciones locales.

En el dedo gordo del pie es frecuente la bursitis a nivel de la cara medial de la articulación, que no debe confundirse con artritis. Suele estar causado por el roce continuado en pacientes con hallux valgus.

Dolor lumbar idiopático

Concepto y epidemiología

El dolor lumbar es la causa más frecuente de consulta reumatológica y en asistencia primaria sólo es superada por el resfriado común. El 70-80% de los individuos van a padecer dolor lumbar a lo largo de la vida; sólo un 5% del total son debidos a herniación de los discos intervertebrales y sólo un 1,5% cursarán con ciática. Las causas más frecuentes de dolor lumbar se exponen en la Tabla 19.3.

Tabla 19.3.- Causas más frecuentes de dolor lumbar

- Lumbalgia idiopática
- Fibromialgia
- Trastornos estructurales: discopatía, escoliosis, espondilolistesis, etc.
- Artrosis, estenosis del canal raquídeo
- Enfermedades metabólicas óseas: osteoporosis, enfermedad de Paget
- Espondiloartropatías seronegativas
- Infecciones (<1%).
- Neoplasias (<1%)
- Origen visceral

Tabla 19.4.- Lumbalgia aguda: indicaciones de Rx simple

- Hª de cancer
- Trauma severo
- Edad >50 años
- Drogadicción
- Uso de Glucocorticoides
- Fiebre o pérdida de peso inexplicados
- Dolor en reposo o refractario

En el 80% de los casos no se identifica una causa precisa: se suele referir como lumbalgia idiopática o inespecífica que es más frecuente entre los 20 y los 50 años; en su mayoría son

autolimitadas si bien constituyen un problema sociosanitario de primer orden, básicamente por el coste económico elevado que conllevan (sobre todo en incapacidades laborales).

Enfoque diagnóstico

Cuando un paciente consulta por lumbalgia, la historia clínica y la exploración física siguen siendo lo fundamental para su manejo y, con frecuencia, lo único necesario. Basar el proceso diagnóstico en la realización de estudios de imagen, supone un enfoque inadecuado, que puede devengar en importantes errores diagnósticos y un derroche innecesario de recursos.

En este sentido conviene resaltar que tanto la resonancia magnética como la tomografía computerizada muestran con frecuencia herniaciones discales y otras anomalías en pacientes asintomáticos.

La anamnesis debe incluir las características del dolor, forma de inicio, si es o no progresivo, irradiación y modificaciones con la maniobra de Valsalva así como con la actividad y el reposo (básicamente para clasificarla como mecánica o inflamatoria). Se debe indagar acerca de signos de alarma (fiebre, disfunción de esfínteres etc.) y factores psicosociales (depresión, estrés, insatisfacción laboral, litigio de incapacidad laboral etc.) que puedan modificar su curso. Las ocupaciones que implican manipulación de cargas pesadas, torsiones frecuentes o vibración, la obesidad y el hábito de fumar, son factores de riesgo de lumbalgia.

La exploración física debe incluir, además de la vertebral, la exploración de las caderas y articulaciones sacroilíacas. La exploración neurológica es básica para descartar una afectación de las raíces nerviosas (fundamentalmente de L4, L5 y S1), incluyendo siempre la maniobra de Lasègue, que se considera positiva si se reproduce el dolor por la extremidad al elevarla extendida antes de los 70%.

La mayoría de las lumbalgias idiopáticas van a ser de tipo mecánico, sin irradiación ó sólo a las regiones glúteas y suelen cursar por brotes. Las causas más frecuentes de dolor irradiado son la ciática por hernia discal y la estenosis del canal raquídeo en pacientes de edad. También hay que tener presente la posibilidad de dolor referido de una víscera abdominal, como en el cólico nefrítico.

Pruebas complementarias

La prueba complementaria inicial de elección en la lumbalgia es la radiografía simple anteroposterior y lateral de columna lumbar. En general resulta inútil en la lumbalgia aguda y sólo estará indicado en un pequeño porcentaje de éstos pacientes (ver Tabla 19.4). La asociación entre síntomas y hallazgos de imagen es débil. Hoy sabemos, por ejemplo, que la escoliosis menores de 40° en personas menores de 50 años, la hiperlordosis, las disimetrías menores de 2 cm, las anomalías de transición y la espina bífida, hallazgos radiológicos frecuentes en la población general no se asocian de forma clara con lumbalgia.

Las pruebas de imagen más sofisticadas se reservarán para los casos de lumbalgias irradiadas no resueltas con tratamiento conservador y en aquellos casos en los que se sospeche, por la presencia de signos de alarma, una etiología específica grave (3-4% del total) o potencialmente tratable. En ésta última situación, se deberá solicitar también una analítica básica con VSG. Otras pruebas, como el tipaje HLA (B27), la gammagrafía ósea etc. estarán indicadas ocasionalmente, cuando se sospechen causas muy concretas de lumbalgia (espondiloartropatía seronegativa, metástasis óseas, etc.).

Tratamiento

Para prevenir la lumbalgia, sería ideal la educación en las medidas preventivas desde la escuela, como la recomendación del ejercicio físico regular, cursos de cómo realizar esfuerzos y ergonomía laboral. Los programas estructurados de educación, las llamadas escuelas de espalda, son útiles sobre todo en prevención secundaria y en el manejo de la lumbalgia crónica.

El tratamiento de la lumbalgia aguda consiste en reposo durante un tiempo no superior a 48 horas (el reposo más prolongado es más perjudicial que beneficioso), aplicación de calor, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y relajantes musculares. Estudios recientes sugieren que la manipulación espinal puede ser eficaz en esta fase. Aunque todas estas medidas ofrecen alivio, ninguna de ellas acorta la duración del episodio de lumbalgia. En la fase intercrítica son importantes los consejos generales para prevenir su recidiva, sobre todo la realización de ejercicio físico. Se aconseja iniciar un régimen suave de acondicionamiento aeróbico a las dos semanas del episodio agudo (especialmente la práctica de natación). Las tablas específicas, dirigidas a la flexibilidad y fortalecimiento de la musculatura de tronco, pueden ser útiles pero requieren supervisión y no han demostrado neta superioridad sobre ejercicios menos complejos.

En un 5-10% de los casos, la lumbalgia se cronifica, persistiendo más de tres meses. El tratamiento es paliativo, y además de los fármacos anteriores, con la excepción de los relajantes musculares (que no tienen papel alguno en esta situación) debe hacerse hincapié en la rehabilitación y el apoyo psicológico, optimizando la autoeficiencia y el correcto afrontamiento personal del problema. El objetivo principal deberá ser siempre la restauración

funcional. Pueden ser de ayuda los antidepresivos a dosis bajas. También se emplean, aunque con eficacia variable y no demostrada, la electroestimulación, las infiltraciones locales (sobre todo la epidural para la ciática) y los bloqueos nerviosos.

El **pronóstico** de la lumbalgia aguda sin compromiso radicular es bueno, ya que en el 90% cede en menos de 8 semanas. No obstante, se producen recaídas en el primer año hasta en el 60%. La lumbalgia crónica evoluciona mejor si no media situación de incapacidad laboral y en los pacientes que cumplen el programa educativo y de ejercicios.

El tratamiento quirúrgico no está indicado, como norma general, en la lumbalgia ideopática. Se practicará en aquellos casos de lumbociática con compromiso radicular evidente, que sean refractarios al tratamiento conservador o presenten déficit motor severo o progresivo. Sólo suele ser necesaria en < 10% de los casos de hernia discal y, al igual que en la lumbalgia crónica, su éxito es más previsible en pacientes sin compensación económica pendiente o incapacidad laboral transitoria. En pacientes con estenosis de canal raquídeo, una causa común de lumbalgia irradiada a extremidades en pacientes de edad avanzada, la cirugía descompresiva estaría indicada en caso de dolor intratatable o deterioro funcional progresivo.

