

Reumatología

Sergio Vicente Guevara Pacheco.



REUMATOLOGÍA

Sergio Vicente Guevara Pacheco, PhD.

UCUENCA

Reumatología

©Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas.

Autor: Sergio Vicente Guevara Pacheco.

Diseño y diagramación: David Gutiérrez V. / Daniela González.

Obra de la portada: "Manos con Artritis", cortesía del Dr. James Pilco.

Primera edición

Derecho de Autor: CUE-005062

ISBN: 978-9978-14-522-7

Impreso en Centro Gráfico Salesiano.

Tiraje: 300 ejemplares.

Cuenca - Ecuador

Septiembre, 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a las instituciones que hicieron posible la publicación del libro de Reumatología: Universidad de Cuenca, al Consejo de Planeamiento, la Facultad de Ciencias Médicas, Dirección de Investigaciones de la Universidad de Cuenca (DIUC) actual Vicerrectorado de Investigación.

Expreso mi agradecimiento a los maestros de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, que nos inculcaron principios y valores: +Dr. Rubén Solís Cabrera, +Dr. Vicente Ruilova Sánchez, Dr. Arturo Quizhpe Peralta.

Agradezco a mis maestros de la Universidad Nacional de Colombia: +Dr. Mario Peña, Dr. Antonio Iglesias, Dr. Humberto Lizarazo y Dr. Federico Rondón.

A quienes han contribuido a mi formación en la investigación de la reumatología: Dra. Ingris Peláez- Ballestas, Dr. Ricard Cervera, Dra. María Victoria Hernández, Dr. Gerard Espinoza, Dr. Mario Cardiel y Dr. Julio Granados.

Especial agradecimiento al Dr. David Achig y Dr. James Pilco.

Mi sentido agradecimiento a los colegas de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) compañeros: Dr. Fernando Vintimilla, Dr. Jaime Vintimilla, Dr. Aquiles Valdiviezo, Dr. Holger Dután, Dra. Angelita Lliguisaca, Md. María Augusta Montaleza; a las colegas Magister en Enfermedades Autoinmunes: Dra. Margarita Molina, Dra. Astrid Feicán y Dra. Nelly Ortega.

Especial agradecimiento a los estudiantes de la asignatura de Reumatología de séptimo y octavo semestre, de la carrera de Medicina en la Universidad de Cuenca, que participaron en los estudios COPCORD y en la producción del material fotográfico.

Agradezco por el aporte brindado al Ing. José Solano, Sr. Paúl Sánchez; y, Dis. David Gutiérrez V..

A todas las personas y pacientes que colaboraron en la realización de este libro, especialmente en el material fotográfico, muchas gracias.

Al personal de apoyo, mi sincero agradecimiento a la Sra. Martha Fajardo Parrales.

A Laboratorios Bagó por hacer posible la impresión de esta publicación.

DEDICATORIA

A mis queridos hijos Daniel, Karen y Junior.

A mi hermano Patricio, motivación para estudiar Reumatología.

PRESENTACIÓN

Las enfermedades reumáticas y las autoinmunes sistémicas constituyen en su conjunto uno de los problemas médicos más prevalentes en la población y que, con el advenimiento de modernos fármacos biológicos de mayor eficacia terapéutica, generan más gasto económico a las autoridades sanitarias.

Afortunadamente, desde el punto de vista de la educación médica, constituyen también uno de los campos más atractivos para los estudiantes de Medicina y los médicos en formación. Resulta paradigmático constatar que este interés suele generarse ya en los años de pregrado y en la residencia de especialización, al enfrentarse por primera vez estos estudiantes y médicos en formación a casos complejos, tanto para su diagnóstico como para su tratamiento y control. En nuestro caso, han transcurrido algo más de 25 años desde que, en una sesión clínica en los albores de nuestro Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona (Cataluña, España) decidimos escribir unas guías de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que dan nombre a nuestro equipo y sentido a nuestra actividad médica. El detonante básico para comenzar estas guías fue precisamente un interesante intercambio de opiniones sobre la conducta a seguir en un paciente en el que nos temíamos una evolución a una complicación previsible pero poco frecuente. Los nuevos residentes estaban a la vez sorprendidos y desorientados sobre la validez de la multitud de pruebas diagnósticas que se apuntaron para intentar enfocar el problema, así como sobre las múltiples opciones terapéuticas que surgían en función de la confirmación total o parcial del diagnóstico y las consecuencias que tenían cada una de ellas según la edad, el género y las enfermedades asociadas del paciente. Por esta

razón y para intentar aplicar un remedio a la falta de sistematización que tiene un clínico en formación, caracterizado por unos amplios conocimientos teóricos pero escasa práctica clínica en estas complejas entidades nosológicas, en nuestro Servicio hemos continuado trabajando en estas guías de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas, que han llegado ya a su sexta edición.

De forma similar, el Prof. Sergio Guevara, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca (Ecuador), que ha mantenido un estrecho contacto con nuestro Servicio especialmente desde el año 2014 en que efectuó una estancia en nuestro hospital, ha tenido la excelente idea de sistematizar en un manual las 10 enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas más representativas de este campo de la Medicina. Este manual cubre una necesidad claramente detectada por los responsables docentes de esta prestigiosa universidad y resulta extremadamente práctico para los estudiantes de Medicina y los médicos en formación ecuatorianos y latinoamericanos ya que, junto a la descripción epidemiológica y patogénica de cada entidad, ofrece una clara descripción clínica y una pormenorizada exposición de su manejo terapéutico.

Estoy convencido que este manual del Prof. Guevara está destinado a convertirse también en una herramienta de apoyo imprescindible para los médicos ecuatorianos y latinoamericanos dedicados a la atención clínica de los pacientes con enfermedades reumáticas y autoinmunes sistémicas, por lo que su autor tendrá la obligación de seguir efectuando su revisión de forma periódica para continuar apoyando a la formación en este campo tan importante de la Medicina.

Ricard Cervera
Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Clínic
Coordinador del Máster en Enfermedades Autoinmunes
Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes
Universidad de Barcelona
Barcelona, Cataluña, España

PRÓLOGO

La publicación de un texto en Reumatología, rama de la Medicina Interna, contribuye al aprendizaje de las diferentes patologías reumáticas, que afectan a la población, lo que significa una atención médica de calidad y calidez. Este libro es producto de un trabajo académico iniciado durante el año sabático, asumiendo con entusiasmo y responsabilidad la delicada tarea de generar un escrito dirigido a estudiantes de Medicina de pregrado y profesionales de salud en general. Los temas abordados, constan en el sílabo y representan un aporte bibliográfico actualizado dentro de esta especialidad, que evidencia profundos cambios en los últimos 25 años.