17 Enfermedades óseas metabólicas

Osteoporosis

Concepto

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la resistencia ósea que hace que una persona sea más propensa a sufrir fracturas, principalmente vertebrales, de la extremidad distal del radio y de la cadera.

Epidemiología

Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, que afecta al 30-40% de las mujeres posmenopáusicas y al 50% de las personas mayores de 75 años. En España la padecen alrededor de 3,5 millones de personas.

Etiopatogenia

El hueso es un tejido vivo que presenta un sistema continuo de recambio óseo equilibrado durante toda la vida, con una fase de formación y otra de resorción. En la osteoporosis hay un desequilibrio en este proceso, lo que condiciona una pérdida de hueso.

La génesis de la enfermedad es multifactorial, intervienen marcadores moleculares del remodelado óseo, como el sistema RANK/RANKL/OPG, que son miembros de la familia del factor de necrosis tumoral alfa, que actuarían en la diferenciación y activación de los osteoclastos (células de resorción ósea). También se han descrito factores genéticos

asociados a una densidad ósea baja, como el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D, del gen del receptor de los estrógenos y del gen del colágeno tipo 1 (COLIA1).

Los factores de riesgo más conocidos de padecer osteoporosis son: la edad avanzada, el sexo femenino, la raza blanca, los antecedentes familiares de osteoporosis (la herencia condiciona el 40-50% de la masa ósea), el déficit de estrógenos antes de la menopausia o la menopausia precoz, la ingesta de calcio reducida, el peso corporal bajo, la vida sedentaria, la nuliparidad y los tóxicos como el alcohol y el tabaco.

Existen varias herramientas para cuantificar el riesgo de fractura, la más popular es el FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>). Una vez seleccionado el país, se introduce la edad y sexo del paciente, peso y talla, antecedentes de fractura, de artritis reumatoide, de fractura de cadera en los padres, uso de corticoides, tabaco y alcohol y la menopausia precoz entre otros. El FRAX proporciona resultados al estilo del riesgo cardiovascular de Framingham, es decir, riesgo de fractura a 10 años. Se puede calcular incluyendo o no los resultados de la densitometría (DXA). Los factores que más influyen en el riesgo de fractura son la edad, el antecedente de fractura y la densitometría. Actualmente no existe un acuerdo sobre el umbral de riesgo de fractura a considerar como alto en población española, se ha propuesto que un riesgo mayor del 10% para fractura osteoporótica en general puede considerarse como riesgo elevado. La consecuencia de este umbral es relevante, tanto a la hora de solicitar una DXA como a la hora de decidir iniciar un tratamiento.

Clasificación

La osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria

(Tabla 17.1).

Tabla 17.1.- Clasificación etiológica de la osteoporosis

Osteoporosis primaria

Juvenil, del adulto joven, postmenopáusica, senil, del embarazo

Osteoporosis secundaria

Endocrinas

Hipogonadismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, diabetes mellitus tipo 1

Genéticas

Osteogénesis imperfecta, homocistinuria, hemocromatosis, Ehler Danlos, Marfan, Turner

Digestivas

Hepatopatías, gastrectomía, malabsorción

Renales

IRC, acidosis tubular primaria

Farmacológicas

Heparina, glucocorticoides, dicumarínicos, antiepilépticos, litio

Hematológicas

Mieloma, leucemia, linfoma, macroglobulinemia, mastocitosis sistémica, talasemia, anemia perniciosa

Otras

Inmovilización, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, alcoholismo, pacientes trasplantados

Cuadro clínico

Es una enfermedad asintomática hasta que se produce la fractura, por lo general por un traumatismo de baja intensidad. La fractura depende de la disminución de la densidad mineral ósea y de factores independientes de la masa ósea como: disminución de la agudeza visual, la coordinación deficiente, las enfermedades neurológicas asociadas y la ingesta de fármacos sedantes.

Las fracturas de la extremidad distal del radio (fractura de Colles), producen dolor,

deformidad e impotencia funcional, que se cronifica en la mitad de los casos. Las fracturas vertebrales son las más frecuentes, se localizan en la región dorsal y lumbar alta, habitualmente son múltiples y pueden ser asintomáticas o provocar dolor agudo en el momento de producirse y a la larga dolor mecánico. Las fracturas múltiples se asocian a pérdida de estatura y aumento de la cifosis dorsal.

Las fracturas de cadera son la consecuencia clínica más grave de la osteoporosis por el riesgo de complicaciones (infecciones y tromboembolismo) o de muerte. En un estudio de fracturas de cadera en Gran Canaria entre 1989 y 1993, se encontró una tasa de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para personas mayores de 50 años de 127,8 en 1989 y de 170,1 en 1993. El 88% de los pacientes fueron ingresados en centros hospitalarios, falleciendo el 5,8% en el primer mes y el 29% en el primer año.

Pruebas de laboratorio

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son sustancias liberadas a la circulación durante la formación y/o resorción ósea. Los marcadores de formación son la fosfatasa alcalina ósea, la osteocalcina y los propéptidos del procolágeno tipo I. Los principales marcadores de resorción son la fosfatasa ácida tartrato resistente, la piridinolina, la desoxipiridinolina y los telopéptidos del colágeno tipo I.

Estos marcadores no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis y no son de uso rutinario en la clínica diaria, aunque sí son esenciales en la investigación.

En la osteoporosis idiopática y posmenopáusica es común encontrar niveles normales de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.

Diagnóstico

La radiografía simple tiene varios inconvenientes como método diagnóstico: los defectos de técnica, la subjetividad del observador y la necesidad de la pérdida de más del 30% de la masa ósea para que se pueda detectar osteoporosis. Los signos radiológicos son el resalte de los platillos vertebrales y la disminución de la densidad de los cuerpos con refuerzo de las trabéculas verticales. En caso de fractura, hay una disminución de la altura del cuerpo vertebral anterior, medio o posterior mayor del 20%, medido en una radiografía lateral. Son típicas las vértebras con hundimiento del platillo vertebral superior y forma de cuña.

El “patrón oro” para cuantificar la masa ósea y para predecir el riesgo de fracturas es la densitometría de rayos X de doble energía (DEXA), que es una técnica rápida, de radiación baja y buena precisión. Determina la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en la cadera. La OMS propuso en 1994 unos criterios para la definición de osteoporosis relacionados con los datos aportados por la DEXA, considerando osteoporosis cuando la densidad mineral ósea es inferior a $-2,5$ desviaciones estándar respecto a la media de la población adulta joven, y osteoporosis grave, cuando además se asocian una o más fracturas por fragilidad. Se considera osteopenia cuando la densidad mineral ósea se sitúa entre $-2,5$ y -1 desviaciones estándar, y normal cuando está por encima de -1 desviación estándar.

Se han dictado unas recomendaciones para la realización de una densitometría ósea: mujeres mayores de 65 años, mujeres postmenopáusicas con uno o más factores de

riesgo de osteoporosis, mujeres postmenopáusicas que han sufrido una fractura por fragilidad, déficit de estrógenos y enfermedades o tratamientos que predispongan la osteoporosis.

Otras técnicas utilizadas para determinar la densidad mineral ósea son la TAC, la ultrasonografía cuantitativa y la densitometría periférica de falange y calcáneo.

La biopsia ósea es una prueba cruenta y se realiza sólo ante la sospecha de infiltración tumoral.



APLASTAMIENTOS VERTEBRALES MÚLTIPLES EN OSTEOPOROSIS

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar sobre todo con la osteomalacia, el mieloma múltiple, las metástasis

óseas y el hiperparatiroidismo primario.

Un estudio elemental constaría de historia clínica y las siguientes pruebas complementarias: hemograma, VSG, proteinograma, hormonas tiroideas y bioquímica elemental con calcio, fosfatos, fosfatasa alcalina y PTH.