La humanidad esta viviendo la era del conocimiento, con miles de publicaciones por día, que dan cuenta de esos cambios profundos en todas las áreas de la ciencia. Los avances en Medicina se generan de manera exponencial, en áreas como la biología molecular, inmunología, reumatología y rehabilitación, con aportes de la investigación biomédica y sociomédica, para tomar decisiones plenamente justificadas, que incluyen el saber derivar oportunamente a los pacientes con enfermedades complejas. Tenemos que incentivar el quehacer asistencial, la enseñanza e investigación, siempre con apego a la ética y al humanismo, en contra de las desigualdades e inequidades.

Actualmente, se ha estimado una prevalencia del 20% de enfermedades reumáticas en la población general; además, de ser la primera causa de discapacidad permanente y segunda de ausentismo laboral; lo cual es un gran impacto social que requiere atención preventiva por parte de la comunidad de profesionales y del sistema de salud público y privado, aplicando métricas como la de Años de Vida Ajustados a la Calidad (AVAC), para evaluar nuevos e innovadores tratamientos de atención médica, que permitan la optimización de la asignación de recursos.

Las enfermedades reumáticas afectan al sistema músculo-esquelético, que incluye las articulaciones, tendones, bursas y ligamentos; con trastornos del sistema inmunológico que produce una cascada de auto-anticuerpos e interleucinas, a partir de una predisposición genética y factores ambientales, generando manifestaciones sistémicas que comprometen órganos vitales como riñón, corazón, pulmones y lesiones a nivel ocular y de piel.

La Universidad de Cuenca, a través del Vicerrectorado de Investigación, apoya la ejecución de proyectos que vinculan a la universidad con la sociedad, para conocer su realidad en materia sanitaria, y proponer cambios que mejoren las condiciones de salud de la población, reforzando el desarrollo de la Cátedra. El presente libro de reumatología sintetiza los resultados de varias investigaciones de tipo epidemiológicas, y de evaluación clínica y tratamiento de las enfermedades reumáticas, que afectan a la colectividad en Cuenca; por lo tanto, dicha síntesis es una revisión de la mejor evidencia científica disponible acerca de las enfermedades reumáticas incluyendo información regional y local.

Sergio Guevara Pacheco, PhD.

ÍNDICE

REUMATOLOGÍA
AGRADECIMIENTOS
DEDICATORIA
PRESENTACIÓN
PRÓLOGO

ARTROSIS

DEFINICIÓN	1
CLASIFICACIÓN	1
EPIDEMIOLOGÍA	1
ETIOLOGÍA.....	1
PATOLOGÍA.....	3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
DIAGNÓSTICO	10
TRATAMIENTO	12
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	12
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	13
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCIÓN.....	22
EPIDEMIOLOGÍA	22
ETIOLOGÍA.....	22
PATOGENIA	24
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	28
MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES.....	33
DATOS DE LABORATORIO	35
ESTUDIOS DE IMAGEN	36
DIAGNÓSTICO.....	36
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	37
EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO.....	40
TRATAMIENTO	40
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN.....	54
EPIDEMIOLOGÍA	54
ETIOPATOGENESIS	54
PATOGÉNESIS	56
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	58
DIAGNÓSTICO.....	68
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	75
LUPUS Y EMBARAZO	75
LUPUS EN HOMBRES.....	75
LUPUS NEONATAL.....	76

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO (SAF).....	76
TRATAMIENTO	77
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR	82
BIBLIOGRAFÍA.....	83

FIBROMIALGIA

INTRODUCCIÓN.....	89
DEFINICIÓN	89
EPIDEMIOLOGÍA	89
ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS	89
FACTORES DE RIESGO	91
CUADRO CLÍNICO	92
DIAGNÓSTICO.....	92
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	96
TRATAMIENTO	97
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	98
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	98
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	101
BIBLIOGRAFÍA.....	102

ARTRITIS PRODUCIDA POR CRISTALES

GOTA	107
INTRODUCCIÓN.....	107
EPIDEMIOLOGÍA	107
HIPERURICEMIA	108
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	110
GOTA Y COMORBILIDADES.....	112
DIAGNÓSTICO.....	113
LIMITACIONES DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO	113
TRATAMIENTO	114
ATAQUE AGUDO.....	114
HIPOURICEMIANTES.....	116
ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO DE CALCIO	116
INTRODUCCIÓN.....	116
EPIDEMIOLOGÍA	116
CLASIFICACIÓN	117
FISIOPATOLOGÍA	117
CUADRO CLÍNICO	117
DIAGNÓSTICO.....	118
TRATAMIENTO	118
ENFERMEDAD DE DEPÓSITO DE FOSFATO BÁSICO DE CALCIO (BCP) O HIDROXIAPATITA (HA)	120
BIBLIOGRAFÍA.....	121

REUMATISMO EXTRA-ARTICULAR

INTRODUCCIÓN.....	125
FACTORES DE RIESGO	125
DIAGNÓSTICO.....	125
EVOLUCIÓN	125

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	139
BIBLIOGRAFÍA.....	140

LUMBALGIA

INTRODUCCIÓN.....	143
EPIDEMIOLOGÍA.....	143
FACTORES DE RIESGO.....	143
CLASIFICACIÓN.....	143
FISIOPATOLOGÍA DE LUMBALGIA NO ESPECÍFICA.....	144
ETIOLOGÍA.....	145
CUADRO CLÍNICO.....	146
DIAGNÓSTICO.....	150
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	151
OTRAS CAUSAS DE LUMBALGIA.....	157
TRATAMIENTO.....	158
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	161
BIBLIOGRAFÍA.....	162

ESPONDILOARTRITIS

INTRODUCCIÓN.....	166
ETIOLOGÍA DE LA ESPONDILOARTRITIS.....	166
PATOGENIA DE LA ESPONDILOARTRITIS.....	166
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	167
INTRODUCCIÓN.....	167
CLASIFICACIÓN. CRITERIOS PARA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y ESPONDILO ARTRITIS AXIAL.....	168
EPIDEMIOLOGÍA.....	169
ETIOLOGÍA.....	169
PATOGÉNESIS.....	170
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	170
PRUEBAS DE LABORATORIO.....	173
ESTUDIOS DE IMAGEN.....	174
DIAGNÓSTICO.....	175
TRATAMIENTO.....	175
ARTRITIS PSORIÁSICA	177
INTRODUCCIÓN.....	177
EPIDEMIOLOGÍA.....	177
ETIOPATOGENESIS.....	177
FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	178
DIAGNÓSTICO.....	179
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	180
CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.....	180
LABORATORIO.....	181
IMAGENOLOGÍA.....	181
TRATAMIENTO.....	181
ARTRITIS REACTIVA	181
INTRODUCCIÓN.....	181
PATOGENIA.....	182
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	182
LABORATORIO.....	183

IMÁGENES	183
DIAGNÓSTICO.....	184
TRATAMIENTO.....	184
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	185
BIBLIOGRAFÍA.....	186

OSTEOPOROSIS

INTRODUCCIÓN.....	192
Definiciones.....	192
EPIDEMIOLOGÍA.....	192
CLASIFICACIÓN DE LA OP	193
FACTORES DE RIESGO.....	194
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	196
DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA Y RIESGO OP.....	197
TRATAMIENTO.....	200
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	205
BIBLIOGRAFÍA.....	206

VASCULITIS

INTRODUCCIÓN.....	210
CLASIFICACIÓN.....	210
EPIDEMIOLOGÍA.....	211
ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA.....	212
EPIDEMIOLOGÍA.....	212
ETIOPATOGENESIS.....	212
ACG: CUADRO CLÍNICO.....	213
PMR: CUADRO CLÍNICO.....	213
DIAGNÓSTICO.....	214
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	214
TRATAMIENTO.....	215
ARTERITIS DE TAKAYASU (AT).....	215
EPIDEMIOLOGÍA.....	215
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	215
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	215
DIAGNÓSTICO.....	216
IMÁGENES.....	216
TRATAMIENTO.....	216
POLIARTERITIS NODOSA (PAN).....	217
INTRODUCCIÓN.....	217
EPIDEMIOLOGÍA.....	217
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	217
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	218
DIAGNÓSTICO.....	219
TRATAMIENTO.....	219
VASCULITIS DE KAWASAKI.....	220
INTRODUCCIÓN.....	220
EPIDEMIOLOGÍA.....	220
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	220
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	220

DIAGNÓSTICO.....	221
TRATAMIENTO.....	221
VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS.....	221
VASCULITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS CITOPASMÁTICOS ANTI-NEUTRÓFILOS (VAA-ANCA)	221
GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (GPA).....	222
Epidemiología.....	223
Manifestaciones clínicas.....	223
POLIANGITIS MICROSCÓPICA (PAM).....	224
Epidemiología.....	224
Manifestaciones clínicas.....	224
Exámenes complementarios.....	225
GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS (GEPa).....	225
Epidemiología.....	225
Etiopatogénesis.....	225
Manifestaciones clínicas.....	225
Pruebas de laboratorio.....	226
Diagnóstico diferencial.....	226
Tratamiento.....	226
VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNITARIOS.....	228
VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD.....	228
VASCULITIS IGA (PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH HSP).....	229
VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA.....	229
VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTÉMICA.....	229
VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.....	230
PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR.....	231
BIBLIOGRAFÍA.....	232

ARTROSIS

DEFINICIÓN

La artrosis es una enfermedad articular degenerativa crónica, que se le conoce también como osteoartritis u osteoartrosis, se incrementa especialmente en personas de la tercera edad, caracterizándose por destrucción del cartílago articular, inflamación de la membrana sinovial, osteofitos y remodelamiento del hueso subcondral (1).

La artrosis es una de las principales causas de discapacidad física. En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la identificó como la quinta causa mundial de discapacidad (2). Se espera que el impacto o carga de la artrosis se incremente en las próximas décadas debido a la pandemia de obesidad y al envejecimiento general de la población, así como a una serie de factores genéticos, locales, individuales y sociales (3).

CLASIFICACIÓN

La artrosis se clasifica dependiendo de las causas en primaria o secundaria. Cuando es primaria no hay una etiología definida, ni factor de riesgo predisponente. La artrosis secundaria ocurre ante la presencia de enfermedades metabólicas, acromegalia, artritis por microcristales; alteraciones mecánicas como acortamiento de una de las piernas, dislocación congénita de cadera, trauma articular; además, por secuelas de proceso inflamatorio como artritis séptica, espondilitis anquilosante (EA) o por cirugía y lesión articular crónica (4). En ambos casos hay alteración fisiológica del cartílago y resulta difícil diferenciarlos, desde el punto de vista patológico y clínico son similares.

EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos representa la segunda causa de invalidez después de los problemas cardiovasculares y para el 2020 la prevalencia de la enfermedad se incrementará entre el 66% y 100%. En el año 2012 afectó a 43 millones de adultos en los Estados Unidos (EEUU) y 15% de la población mundial (5, 6). Existen diferencias raciales, la artrosis sintomática de rodillas está presente en el 19% de los afroamericanos y 16% de blancos (7). Los chinos tienen frecuencias más bajas de artrosis de cadera en comparación con las poblaciones blancas (8). En un estudio de artrosis de manos en mayores de 50 años en Cuenca-Ecuador se encontró prevalencia del 16.8%, siendo significativos como factores de riesgo la edad >66 años OR 2.7, género femenino OR 2.6 y quehaceres domésticos OR 1.6 (9).

La Liga Mundial contra el Reumatismo (ILAR) y la OMS, crearon para la prevención y control de las enfermedades reumáticas a nivel comunitario el proyecto COPCORD (Community Oriented Program for the Control de Rheumatic Disease), varios estudios se han ejecutado con esta metodología en países latinoamericanos, observándose una frecuencia de artrosis bastante similar.

En México en 5 regiones la prevalencia de artrosis fue de 10.5% (10), en Perú alcanzó el 15.22% (11), en Cuenca- Ecuador una prevalencia de artrosis de rodilla del 7.4% y artrosis de manos 5.3% (12), en la población indígena de Saraguro-Ecuador la artrosis de manos 7.2% y de rodillas 6.5% (13), en Venezuela es del 15% (14).

ETIOLOGÍA

La etiología es compleja, multifactorial, afecta a toda la articulación y no solo al cartílago (15). Se sabe que hay factores mecánicos, biológicos y estructurales que desempeñan un rol en el inicio y progresión de la enfermedad. Los condrocitos mantienen un equilibrio entre la producción de la matriz extracelular y las enzimas de degradación. El desbalance a favor de la catabolia determina la pérdida del cartílago articular observada en la artrosis. Adicional al daño mecánico hay un incremento repentino de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α siglas en inglés), interleucina-6 (IL-6) e IL-1 β (16), causan aumento de la actividad de la proteasa lo que conduce a degradación de múltiples macromoléculas del cartílago y metaloproteasas de la matriz (17).

Los factores de riesgo sistémico o mecánico que incrementan la susceptibilidad para la degeneración articular y desarrollo de la artrosis en rodillas, caderas y manos son:

Edad: es más frecuente después de los 50 años. Con la edad disminuye el número de condrocitos, incrementándose la apoptosis; existe una mayor expresión del gen caspase-3 y degrada-

ción del cartílago (18, 19). Hay disminución de síntesis y contenido de proteoglicanos y matriz extracelular (MEC) (20). Los cambios morfológicos que experimenta el cartílago con la edad son: ablandamiento y adelgazamiento de la superficie articular, pérdida de la resistencia a la tensión y rigidez de la matriz por menor producción de proteínas de enlace (21).