Tratamiento

Prevención

- Se debe aconsejar una ingesta adecuada de calcio, fundamentalmente con una dieta rica en productos lácteos, la dosis es de 1,5 gr/d en embarazadas, durante la lactancia y desde la menopausia y de 1 gr/d en el resto de casos. - Tomar el sol 15 minutos diarios.
- Practicar ejercicio físico con regularidad.
- Tratamiento con estrógenos en las mujeres con menopausia precoz y síntomas climatéricos.
 - Evitar las caídas.
 - Abandono de hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco.

Tratamiento

Los fármacos más empleados en la osteoporosis son los antirresortivos como los estrógenos, el raloxifeno, la calcitonina y los bisfosfonatos. Están indicados tanto para prevenir la pérdida acelerada de masa ósea como en pacientes diagnosticados de osteoporosis con ó sin fracturas.

Todo tratamiento para la osteoporosis se debe acompañar de un aporte de calcio de 1500 mg

diarios. Debido a la alta frecuencia de déficit de vitamina D en la población, es norma utilizar calcio con suplementos de Vitamina D (unas 800 U de Vit D3 cada día), especialmente en personas ancianas con poca actividad y poco expuestos al sol.

Los estrógenos son eficaces en la reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera, sobre todo cuando se administran al comienzo de la menopausia, mejorando los síntomas climatéricos y el perfil lipídico. Deben administrarse con pequeñas dosis de progestágenos para evitar la aparición de cáncer de endometrio. Sus efectos adversos son el aumento del riesgo relativo de tromboembolismo, cáncer de mama (sobre todo en tratamientos prolongados) y enfermedad cardiovascular. Estudios recientes cuestionan su utilización, por lo que actualmente sólo se aconsejan en los primeros años tras la menopausia para el control de los síntomas climatéricos.

El raloxifeno y el bazedoxifeno son moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Producen aumento de la masa ósea, reducción del riesgo de fracturas vertebrales y mejoría del perfil lipídico, sin aumentar el riesgo de cáncer de mama ni endometrio.

La calcitonina de salmón es una hormona polipeptídica que inhibe la actividad osteoclástica. La administración intranasal de 200 U diarias, reduce la pérdida de masa ósea y presenta un efecto antifractura vertebral en las mujeres postmenopáusicas. Es un fármaco que se usa muy poco en la actualidad por existir otros mucho más eficaces.

Los bisfosfonatos han supuesto la gran novedad en el tratamiento de la osteoporosis en los últimos años, siendo terapia de primera elección en muchos casos. Tienen un efecto

antirresortivo por la disminución de la actividad osteoclastica. El etidronato, el alendronato y el risedronato reducen la pérdida de masa ósea y la aparición de fracturas vertebrales. El alendronato y risedronato, además, disminuyen el riesgo de fractura de cadera. Recientemente se ha comercializado el ibandronato, que también reduce las fracturas vertebrales (no así las de cadera) y tiene la ventaja de la administración oral mensual. El zoledrónico es uno de los bisfosfonatos que se administran por vía intravenosa, habiendo demostrado que una infusión anual de 5 mg es capaz de reducir las fracturas y la mortalidad.

El alendronato y el risedronato, los dos más eficaces junto con el zoledrónico, se administran en una sola dosis semanal de 70 mg y 35 mg respectivamente. Los bisfosfonatos también reducen la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides. También existen formulaciones mensuales de risedronato y de ibandronato.

Otros tratamientos que se pueden emplear son los andrógenos (en varones con hipogonadismo) y las tiazidas (en pacientes con hipercalciuria). La teriparatida u hormona paratiroidea [1-34], y la forma completa de la PTH 1-84, son agentes estimuladores de la formación ósea que se administran de forma subcutánea y diaria. Producen importantes incrementos de la densidad mineral ósea y descensos del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a un receptor celular llamado RANKL lo que ocasiona una inhibición en la formación de osteoclastos y en su funcionalidad. Reduce la aparición de fracturas tanto vertebrales como de cadera.

El tratamiento de la fractura osteoporótica consiste en reposo absoluto y las medidas ortopédicas y quirúrgicas concretas en cada caso. Las fracturas vertebrales precisan

analgésicos, reposo y corsé. En casos de dolor vertebral intenso y refractario al tratamiento farmacológico se realiza la vertebroplastia y la cifoplastia, que consisten en la inyección guiada de cemento acrílico en la vértebra fracturada, de forma directa (vertebroplastia) o a través de un balón inflable (cifoplastia). En los últimos años se ha cuestionado la utilidad de la vertebroplastia y cifoplastia debido a que al año de tratamiento no hay diferencia con los grupos placebo.

Osteomalacia

Concepto

La osteomalacia se produce por un retraso en la mineralización de la matriz orgánica nueva u osteoide, produciendo un exceso de hueso no mineralizado y disminuyendo la resistencia ósea. En los niños, recibe el nombre de raquitismo.

Etiología

Las causas de osteomalacia son básicamente el déficit de vitamina D, el déficit de fosfatos y alteraciones de la mineralización (Tabla 17.2). La osteomalacia oncogénica, es producida por tumores benignos de pequeño tamaño y de origen mesenquimal.

Tabla 17.2.- Clasificación de la osteomalacia

1) Déficit de vitamina D

- Extrínseco
 - Déficit nutricional
 - Déficit de la síntesis cutánea
- Intrínseco
 - Malabsorción intestinal
 - Hepatopatía
 - Insuficiencia renal crónica
 - Anticonvulsivantes
- Hereditario
 - Raquitismo vitamina D dependiente

2) Déficit de fosfatos

- Malnutrición / Malabsorción
- Acidosis metabólica crónica
- Diálisis
- Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
- Osteomalacia oncogénica

3) Alteraciones de la mineralización

- Hipofosfatasia
- Fibrogénesis imperfecta
- Intoxicación alumínica
- Etidronato
- Fluorosis

Cuadro clínico

Puede ser asintomática y presentarse como osteopenia radiológica o provocar dolor óseo y debilidad muscular, lo que a veces lleva a confundirla con artropatías inflamatorias y miopatías.

El dolor predomina en la columna lumbar, pelvis y extremidades inferiores, empeorando con la palpación, la actividad y la sobrecarga. La debilidad muscular es de predominio proximal, cursa con atrofia moderada sin compromiso neurológico.

En algunos casos se producen fracturas sin traumatismo, de curso crónico, que se conocen como seudofracturas de Looser. Pueden aparecer fracturas verdaderas y deformidades en columna, tórax o pelvis, estas últimas son más frecuentes en niños.

Pruebas de laboratorio

La osteomalacia cursa de forma característica con cifras elevadas de fosfatasa alcalina y, a menudo, descenso del fósforo. Cuando la causa es el déficit de vitamina D se observa: hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento de fosfatasa alcalina y de PTH. En el déficit de fosfatos encontramos: aumento de fosfatasa alcalina e hipofosfatemia, con vitamina D y PTH dentro de la normalidad.

Radiología y gammagrafía ósea

La radiografía simple muestra estructuras óseas poco nítidas, disminución de las trabéculas en el hueso esponjoso, vértebras en cristal esmerilado o bicóncavas y disminución del espesor cortical en huesos largos. Las seudofracturas de Looser se aprecian como imágenes radiolúcidas de bordes esclerosos, bilaterales y simétricas, perpendiculares a la cortical del hueso, que se localizan en pelvis, escápula, diáfisis de fémur o en las costillas. El “síndrome de Milkman” se refiere a la combinación de seudofracturas múltiples, bilaterales y simétricas en un paciente con osteomalacia.

En la gammagrafía ósea se aprecia un aumento de captación del radiotrazador por los huesos de predominio trabecular y las seudofracturas.