Género: hay una marcada prevalencia de artrosis en mujeres después de los 50 años, con rigidez matutina severa, tumefacción articular y dolor nocturno. Los estrógenos estarían involucrados en la patogénesis de la artrosis durante la menopausia; además, por la presencia de receptores de estrógenos en los condrocitos, los cuales modularían su función. Wluka en su estudio con resonancia magnética (RNM) demostró que las pacientes posmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal, tenían más cartílago articular en rodillas al comparar con el control (22). La frecuencia de artrosis de rodillas en mujeres >60 años se confirmó en el estudio radiográfico realizado en EEUU por el Instituto Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III siglas en inglés), con más cambios radiológicos grado 3-4 de Kellgren-Lawrence que los hombres (12.9% vs 6.5%) (23).

Obesidad: es el principal factor de riesgo modificable de la artrosis, un índice de masa corporal (IMC >26.6 kg/m²) en hombres y mujeres está asociada con incremento de artrosis de rodilla (24, 25, 26). El exceso de peso produce ruptura del cartílago y daño de los ligamentos, modificando la marcha, con alteración biomecánica como la deformidad en varo de la rodilla, que afecta su compartimento medial, acelerando el proceso degenerativo (27). El tejido adiposo contribuye a la cascada inflamatoria, incrementando la síntesis de citoquinas proinflamatorias como leptina, adiponectina, IL-1, IL-6 y TNF. El gen de la obesidad con su producto leptina, más en mujeres, estaría implicado con el inicio, progresión y disparidad de género de la artrosis (28). Factores metabólicos como adipocinas circulantes contribuirían a la patogénesis (29). Estudios han demostrado asociación de la artrosis con varios componentes del síndrome metabólico como la hipertensión y la diabetes tipo 2 (30).

Herencia y genética: es una enfermedad que tiene contribución genética, que se ha evidenciado con estudios epidemiológicos, de enlace y de todo el genoma (GWAS) (31). Esta novel tecnología y metaanálisis con grandes bases de datos han permitido identificar múltiples regiones con genes candidatos. Los estudios de cohorte de Framingham (32) y Baltimore (33) apoyan la predisposición genética de la artrosis, por la presencia de un gen recesivo principal y un componente multifactorial; estudios de riesgo familiar han indicado que el componente hereditario de la artrosis puede ser del 50% al 65% (34).

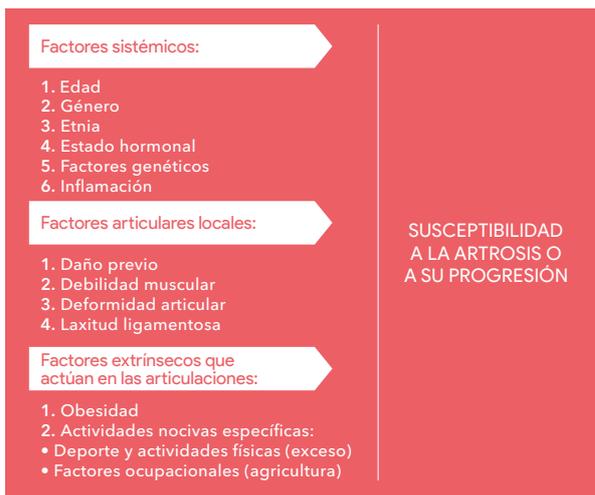
La genética está relacionada a la artrosis al observar concordancia significativamente mayor en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Otra evidencia es que la epigenética describe cambios en la expresión de los genes heredados sin modificación en la secuencia del ADN, producto de la hipometilación del ADN; esta forma de comportamiento del ADN puede alterar el metabolismo del cartílago, generando un desbalance entre el anabolismo y catabolismo. Respuesta epigenética aberrante de la expresión génica estaría involucrada en la patogénesis de la artrosis (35).

En algunos estudios de población se ha establecido que existirían hasta 7 regiones cromosómicas que contienen genes de susceptibilidad a la artrosis; el cromosoma 2q albergaría a uno o más genes de susceptibilidad, así por ejemplo los genes IL-1, IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra están ubicados en el cromosoma 2q13, aunque algunos autores como Loughlin señala que los genes IL-1 albergan riesgo para artrosis de rodilla pero no para cadera, lo que demuestra variabilidad en el grado de heredabilidad de la artrosis (36, 37).

Trauma y desalineación: la fractura de los miembros inferiores es causa de artrosis secundaria (38), lesiones agudas especialmente en el ligamento cruzado o meniscos, está asociada a artrosis de rodilla (39). El sobreuso articular y actividades repetitivas incrementan el riesgo de artrosis, especialmente de rodillas, caderas e interfalángicas distales (IFD). La displasia de cadera, fracturas mal reducidas, dislocación recurrente de la rótula genera incongruencia articular que provoca una artrosis de inicio temprano (40). La alineación defectuosa de rodillas en varo o en valgo determina pérdida del cartílago en el compartimento interno y externo respectivamente (Ver gráfico 1-1).

Los individuos que practican deporte repetitivo y de alto impacto presentan mayor riesgo de lesiones en las articulaciones y artrosis en miembros inferiores. El cartílago es notablemente resistente; sin embargo, es vulnerable a la carga por impacto repetitivo, esto explica la artrosis de codos y hombros en personas lanzadoras de béisbol y trabajadores de taladro neumático, rodillas en jugadores de baloncesto y tobillos de bailarinas de ballet. Las actividades recreativas y el ejercicio físico moderado son importantes para mantener la estructura del cartílago articular y función metabólica (41).

Gráfico 1-1. Factores de riesgo de la artrosis



Fuente. Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition Vol. II, Elsevier, 2017.

PATOLOGÍA

Para describir los cambios morfológicos que ocurren en el cartílago y otros elementos de la articulación en la artrosis, se revisarán las características histológicas del cartílago normal.

Cartílago normal: es tejido conectivo, aneural, avascular y alifático, ubicado sobre las superficies articulares de los huesos en las articulaciones sinoviales y otros tejidos, permite movimientos articulares con un coeficiente de fricción extremadamente bajo (42). El cartílago actúa como protector de la articulación, forma un borde fino de tejido con las epifisis de dos huesos, uno frente a otro, y está lubricado con líquido sinovial para el deslizamiento sin fricción. El agua representa el 70% al 85% del peso húmedo, en tanto que diferentes tipos de fibras de colágeno constituyen el 60% al 70% del peso seco (43). Los condrocitos dispersos en el cartílago secretan componentes principales de la matriz extracelular del cartílago (MEC) como los proteoglicanos, siendo el dominante el agregcano; además, liberan citoquinas y factores de crecimiento que retroalimentan la síntesis de las moléculas de la matriz.

El agregcano tiene decenas de monómeros de agregcanos unidos a la molécula de ácido hialurónico (AH) que permite formar agregados útiles para la hidratación del cartílago y repulsión hidrostática de sus cargas negativas, proporcionando resistencia a la compresión del cartílago para satisfacer las demandas mecá-

nicas de soporte de peso (44). El agregcano contiene 3 dominios globulares G1, G2 y G3, con presencia de los glucosaminoglicanos condroitín sulfato y queratán sulfato, que están ubicados entre los dominios G2 y G3. Se ha propuesto que la desintegrina, metaloproteínasa y otras enzimas degradantes de la matriz, escinden la proteína núcleo del agregcano en sitios específicos, especialmente entre el dominio G1 y G2, liberando los monómeros del anclaje de AH (45). (Ver Figura 1-1).

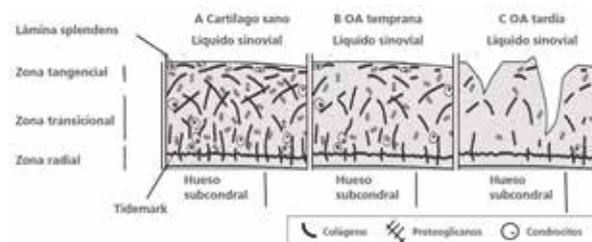


Figura 1-1. Cartílago normal. Fuente. Rillo O. Actualización en Osteoartritis. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina, 2018, p. 3.

Cambios morfológicos: la carga repetitiva a la que son sometidos los condrocitos, alteran su expresión génica, con producción de metaloproteinasas (MMP), colagenasa y trombospondina, fundamentales en la escisión del agregcano que conlleva a la degradación del cartílago (47). El cartílago en un inicio presenta fisuras superficiales o pequeñas grietas limitadas a las capas superiores. Estos cambios reflejan desgaste mecánico, acompañado de inflamación de la matriz y apoptosis de condrocitos cerca de la superficie articular. Al empeorar esta condición, las hendiduras se profundizan, las irregularidades de la superficie aumentan, el cartílago se ulcera, exponiendo el hueso subyacente, provocando engrosamiento óseo.

La carga anormal produce microfracturas a nivel de la unión osteocondral y dentro del hueso subcondral, generando remodelación del hueso subcondral como parte integral de la patología de la artrosis (Ver figuras 1-2, 1-3, 1-4). Las alteraciones del cartílago dan como resultado cambios en el hueso subcondral y viceversa, iniciando esta remodelación las cargas mecánicas anormales. En la RNM se observa aumento de la vascularización, edema de médula ósea, hay osteoclastogénesis que penetra en la unión costocondral, facilitando el ingreso de vasos sanguíneos y nervios sensoriales que infiltran la capa profunda del cartílago articular. La fisuración y pérdida del cartílago articular, determina que el líquido sinovial y sus citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1) pueden infiltrar el hueso subcondral y afectar todas las células presentes (1). (Ver figura 1-5)

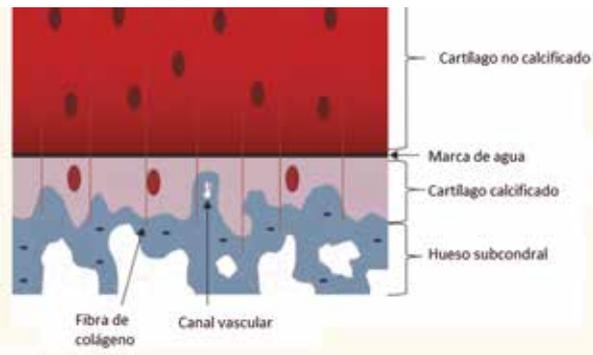


Figura 1-2. Estructura de la unión osteocondral. Fuente. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. EFORT Open Rev. 2019; 4(6): 221-229.



Figura 1-5. Degradación del cartilago. Fuente. Rillo O. Actualización en Osteoarthritis. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina, 2018, p. 5.

La progresión de la artrosis ocurre cuando el ambiente mecánico anormal continúa hasta un punto que no hay recuperación del tejido, produciéndose la esclerosis subcondral. En este contexto el cartilago responde incrementando el número de condrocitos en grupos de 50 o más células (48); aumento del colágeno tipo II, agregano, enzimas degradadoras de la matriz, factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias que afectan tejidos articulares circundantes y condrocitos (49). (Ver figura 1-6).

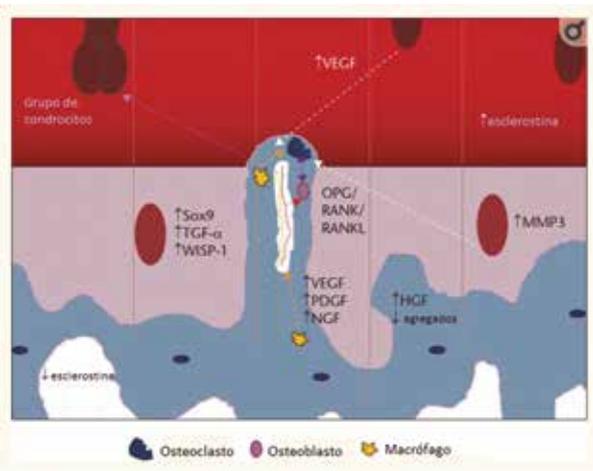


Figura 1-3. Interacciones biomoleculares en la artrosis. Fuente. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. EFORT Open Rev. 2019; 4(6): 221-229.

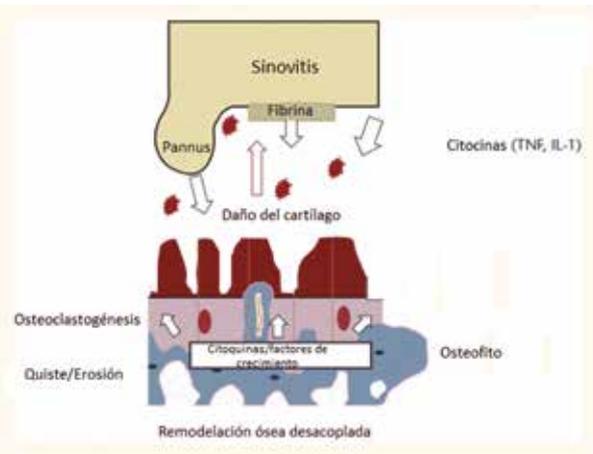


Figura 1-4. Interacción de la inflamación sinovial y el daño mecánico subcondral en la artrosis. Fuente. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. EFORT Open Rev. 2019; 4(6): 221-229.