Diagnóstico

Se realiza por los datos clínicos, analíticos y radiológicos sugestivos y, en algunos

casos, mediante biopsia ósea con doble marcaje con tetraciclina. El principal diagnóstico diferencial se debe realizar con la osteoporosis.

Tratamiento

Consiste en corregir la causa. Si es debida a malabsorción, tratamiento con anticonvulsivantes (generalmente en niños), insuficiencia renal o raquitismo vitamina D dependiente, está indicada la vitamina D. Si la causa es el déficit de fosfatos, se deben administrar vitamina D y fosfatos. Todos los pacientes deben mantener una ingesta diaria de calcio de 1000 mg.

Enfermedad de Paget

Concepto

La enfermedad de Paget u osteítis deformante, es una osteopatía focal de alto remodelado óseo, que comienza con una intensa resorción ósea, seguida de una repuesta del hueso que lleva a una neoformación de tejido óseo de estructura anormal y propiedades mecánicas alteradas.

Epidemiología

Afecta al 3% de la población mayor de 40 años, con una frecuencia algo mayor en varones. El pico de mayor incidencia es a los 65 años. Existe una fuerte tendencia a la agregación familiar y una distribución geográfica irregular. La enfermedad de Paget rara vez se diagnostica antes de los 40 años; el denominado “Paget juvenil” es en realidad la hiperfosfatasemia familiar idiopática.

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad de Paget es desconocida. Está producida por la acción sinérgica de factores genéticos y ambientales, a través de una infección latente de los osteoclastos en personas genéticamente susceptibles.

Entre un 15-40% de los pacientes con enfermedad de Paget tienen algún familiar de primer grado afecto, los familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad tienen un riesgo aumentado por siete de padecerla y, existe una asociación de la enfermedad con varios grupos HLA.

La acción de factores ambientales se basa en la implicación de agentes víricos

(paramixovirus), contenidos en el núcleo y citoplasma de osteoclastos de pacientes con la enfermedad.

Anatomía patológica

La enfermedad de Paget tiene fases activas e inactivas. La fase activa comienza con la lesión osteolítica, más adelante la fase mixta osteolítica y osteoesclerótica y, finalmente, la fase esclerótica. Estas fases se observan en huesos largos, mientras que en la pelvis casi siempre se detecta la fase esclerótica. Es posible encontrar zonas dentro de un mismo hueso en distinta fase.

La fase temprana u osteolítica se caracteriza por un aumento de la velocidad de la resorción ósea, con la presencia de numerosos osteoclastos gigantes multinucleados. En la médula ósea existe un aumento de la vascularización y ausencia de células inflamatorias.

En la fase intermedia o mixta, se reclutan grandes cantidades de osteoblastos que dan lugar a la formación acelerada de hueso nuevo. Las fibras de colágeno se depositan de forma desorganizada, creando un hueso con “patrón en mosaico”, con la sustitución del hueso lamelar normal por un tejido óseo de estructura anómala con predominio del depósito en periostio y endostio.

La fase esclerótica es el resultado de una disminución en la velocidad de recambio óseo, con desaparición notable del número de osteoclastos y osteoblastos, la pérdida de la diferenciación córtico-medular, la presencia de trabeculación caótica y la disminución de la vascularización. Al final se alcanza un estadio de agotamiento de los mecanismos de remodelado óseo, es la “fase quemada”.

Como consecuencia de todas estas alteraciones, el hueso pagético presenta un volumen y grosor mayor de lo habitual, con sus propiedades biomecánicas alteradas. Se produce una deformidad de los huesos largos que soportan carga, con predisposición a las fracturas, además de compresiones vasculares y neurológicas por deformidad de los huesos planos y artrosis por incongruencia articular.

Cuadro clínico

Existen formas monostóticas, que afectan a un solo hueso, y formas poliestóticas. La enfermedad de Paget es asintomática hasta en el 80% de los casos y es habitual que se diagnostique al hacer una radiografía o gammagrafía ósea por otro motivo, o por detectar un aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Los huesos más afectados son la pelvis, vértebras, fémur proximal, cráneo y tibia, aunque cualquier hueso puede afectarse.

El síntoma principal es el dolor, que puede ser óseo o articular. En este último caso ocurre por artropatía degenerativa, habitualmente en la cadera. El dolor óseo es más frecuente en la fase tardía, se origina a menudo por las lesiones líticas, tiene una intensidad de ligera a moderada y no desaparece con el reposo.

Otras manifestaciones son el aumento de calor local en las zonas afectadas y la deformidad esquelética; en el fémur y el húmero el arqueamiento es lateral y en la tibia es anterior (“tibia en sable”). La afectación craneal produce un aumento del tamaño de la cabeza con protuberancia frontal.

En el curso de la enfermedad pueden aparecer una serie de complicaciones: artrosis secundaria, fracturas por fragilidad del hueso pagético, sarcomas óseos (inferior al 1%),

insuficiencia cardiaca (en las formas polioestóticas y por alto gasto), compresión de pares craneales (hipoacusia), cefalea, compresión radicular y mielopatía. La hipercalcemia aparece cuando hay inmovilización.

Pruebas de laboratorio

En la enfermedad ósea de Paget se utilizan marcadores bioquímicos de remodelado óseo para el control de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Las cifras de fosfatasa alcalina son muy altas, probablemente como en ninguna otra enfermedad del hueso y se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los marcadores de resorción ósea como la hidroxiprolina urinaria y la fosfatasa ácida tartrato resistente, también están aumentadas. Estos tres marcadores pueden ser normales en un 15% de los pacientes con enfermedad de Paget monostótica, por lo que en estos casos se recomienda la determinación de marcadores más sensibles como la piridinolina o el N-telopéptido del colágeno.

Los reactantes de fase aguda suelen ser normales.

Radiología y otras técnicas de diagnóstico

Las alteraciones radiológicas son el agrandamiento de los huesos, con trabeculación grosera, el engrosamiento cortical y la deformidad.

En las fases líticas (poco frecuente en radiografía) se observan zonas de osteoporosis circunscrita en cráneo y lesión radiolúcida de aspecto en “uve” en huesos largos. Con el progreso de la enfermedad, el hueso aparece esclerótico o con áreas mixtas osteolíticas y escleróticas, con pérdida de la diferenciación entre hueso trabecular y cortical, que es el

aspecto radiológico habitual.

En la pelvis, es frecuente la afectación del íleon, con engrosamiento de la línea ileopectínea. En las vértebras aparece una imagen conocida como “marco de ventana”, por aumento de tamaño y engrosamiento de los bordes de la vértebra. En el cráneo, la imagen típica es el engrosamiento del diploe, con o sin focos de esclerosis localizada.



VERTEBRA PAGETICA L3

La gammagrafía ósea con Tc⁹⁹ es más sensible que la radiografía, pero menos específica. Se utiliza para la detección precoz de la enfermedad, el estudio de su extensión y para determinar la eficacia del tratamiento en pacientes con enfermedad poco extensa, con marcadores bioquímicos normales.

La TAC y la RMN sólo se utilizan para valorar las complicaciones: compresiones neurológicas o extensión de la lesión en casos de sarcoma secundario.

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad de Paget es fundamentalmente radiológico, reservando la biopsia ósea para los casos en que se pueda confundir con carcinoma de próstata con metástasis osteoblásticas y más raramente ante la sospecha de mieloma o linfoma.

Diagnóstico diferencial

Se realiza con las neoplasias óseas (primarias o metastásicas) y con otras causas de esclerosis y aumento del tamaño del hueso, como el hemangioma vertebral, la osteodistrofia renal y la osteomielitis.

Tratamiento

Las indicaciones del tratamiento de la enfermedad de Paget son: 1) enfermedad activa con aumento de la cifra de marcadores de remodelado óseo por encima del 25-50% de los valores normales, 2) pacientes sintomáticos con deformidades y complicaciones óseas, articulares o neurológicas, 3) pacientes asintomáticos con lesiones en zonas de riesgo, como la base del cráneo, columna vertebral o huesos largos de extremidades inferiores, 4) preparación para la cirugía ortopédica y 5) inmovilización prolongada.

El dolor óseo o articular se trata con medidas ortopédicas, rehabilitación y antiinflamatorios no esteroideos, asociados o no al resto de fármacos supresores de la enfermedad.

Los fármacos para el manejo de la enfermedad son los antirresortivos: bisfosfonatos y calcitonina.

Los bisfosfonatos son el tratamiento de elección de la enfermedad. Su forma de

administración es oral o intravenosa, en ciclos de tratamiento, que se repiten en relación con la respuesta de los marcadores bioquímicos y/o la reaparición de los síntomas.

El etidronato y clodronato, primeros bisfosfonatos usados para el tratamiento, son poco utilizados debido a la aparición de fármacos más potentes.

El tiludronato, se administra vía oral (400 mg/d, tres meses). El pamidronato, vía intravenosa, precisa individualizar la dosis y el número de tratamientos.

Los dos bisfosfonatos de uso más reciente para la enfermedad de Paget son el alendronato vía oral (40 mg/d, seis meses) y el risedronato vía oral (30 mg/d, 2 meses). Producen reducción de los marcadores bioquímicos en más del 50% de los pacientes y por periodos de 6 a 18 meses.

Otros bisfosfonatos actualmente en estudio son: neridronato, ibandronato, zoledronato y olpadronato.

La calcitonina de salmón se emplea a dosis de 100 U subcutánea o intramuscular diarias, durante uno o varios meses, seguida de 50-100 U a días alternos, ó 200-400 U/d para la forma nasal. Está especialmente indicada en casos de inmovilización, hipercalcemia, complicaciones neurológicas, insuficiencia cardíaca secundaria a la enfermedad, para disminuir el sangrado tras cirugía ortopédica y lesiones líticas severas en huesos de carga. Reduce los niveles de fosfatasa alcalina y de hidroxiprolina entre un 30-50% en la mitad de los pacientes a los tres meses, siendo el resto resistentes. Al suspender la calcitonina aparece una recaída clínica y bioquímica de la enfermedad.

La plicamicina, es un agente antineoplásico que se utiliza en los casos rebeldes a los

bisfosfonatos y calcitonina, y en la precirugía del sarcoma secundario. Produce toxicidad hepática, renal y medular.

La cirugía está indicada en la artrosis secundaria, fracturas patológicas y el compromiso neurológico severo.

Artrosis

Concepto

La artrosis (osteoartritis para los anglosajones) es el deterioro progresivo del cartílago articular inducido por complejas interacciones de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos y biomecánicos con componentes secundarios de la inflamación. La enfermedad afecta los procesos de la degradación y reparación del cartílago, hueso y sinovial.

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente y la principal causa de morbilidad e incapacidad así como de utilización de los recursos sanitarios, sobre todo en los ancianos.

Epidemiología de la artrosis primaria

Los factores de riesgo para el desarrollo de la artrosis varían de articulación a articulación, e incluso entre diferentes localizaciones en la misma articulación (Tabla 18.1).

La edad es el determinante más potente de la artrosis. Los cambios artrósicos comienzan desde la segunda década y a los 40 años el 90% de las personas tienen dichos cambios en las articulaciones que soportan peso (estudios de necropsias). El incremento es progresivo con la edad. En un estudio, el 37% de los adultos tenían evidencia de artrosis en manos o pies por radiografías, desde un 4% a los 20 años, hasta un 85% a los 80 años. De ellos, el 25% tenían artrosis moderada o severa y por debajo de los 45 años casi todos los casos fueron leves.

Globalmente se afectan ambos sexos por igual, pero antes de los 45 años es mayor en varones y después de 55 años es mayor en mujeres. La distribución articular es similar hasta los 55 años, pero por encima de esta edad la afectación de manos es más frecuente en mujeres y la artrosis de cadera más frecuente en

varones. En España, en un estudio de prevalencia de artrosis de rodillas y manos se observó que era más frecuente en mujeres en todos los grupos de edad.

En cuanto a la raza, los nódulos de Heberden son raros en la raza negra y la artrosis de cadera menos frecuente en China e India.

Aunque existen pocas diferencias en la frecuencia de artrosis entre climas fríos y cálidos, los síntomas son menos intensos en los climas cálidos.

Anatomía patológica

En la artrosis se producen dos hechos significativos:

1) Ablandamiento progresivo, ulceración y desintegración focal del cartílago articular.

2) Neoformación de hueso y excrecencias de cartílago en los márgenes de la articulación (osteofitos).

Los cambios más tempranos que se observan en el cartílago articular de la artrosis son: ablandamiento condromucoide focal por hinchazón de la matriz, pérdida focal de metacromasia y proliferación de condrocitos en los bordes de las fisuras.

Desde el punto de vista macroscópico, se produce dehiscencia del cartílago con la denudación progresiva de la corteza ósea, sobre todo en aquellas zonas que están sometidos a la mayor carga.

La formación de hueso nuevo se produce en dos localizaciones; en crecimientos en los bordes del cartílago articular (osteofitos) recubiertos por una capa de materia hialina y fibrocartílago, y en la médula inmediata subcondral, que es una metaplasia osificante focal de la base del cartílago articular. Las áreas quísticas subcondrales con frecuencia se localizan en la superficie superolateral del cotilo femoral que soporta carga.

Los tejidos sinoviales y capsulares se afectan en casos avanzados, con áreas

focales de sinovitis crónica secundaria. El ligamento redondo de la cabeza femoral y los ligamentos cruzados y los meniscos de la rodilla se desintegran, con inestabilidad secundaria.

Cartílago articular normal

El cartílago articular normal es relativamente acelular y con matriz muy hidratada (compuesta por agua en el 65-80%). El resto de la matriz lo componen proteoglicanos (2-38% del peso seco) y colágeno tipo II (48-62%).

Los proteoglicanos están formando agregados con un eje central al que se unen los glicosaminoglicanos de cadena larga (condroitin 4 sulfato, condroitin 6 sulfato y queratán sulfato).

Las fibras de colágeno se distribuyen en haces paralelos a la superficie del cartílago y están conectadas a los proteoglicanos. El colágeno tiene un turnover lento y los proteoglicanos algo más rápido.

El cartílago normal disipa las fuerzas y traumatismos por sus propiedades de compresibilidad, elasticidad y autolubricación. Cuando hay compresión, el cartílago se deforma gradualmente y de forma reversible y el agua va a la superficie de la articulación y cuando cesa la compresión, es absorbida. A pesar de ello, el cartílago tiene poca permeabilidad hidráulica.

Cartílago artrósico

La zona que separa el cartílago radial del calcificado es invadido por capilares. Las células se agrupan en racimos y el cartílago que bordea los osteofitos muestra evidencia de neoformación de cartílago hialino y fibrocartílago irregulares.

En la artrosis aumenta el contenido de agua del cartílago de forma significativa.

La concentración y los tipos de colágeno son similares al cartílago normal, pero las fibras son más pequeñas y los haces están distorsionados. Se ha observado un aumento de la actividad colagenasa. En los osteofitos el cartílago que los bordea

tiene una mayor concentración de colágeno de tipo I.

Los cambios más importantes en el cartílago de la artrosis ocurren en los proteoglicanos, que disminuyen con la progresión de la enfermedad, con disminución de agregados y aparición de cadenas de glicosaminoglicanos más cortas, disminución de queratán sulfato y aumento de la proporción de condroitin 4 sulfato/condroitín 6 sulfato. Estos cambios ocurren por aumento de la síntesis de enzimas por los condrocitos. Como consecuencia de la disminución de proteoglicanos, se producen alteraciones biomecánicas con disminución de la elasticidad del cartílago y aumento de la permeabilidad hidráulica.