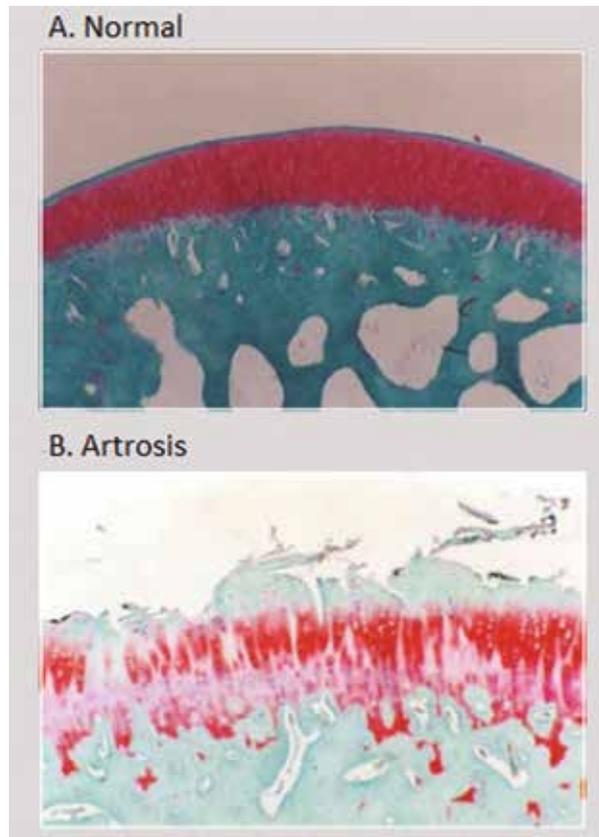


Figura 1-6. Defectos del cartilago. Fuente. Arden N, Blanco F, Bruyere O, et al. Atlas of osteoarthritis. Springer Healthcare, London, 2018, p. 37.

Osteofitos: están constituidos por fibrocartilago y hueso recién formado, se localizan en los márgenes periféricos de las articulaciones, en la interfaz entre el cartilago y el periostio; son estructuras de reparación celular que ocurre después de una lesión articular, produciéndose remodelamiento del hueso subcondral, caracterizado por engrosamiento y formación de hueso nuevo en los márgenes articulares. Los factores de crecimiento como el TGF- β , importante en la homeostasis del cartilago, se han relacionado con el desarrollo de osteofitos y fibrosis sinovial de la artrosis (51). Los osteofitos, aunque inicialmente cumplen un papel de estabilizar la articulación, limitan después el rango de movimiento articular y se vuelven dolorosos (52).

Hipocelularidad y cambios del cartilago: con el envejecimiento del cartilago se reducen las células y su capacidad de síntesis, contribuyendo al inicio y progresión de la artrosis, el volumen del cartilago disminuye por muerte celular, necrosis o apoptosis. En la muerte de los condrocitos convergen el daño mecánico, estrés oxidativo resultante del óxido nítrico y vías de traducción como el ligando CD95. En etapas tempranas de la artrosis hay aumento del contenido del agua del cartilago, el tejido se edematiza y pierde sus propiedades biomecánicas con alteración de las fibras de colágeno. Posteriormente, se incrementa el colágeno tipo I y disminuyen los proteoglicanos hasta en un 50% (53).

Activación de los factores catabólicos: eventualmente, la artrosis progresa cuando los procesos de reparación anabólica condrocítica no pueden seguir el ritmo de los procesos catabólicos. Existe una asociación entre las enzimas de degradación de la matriz incluyendo las MMPs y agreganos con daño del cartilago en la artrosis (54). Las enzimas de degradación de la matriz, como la desintegrina y metaloproteinasas junto con la trombospondina (ADAMTS); especialmente, ADAMTS-4 (agrecanasa 1) y ADAMTS-5 (agrecanasa 2) y otras ADAMTS, juegan un papel importante en la escisión del agregano (47).

Los condrocitos producen una variedad de enzimas que degradan la matriz, tales como la MMPs 1, 3, 9, 14 y agreganos ADAMTS-4 y ADAMTS-5 (Ver figura 1-7); demostrando que las células del cartilago contribuyen a la degradación de su propio tejido (55). Los efectos de las MMPs son controlados por los inhibidores tisulares de las MMPs (TIMPs siglas en inglés). Por lo tanto, el balance entre las cantidades de MMPs y TIMPs en el cartilago, determinan el nivel de degradación. La fragmentación del colágeno tipo II se debe a la presencia de colagenasa 1 y 3. La estromelina 1 (MMPs-3), estromelina 2 (MMPs-10) y estromelina 3 (MMPs-11) están comprometidas en la degradación del cartilago; sus sustratos son proteoglicanos, fibronectina y colágeno tipo 9 (56).

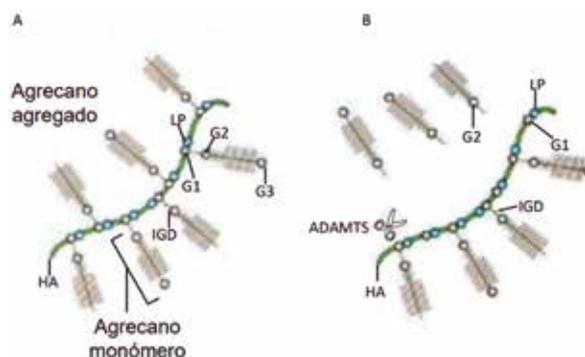


Figura 1-7. Actividad de los agreganos. Fuente. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2007; 213(3): 626-34

Inflamación de grado bajo con sinovitis: la artrosis presenta una inflamación de grado bajo, los productos del cartilago alterado caen dentro del espacio sinovial e incrementan la inflamación, generando catabolismo y mediadores inflamatorios que exceden la producción de enzimas proteolíticas en la degradación del cartilago. El rasgo histológico más común del tejido sinovial es la hiperplasia con incremento de macrófagos, células T, células inflamatorias y citocinas que están presentes en la artrosis temprana y tardía (57). Los mediadores pueden inducir la angiogénesis sinovial, aumentar la síntesis de citoquinas inflamatorias y MMP por células sinoviales. Así, la sinovitis por artrosis perpetúa la degradación del cartilago (58).

Las citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , TNF- α o IL-6 son mediadores claves del proceso catabólico del cartilago. Estas citoquinas auto-catalíticamente estimulan su propia producción e inducen a los condrocitos a producir proteasas, quimiocinas y eicosanoides como las prostaglandinas y leucotrienos. Los condrocitos pueden producir esas citoquinas por sí mismos y responden a ellos actuando a través de las vías autocrina y paracrina (59). En la artrosis articular las citoquinas proinflamatorias son sintetizadas en concentraciones que pueden inducir la expresión y activación de MMPs, agreganos y otros genes catabólicos.