La patogenia de los osteofitos no está aclarada, ya que pueden aparecer incluso con cartílago normal. Se han propuesto dos mecanismos: entrada de vasos en las capas basales del cartílago artrósico y cicatriz anormal de fracturas de estrés cerca de los márgenes articulares.

Etiopatogenia

La secuencia de los cambios artrósicos y la patogénesis no está totalmente aclarada. El proceso puede iniciarse por varios caminos, pero interviene más de un factor en la destrucción del cartílago (Tabla 18.1).

La edad es el factor de riesgo más fuerte en la artrosis primaria. Los cambios producidos por la edad pueden facilitar el desarrollo de la enfermedad por acumulación de agresiones o por alteraciones moleculares.

El factor genético interviene en la patogenia de los nódulos de Heberden.

Algún factor local es de gran importancia, además del envejecimiento, en la cadera. Las microfracturas y traumas repetidos a lo largo de la vida no está claro si predisponen a la artrosis. La artrosis se ha relacionado con actividades

ocupacionales y deportivas; por ejemplo, la artrosis de caderas, rodillas y hombros parece ser más común en mineros y las articulaciones de la mano derecha se afectaron más frecuentemente que los de la mano izquierda. Asimismo, se ha observado un aumento de la frecuencia de artrosis en los pacientes con hiperlaxitud articular.

La obesidad se asocia fuertemente con artrosis, sobre todo de rodillas, pero faltan evidencias de que sea la causa.

Las alteraciones de la matriz del cartílago parecen no ser primarias en muchos casos de artrosis, excepto en la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, las artritis por depósito de cristales y la ocronosis. En estos casos, las sustancias se depositan entre la matriz con lesión directa de los condrocitos ó bien conduciendo a trastornos biomecánicos en la matriz. En la artrosis secundaria a artritis, la degradación del cartílago es enzimática. A diferencia la artrosis primaria, en la que la degeneración del cartílago es la base del desarrollo de la enfermedad, en las secundarias es la vía final de otras causas de daño articular.

Las alteraciones de la regulación del metabolismo del condrocito por prostaglandinas, proteínas, interleucina-1 y colagenasa parecen ser más secundarias que primarias. La actividad metabólica del cartílago hialino es baja, con escasa tendencia a llenarse con nuevo cartílago las zonas dañadas, lo que sustenta la idea de que la incapacidad del cartílago para repararse a sí mismo es responsable del desarrollo irreversible de la artrosis.

Tabla 18.1.- Factores asociados con la artrosis

Factores genéticos

Sexo

Enfermedades hereditarias del colágeno tipo II (p.e. síndrome de Stickler)

Mutaciones en el gen del colágeno tipo II

Otras enfermedades hereditarias osteoarticulares
Raza y étnia

Factores no genéticos

Aumenta con la edad

Sobrepeso

Depleción de hormonas sexuales femeninas (p.e. estado postmenopáusica)

Cirugía articular previa (p.e. meniscectomía)

Enfermedades osteoarticulares adquiridas

Factores ambientales

Ocupación y demandas físicas en el trabajo

Traumatismos

Actividades de ocio y/o deportivas

Cuadro clínico

La artrosis es una enfermedad de evolución lenta con dolor, rigidez y limitación, cuya intensidad depende del grado de lesión y las articulaciones implicadas. En la artrosis primaria, los territorios afectados con mayor frecuencia por orden son: las manos (interfalángicas proximales y distales y la trapeciometacarpiana), los pies (sobre todo la primera metatarsfalángica), las rodillas, las caderas, la columna cervical y lumbar.

Con frecuencia no existe relación entre el grado de artrosis radiológica y los síntomas y sólo el 30% de los pacientes con signos radiológicos tienen clínica, aunque sí existe cierta correlación clínico-radiológica si se excluyen los osteofitos como criterio radiológico.

El síntoma principal es el dolor, de tipo mecánico, que con la enfermedad avanzada puede aparecer incluso en reposo. Es característico que el dolor aparezca con los cambios posturales y la sobrecarga articular, como al levantarse de una silla o al bajar escaleras en la artrosis de rodilla. Frecuentemente, el dolor se intensifica

inmediatamente antes de los cambios climáticos.

Debido a que el cartílago no posee nervios ni vasos, el origen del dolor suele ser multifactorial: elevación del periostio, presión sobre el hueso subcondral, microfracturas trabeculares, compromiso de ligamentos, sinovitis, capsulitis y espasmo de los músculos circundantes.

El dolor se acompaña a veces de inflamación aguda o subaguda, más frecuente en la artrosis erosiva. En articulaciones grandes se ha atribuido a diferentes grados de traumatismo o sinovitis inducida por cristales de compuestos de calcio como el pirofosfato.

La rigidez es común pero rara vez dura más de 15 minutos.

La limitación de la movilidad se desarrolla con el progreso de la enfermedad. En articulaciones que soportan peso, puede aparecer aflojamiento e inestabilidad por rotura de ligamentos y meniscos.

A la exploración física se observa dolor a la palpación y a la movilización, con crepitación o crujidos y ausencia de inflamación. El agrandamiento de la articulación por osteofitos produce una deformidad grosera tardía de consistencia dura y poco dolorosa. A veces puede existir derrame sinovial.

Compromiso articular específico

Dedos de manos

Los nódulos de Heberden se definen como el agrandamiento óseo y cartilaginoso en las facetas dorsolateral y dorsomedial (a menudo con flexión y desviación lateral) de las articulaciones interfalángicas distales de los dedos de las manos. Suelen ser múltiples, aparecen más a menudo después de los 45 años, con relación mujeres/varones de 10/1 y mayor frecuencia en madres y hermanas. Aparecen lentamente y otras veces muy rápido con dolor, quemazón y pérdida de

destreza. La palpación es habitualmente dura. Pueden aparecer quistes gelatinosos de la cara dorsal de la articulación.

La variedad de artrosis primaria que incluye nódulos de Heberden parece ligada a un gen autosómico único de carácter dominante en mujeres y recesivo en los hombres (un patrón similar al de los nódulos de Heberden solos). La artrosis generalizada en ausencia de nódulos de Heberden tiene una herencia poligénica.

Los nódulos en las interfalángicas proximales se denominan nódulos de Bouchard y habitualmente aparecen después que los nódulos de Heberden.

Existe una variedad de artrosis erosiva de interfalángicas en la cual hay un componente inflamatorio en la sinovial, siendo más frecuente la anquilosis que en la artrosis primaria.

Carpometacarpiana

Común en la artrosis primaria, con afectación de la articulación trapeciometacarpiana (rizartrrosis) y, con frecuencia de la trapecioescafoidea, asociadas ó no a nódulos.

Cadera

La artrosis de cadera es más frecuente en varones, pudiendo ser uni o bilateral. Los síntomas típicos son el dolor (a veces irradiado a rodilla, muslo o nalga) y la cojera con marcha de pato y dificultad para levantarse de los asientos. La exploración muestra en casos evolucionados el miembro en rotación externa, flexión y aducción.

Rodilla

Afectación frecuente en la artrosis primaria. La exploración física es a menudo normal, pudiendo a veces observarse sinovitis leve y derrame articular y más frecuentemente crepitación al explorar la rótula. En fases evolucionadas aparecen desviaciones en varo o, menos común, en valgo, inestabilidad y subluxación, que

conducen a cojera evidente.

Metatarsfalángica del primer dedo del pie

Es un lugar común de la artrosis primaria, de comienzo insidioso agravado por el uso de calzado ajustado. A veces provoca dolor e inflamación local por bursitis de la cara interna de la articulación, que puede confundir con un ataque de artritis gotosa. Con el paso del tiempo, aparece desviación en valgo (hallux valgus o “juanete”). En otras ocasiones no existe desviación en presencia de dolor intenso y cambios muy marcados en la radiografía, que se conoce como “hallux rigidus”.

Hombro

Las manifestaciones clínicas en el hombro son variadas desde malestar leve a destrucción articular. Los osteofitos de la articulación acromioclavicular puede lesionar el tendón del manguito de los rotadores originando una tendinitis o su rotura.

El hombro puede destruirse rápidamente en una forma de artrosis agresiva asociada a enfermedad por depósito de cristales de calcio conocido como hombro de Milwaukee.

Columna

La artrosis de la columna afecta a las articulaciones interapofisarias y a los discos intervertebrales. Esta última se denomina espondilosis y los cambios degenerativos se producen en el núcleo pulposos.

La formación de osteofitos es característica, suelen ser anteriores y no provocan síntomas, salvo excepcionalmente disfagia, ronquera o tos. Los cambios radiológicos son más frecuentes en los ápices lordóticos y cifóticos C5, D8 y L4, que se correlacionan con las áreas de mayor movilidad de la columna, aunque a veces la distribución es difusa. La artrosis de la columna produce dolor (a veces referido hacia una zona más distal a la lesión), rigidez y a veces radiculopatía

compresiva. La compresión de raíces en los agujeros de conjunción puede ser anterior (espondilosis) o posterior (por artrosis de interapofisarias) y ocurre más a menudo en la columna cervical debido al escaso diámetro del canal, aunque también ocurre en la región lumbar baja.

Puede haber mielitis compresiva cervical, que se caracteriza por pérdida de fuerza con paresia espástica de evolución muy lenta e inicio en miembros inferiores. Asimismo, ocasionalmente puede producirse compresión de las arterias vertebrales en la región cervical, que provoca vértigo, pérdida de tono muscular en miembros inferiores sin pérdida de conciencia (*drop-attacks*), cefalea y alteraciones de la visión, que cursa por brotes asociados con cambios posturales cervicales. Se diagnostica mediante eco-doppler y angiografía.

Pruebas de laboratorio

No existen anomalías relevantes, las pruebas de laboratorio se solicitan para descartar otras enfermedades y causas de artrosis secundaria. En estos casos podría estar indicado solicitar un estudio del metabolismo fosfocálcico y del hierro para descartar enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio y hemocromatosis. El líquido sinovial es de características mecánicas (< 2.000 leucocitos/mm³). La biopsia sinovial muestra en ocasiones inflamación crónica leve.

Radiología

Los dos principales problemas que plantea la radiografía son la poca expresividad en la artrosis incipiente y la falta de correlación con la sintomatología. Sin embargo, cuando aparecen los datos radiológicos típicos de artrosis es suficiente para establecer el diagnóstico y rara vez se requieren otros métodos diagnósticos.

Los signos radiológicos típicos de la artrosis son:

1) estrechamiento del espacio articular, que suele ser asimétrico o parcial; por

ejemplo, en la rodilla se observa preferentemente en el compartimento femorotibial interno. La anquilosis es rara, salvo en la artrosis erosiva de manos.

- 2) Esclerosis subcondral.
- 3) Osteofitos marginales.
- 4) Otros: quistes óseos subcondrales, deformidades y cuerpos libres.

Los osteofitos se correlacionan con envejecimiento y, en los criterios radiológicos propuestos para la artrosis, en ausencia de estrechamiento y esclerosis no son suficientes para el diagnóstico.

Si se sospecha compresión radicular o medular están indicadas las proyecciones oblicuas de columna cervical, pero sobre todo la resonancia magnética.

En las manos es frecuente la palpación de nódulos artrósicos evidentes con pocos cambios radiológicos. Las articulaciones metacarpofalángicas no suelen afectarse en la artrosis primaria; si están implicadas, debemos sospechar artrosis secundaria.

En la artrosis de cadera es más frecuente el estrechamiento superoexterno, que a la larga puede conducir a destrucción de la cabeza femoral y a veces a protrusión acetabular.

En la artrosis de rodilla es más frecuente la afectación fémorotibial interna y la fémoropatelar.

Formas clínico-radiológicas

Artrosis primaria generalizada

Es la artrosis idiopática que afecta a tres o más articulaciones. El prototipo sería una mujer de edad media, con afectación de rodillas, interfalángicas distales, rizartrrosis, hallux rigidus y artrosis de columna, con más afectación radiológica que clínica y pronóstico bueno.

Artrosis erosiva

Es rara, afecta a interfalángicas de manos en mujeres, usualmente con carácter hereditario, y puede confundir con artritis por la inflamación local y porque la biopsia, con frecuencia, no diferencia a ambas. Cursa con erosiones centrales y a veces plantea el diagnóstico diferencial con la artritis psoriásica.

Condromalacia rotuliana

Es un proceso típico de mujeres jóvenes y puede ser el precursor de artrosis femoropatelar. Se caracteriza por dolor mecánico con o sin derrame articular, siendo la prueba diagnóstica de elección la resonancia magnética.

Artrosis secundaria (Tabla 18.2)

Ocurre en respuesta a algún factor responsable subyacente local o sistémico. Se debe sospechar en individuos jóvenes, localizaciones atípicas (por ejemplo, metacarpofalángicas, hombro y tobillo, que son poco frecuentes en la artrosis primaria) y si coexiste con otras enfermedades.

Puede ser secundaria a traumatismo agudo o crónico (profesional), a otras enfermedades articulares (rotura meniscal, luxación rotuliana, artritis, displasia, genu varo, epifisiolisis, hemartrosis repetida, etc). Algunas de ellas están relacionadas con el depósito de cristales de pirofosfato cálcico, como la hemocromatosis, que cursa con artrosis secundaria en segunda y tercera metacarpofalángicas así como condrocalcinosis.

Artrosis de cadera rápidamente destructiva

Esta rara entidad afecta principalmente a mujeres mayores. En las radiografías seriadas se observa una disminución progresiva del espacio articular a lo largo de los meses. La afectación es típicamente unilateral.

Tabla 18.2.- Clasificación de las artrosis

PRIMARIA

- Articulaciones periféricas
- Columna: interapofisarias, intervertebrales
- Subsíndromes:
 - Artrosis generalizada
 - Artrosis erosiva
 - Condromalacia rotuliana

SECUNDARIA

- Postraumática
 - Aguda
 - Crónica: ocupacional, deportes.
- Desórdenes articulares subyacentes
 - Fracturas, infección
 - Artritis
 - Necrosis aséptica
 - Displasias, epifisiolisis
- Desórdenes sistémicos endocrinos o metabólicos
 - Ocronosis
 - Enfermedad de Wilson
 - Hemocromatosis
 - Acromegalia
- Enfermedad por depósito de cristales
- Sobreutilización de infiltraciones con esteroides
- Artropatía de Charcot

Diagnóstico

El diagnóstico de artrosis es fácil, los nódulos de Heberden y Bouchard son típicos y no ofrecen dudas. En el resto de articulaciones, los hallazgos radiológicos suelen aportar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Debido a la alta frecuencia con que aparecen signos radiológicos de artrosis, siempre debemos descartar otras enfermedades reumáticas asociadas. La artrosis

puede diferenciarse fácilmente de la artritis reumatoide, quizá plantea alguna duda con la artritis psoriásica (cuando ésta afecta a interfalángicas distales) y la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico.

Existe una forma de enfermedad ósea vertebral en la cual aparecen grandes espolones por calcificación del ligamento vertebral común anterior, conocida con enfermedad de Forestier – Rotés Querol o hiperostosis esquelética idiopática difusa. Tiene cierta predilección por la columna dorsal, sobre todo en la cara anterolateral derecha. Se sabe que este cuadro se produce en ausencia de degeneración discal y por tanto se debe diferenciar de la espondilosis ordinaria. Suele aparecer en ancianos y es con frecuencia asintomática. También produce espolones en localizaciones periféricas, sobre todo en olécranon y calcáneo.