Clásicamente se ha considerado que la artrosis afecta al cartilago articular; sin embargo, en la actualidad y a partir de varias evidencias, se plantea un papel de inflamación crónica de bajo grado en la patogénesis de esta enfermedad. La artrosis afecta no sólo al cartilago articular, sino también a la membrana sinovial, tendones, músculos, ligamentos; con cambios patológicos como degradación del cartilago, fibrilación, engrosamiento del hueso subcondral, formación de osteofitos y sinovitis. Con la evaluación radiográfica se observa esclerosis subcondral y quistes, y en la microscopía microfracturas y microfisuras en la artrosis avanzada. Se requiere a futuro identificar las vías moleculares

que median la inflamación de bajo grado, para optar por terapias adecuadas que actúen sobre estas vías, con lo que podría retrasarse el desarrollo y progresión de la enfermedad (60). (Ver figura 1-8)

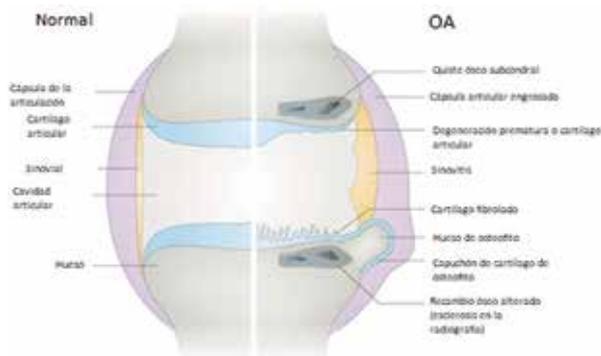


Figura 1-8. Patobiología de la artrosis. Fuente. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, et al. Low-grade inflammation as a Key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016; 12(10): 580-592.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el paciente con artrosis son el dolor y rigidez de una o más articulaciones. El cartilago no posee fibras nerviosas, cuando se altera no hay dolor, este síntoma proviene de estructuras como membrana sinovial, ligamentos, cápsula, músculos y hueso subcondral. La artrosis frecuentemente afecta las rodillas, manos, pies, cadera y columna. Estas articulaciones pueden ser sintomáticas o solo evidenciarse alteraciones en las radiografías. Los síntomas al inicio son insidiosos y depende de la articulación afectada y su severidad. Las personas con artrosis generalmente tienen dolor en las articulaciones que se exagera con la actividad (61).

Las articulaciones afectadas con artrosis frecuentemente demuestran agrandamiento óseo y crépito en el examen físico, con reducción del rango de movimiento. La inflamación de tejidos blandos puede estar presente, a pesar que esos síntomas tienden a ser menos dramáticos que la artritis inflamatoria. La depresión y los trastornos del sueño son cada vez más reconocidos (62). Hay un incremento de la sensibilización central que conduce al dolor crónico en la artrosis y pérdida de los mecanismos inhibitorios de la nocicepción y su distribución (63). Las consecuencias de este fenómeno son alodinia e hiperalgesia en algunos pacientes con artrosis.

Artrosis de manos: las manos pueden ser la primera pista para el diagnóstico de artrosis. Se puede apreciar crecimiento óseo de las articulaciones Interfalángicas Distales (IFD) o nódulos de Heberden y las Interfalángicas Proximales (IFP) o nódulos de Bouchard; el compromiso articular es bilateral y múltiple (Ver foto 1-1, 1-2). Estos nódulos pueden presentarse inflamados con calor o ser asintomáticos, ambos tipos de nódulos causan dolor local y deformidad llegando a la subluxación; el dolor se presenta especialmente durante las actividades cotidianas; el crecimiento óseo es más marcado en la mano dominante; algunos pacientes tienen artrosis erosiva, caracterizada por episodios de dolor, tumefacción y rigidez matutina <30 minutos (64).



Foto 1-1. Nódulos de Heberden. Foto 1-2. Nódulos de Bouchard.

El compromiso de la articulación trapeciometacarpiana o rizartritis es un proceso local que puede llevar a una disminución de la fuerza de puño y limitación funcional de la mano, especialmente el movimiento de pinza que es fundamental en el trabajo cotidiano (29); es el segundo sitio más común de enfermedad degenerativa de la mano después de las IFD. La rizartritis ocurre hasta en un 36% de mujeres posmenopáusicas (Ver foto 1-3). Se debe tener en consideración otros diagnósticos como la artropatía por cristales o causas secundarias de artrosis como la hemocromatosis o la tenosinovitis De Quervain's (65). El Colegio Americano de Reumatología (ACR siglas en inglés) ha establecido criterios de clasificación para la artrosis de manos basados en diferenciación de esta enfermedad con otras patologías reumáticas (Ver Tabla 1-1).



Foto 1-3. Rizartrosis bilateral de pulgares.

Tabla 1-1: Criterios de diagnóstico para artrosis de manos.

MANO
1) Dolor o rigidez en las manos la mayoría de los días del mes anterior.
2) Aumento del tejido duro de >2 de 10 articulaciones seleccionadas.
3) Menos de 3 articulaciones metacarpo falángicas (MCF) inflamadas.
4) Aumento del tejido duro de >2 articulaciones IFD.
5) Deformidad de >2 de 10 articulaciones seleccionadas.
El diagnóstico requiere los ítems 1-3 y 4 o 5.

Fuente: Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. Criterios del ACR para la clasificación y notificación de la osteoarthritis de la mano. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1601-1610.

Artrosis de rodillas: la artrosis es la causa más frecuente de dolor crónico en las rodillas. Se caracteriza por dolor de inicio insidioso, gelificación y limitación del rango de movimiento. Las personas describen dolor y dificultad al levantarse desde la posición sentada y especialmente subir y bajar gradas, con una sensación de inestabilidad o "desplazamiento" de la rodilla. Puede existir percepción de bloqueo como consecuencia de la rigidez, cuerpos libres en el espacio articular o lesión meniscal, reproducible con la Prueba de McMurray (Ver foto 1-4). El movimiento rotuliano es cada vez más doloroso y limitado. Las rodillas con artrosis a menudo tienen crepitación demostrable, aunque este síntoma es probablemente más indicativo de enfermedad patofemoral que tibiofemoral (67).



Foto 1-4. Valoración de la Prueba de McMurray en rodilla derecha.

El dolor en las rodillas se podría detectar palpando la línea articular lateral, medial o ambos. La tumefacción cuando está presente generalmente sin eritema, puede asociarse con agrandamiento de la bursa poplíteica (quiste de Baker) o la bursa anserina o incluso el trocánter mayor, relacionado con la biomecánica alterada. La identificación de estos síntomas de tejidos blandos es importante en la terapéutica para el alivio del dolor. Debe examinarse al paciente en posición sentado y caminando para detectar las deformidades en varo o valgo (Ver fotos 1-5 y 1-6). La deformidad en valgo es el resultado de una lesión predominante del cóndilo femoral interno; la deformidad en varo ocurre cuando la tibia gira hacia adentro en lugar de alinearse al fémur, es un factor mecánico que incrementa la progresión de la artrosis tibiofemoral (68).



Foto 1-5. Artrosis con rodillas en Valgo.



Foto 1-6. Artrosis con rodillas en Varo.