Tratamiento

Uno de los consejos más útiles que se pueden dar al paciente con artrosis es el reposo y la protección articular, realizando las tareas del hogar y el trabajo con posturas cómodas y dispositivos o aparatos que ahorren esfuerzos. El reposo también se consigue con la utilización de collarín o corsé, férulas en manos, plantillas de descarga del pie y bastones.

También son útiles la aplicación de calor local y la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular, por ejemplo andar por terreno llano y practicar la natación. En la artrosis de manos son muy beneficiosos los baños de agua caliente o con parafina líquida.

En los pacientes con sobrepeso se debe combatir la obesidad, sobre todo en la artrosis de miembros inferiores.

Los fármacos de elección son los analgésicos (paracetamol, codeína, dihidrocodeína y tramadol), que se administran durante un tiempo razonable antes de recurrir a otros fármacos. En todas las guías aparece el paracetamol como el

analgésico de primera elección. Los antiinflamatorios no esteroideos se reservan para los casos que no responden o se acompañan de cierto grado de sinovitis. En los pacientes con factores de riesgo de úlcera gástrica (mayores de 65 años, antecedentes de úlcera gastroduodenal y toma de corticoides o anticoagulantes) se pueden administrar los antiinflamatorios inhibidores altamente selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib).

También pueden ser de utilidad las infiltraciones con glucocorticoides intraarticulares o en partes blandas, si bien normalmente es temporal. Se ha demostrado cierta eficacia de los antiinflamatorios y la capsaicina por vía tópica en la gonartrosis, teniendo en cuenta que son bien tolerados y no interaccionan por lo general con otros tratamientos, podrían usarse en casos leves.

Durante muchos años, los laboratorios han perseguido el descubrimiento de sustancias reparadoras del cartílago, incluso existen algunos compuestos comercializados anunciando propiedades regeneradoras administradas por vía oral o intraarticular. Desgraciadamente, hasta ahora no se ha demostrado que ninguna de esas sustancias pueda influir en la evolución del proceso artrósico de forma importante. Dentro de estas sustancias se encuentran el sulfato de glucosamina, el condroitín sulfato y la diacereína vía oral y el ácido hialurónico vía intraarticular. En varias publicaciones se ha comunicado que todas ellas tienen un efecto analgésico muy discreto.

El tratamiento quirúrgico ha supuesto un notable avance en el tratamiento de la artrosis. Se realizan lavado articular y debridamiento artroscópico, artrodesis, osteotomías correctoras, y, sobre todo, las endoprótesis de cadera y rodilla. Las prótesis son las que realmente se han mostrado eficaces en la artrosis de cadera y rodilla.

Pronóstico

La artrosis generalmente progresa lentamente de forma intermitente, aunque se estabiliza en algunos pacientes. El pronóstico parece diferir según la articulación afectada.

En la artrosis de manos, la mayor edad es el más factor fuerte de progresión.

En la artrosis de cadera, los factores de riesgo para progresar hacia el reemplazamiento protésico son el sexo femenino, los patrones de migración superior de la cabeza femoral, el dolor nocturno y la menor capacidad funcional basal.

En la artrosis de rodilla, los factores de riesgo de deterioro son el mayor índice de masa corporal, la inestabilidad articular, las alteraciones de la alineación (genu varo o genu valgo), la presencia de nódulos de Heberden, la menor densidad mineral ósea y los bajos niveles de vitamina D.



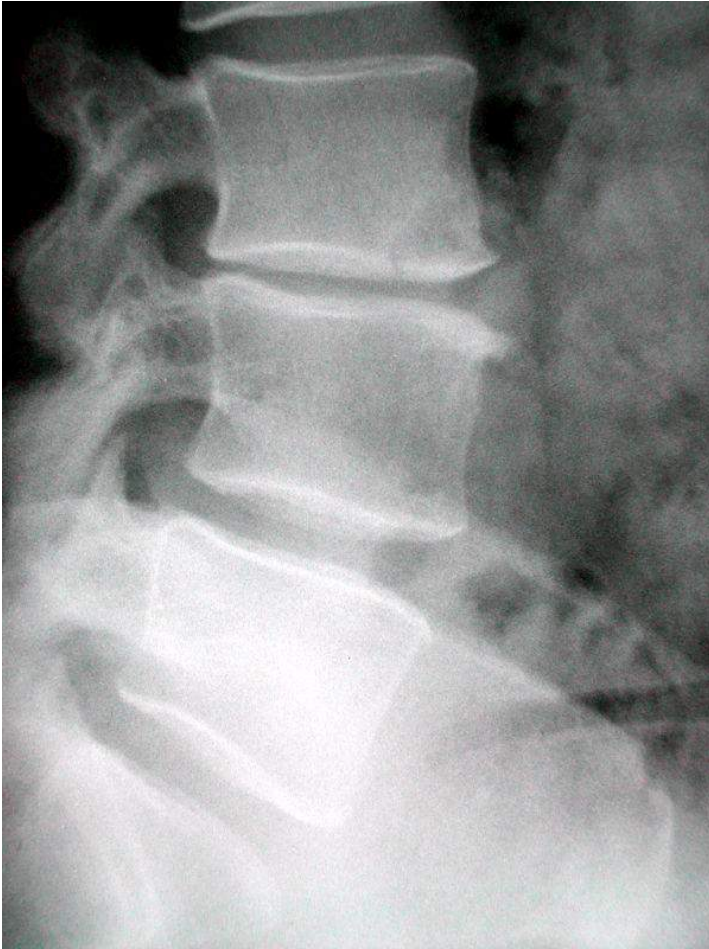
Artrosis de rodilla, estrechamiento femorotibial interno



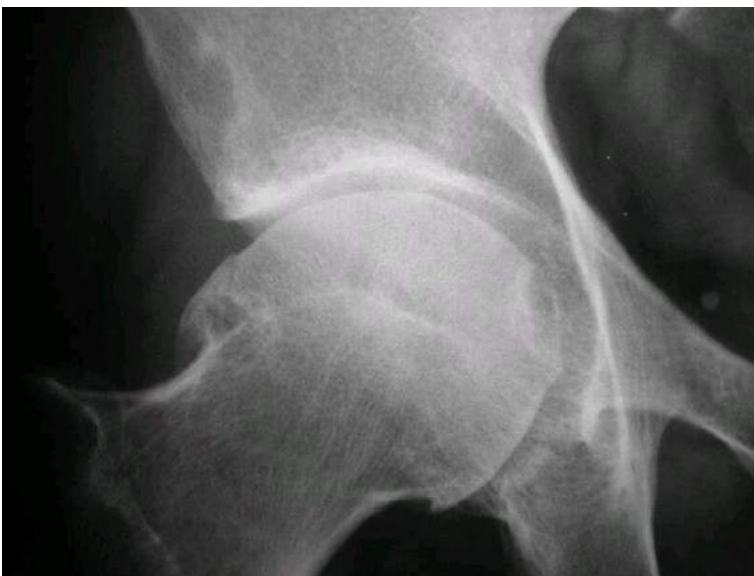
ARTROSIS DE RODILLA, AFECTACION FEMORO-ROTULIANA



Rx de columna cervical



Rx de columna lumbar, artrosis L3-L4



Artrosis de cadera



ARROSIS DE INTERFALANGICAS PROXIMALES Y DISTALES



NODULOS DE BOUCHARD



NODULOS DE HEBERDEN



RIZARTROSIS DEL PULGAR BILATERAL



FERULA DE REPOSO PARA RIZARTROSIS