Otros signos de artrosis severa incluyen deformidad en flexión o inestabilidad articular. La debilidad del músculo cuádriceps representa un factor de riesgo temprano modificable de la progresión de la artrosis, particularmente en mujeres y cursa con atrofia muscular. La artrosis patelofemoral puede ser más común que la tibiofemoral y contribuir al dolor y limitación funcional de la rodilla, se manifiesta con crepitación y dolor al subir o bajar escaleras, localizándose en la parte anterior de la rodilla (69). Las imágenes radiográficas constituyen el mejor método de diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, se requiere hasta 2 años de cambios de más de 1 mm, por lo que se prefiere el uso del ultrasonido para medir el grosor del cartílago y la presencia de irregularidades del contorno. El ACR ha establecido criterios de diagnóstico para la artrosis en rodillas (Ver Tabla 1-2).

Tabla 1-2. Criterios de diagnóstico para artrosis en rodillas.

RODILLA: CLÍNICA
1) Dolor de rodilla para la mayoría de los días del mes anterior.
2) Crepitación con movimiento articular activo.
3) Rigidez matutina que dura <30 minutos.
4) Aumento óseo de la rodilla en el examen.
5) Edad >38 años.
El diagnóstico requiere 1 + 2 + 4, o 1 + 2 + 3 + 5, o 1 + 4 + 5
RODILLA: CLÍNICA Y RADIOGRÁFICA
1) Dolor de rodilla para la mayoría de los días del mes anterior.
2) Osteofitos en los márgenes de las articulaciones.
3) Líquido sinovial típico de la osteoartritis.
4) Edad >40 años
5) Rigidez matutina que dura <30 minutos.
6) Crepitación con movimiento articular activo
El diagnóstico requiere 1 + 2, o 1 + 3 + 5 + 6, o 1 + 4 + 5 + 6

Fuente: Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Desarrollo de criterios para la clasificación y notificación de la osteoartritis. Clasificación de la osteoartritis de rodilla. Comité de Criterios de Diagnóstico y Terapéutica de la Asociación Americana de Reumatismo. Arthritis Rheum. 1986; 29: 1039-1049.

Artrosis de cadera: la artrosis de cadera suele presentarse con dolor en la ingle, muslo, región lumbar baja, glúteo y rodilla contralateral. Los pacientes con artrosis de cadera tienen dificultad para la marcha; dolor al agacharse, caminar y subir escaleras, la rotación interna de la cadera afectada a menudo les impide ponerse los calcetines, calzado o cortarse las uñas de los pies. Cuando existe contractura en flexión de cadera con severa limitación de rango de movimiento, hay enfermedad avanzada y puede acompañarse de acortamiento del miembro afectado, como resultado de migración de la cabeza femoral (71).

La presencia de displasia de cadera demostró ser en el estudio GOAL, una causa mayor de artrosis en adultos jóvenes (72). Es importante valorar otros factores que generan dolor en la cadera, como dolor espinal (por degeneración de disco lumbar, estenosis espinal, artrosis de articulaciones interfacetarias y dolor de sacroilíacas), bursitis trocantérica, meralgia, parestesias, claudicación inguinal de origen vascular o intrapélvica; recordar en el diagnóstico diferencial el dolor en la ingle por fractura de cuello femoral oculto o necrosis avascular. La ACR estableció los siguientes criterios de diagnóstico para artrosis en cadera (Ver Tabla 1-3).

Tabla 1-3: Criterios diagnóstico en artrosis en caderas.

CADERA: CLÍNICA Y RADIOGRÁFICA
1) Dolor de cadera para la mayoría de los días del mes anterior.
2) VSG <20 mm/h
3) Osteofitos radiográficos femorales y/o acetabulares.
4) Radiografía estrechamiento del espacio articular de la cadera.
El diagnóstico requiere 1 + 2 + 3, o 1 + 2 + 4, o 1 + 3 + 4

Fuente: Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. Criterios del ACR para la clasificación y notificación de la osteoartritis de cadera. Arthritis Rheum. 1991; 34: 505-514 (73).

Artrosis de Columna: las manifestaciones clínicas van a depender del segmento vertebral afectado y de la probable compresión de las raíces nerviosas, que emergen del canal raquídeo. En un estudio realizado en personas mayores de 65 años, se encontró artrosis en las articulaciones facetarias de columna cervical en el 57% y lumbar en 85% (74); se ha podido demostrar asociación de la artrosis facetaria severa con dolor lumbar a tra-

vés de tomografía axial computarizada (TAC) con un OR >2 (75). Los osteofitos son muy frecuentes en la columna en personas de edad avanzada, incluso en asintomáticas. Estas alteraciones óseas estarían relacionadas a los procesos degenerativos del disco intervertebral que cursa con esclerosis en la placa terminal y herniación (76).

Factores como trauma, edad, lesiones profesionales, entrenamiento incorrecto y especialmente alteraciones del aparato ligamentario o deformidades de columna como lordosis, cifosis y escoliosis, pueden ser causa de artrosis. Los procesos degenerativos descritos, hipertrofia facetaria, osteofitos, protuberancia discal, pueden asociarse con radiculopatía, proceso patológico que afecta las raíces nerviosas; así, en la columna cervical entre C6-C7 se produce la radiculopatía que afecta la séptima raíz nerviosa y podría ser causada por hernia discal o cambios degenerativos a este nivel (77).

A nivel lumbar las lesiones como degeneración del disco ocurren en L4-L5 y se manifiesta con dolor lumbar agudo irradiado, que se exacerba al inclinarse hacia adelante, sentarse o levantar objetos pesados, clásicamente el dolor se irradia por la parte posterior de la pierna. La presentación clínica varía de acuerdo al nivel afectado, en L4 la radiculopatía puede ocasionar cambios sensoriales en la parte inferior de la pierna, reducción parcial del movimiento de la rodilla y aducción de la cadera (78). Si existe compromiso de L5, el dolor se extiende a la cara posterior externa del muslo, la pierna y podría observarse caída del pie dorsal. Cuando afecta a S1 el dolor llega al talón, borde externo de la planta y últimos dedos. Las parestesias tipo hormigueo pueden acompañar al dolor y ambos pueden aumentar durante la maniobra de Valsalva.

En el examen físico del paciente con dolor lumbar, se valora el signo de Lasegue que consiste en flexionar la cadera con la pierna extendida, si presenta dolor al elevar el miembro inferior a 35° debe sospecharse de radiculopatía del nervio ciático. El reflejo aquiliano puede estar disminuido por la compresión de S1, la fuerza del compartimento muscular se reduce y limita la marcha en punta. La compresión de las raíces nerviosas lumbares y sacras inferiores, producidas por una hernia de disco central en L4-L5, puede conducir a un signo de cauda equina, caracterizada por disfunción intestinal y vesical, debilidad de miembros inferiores y anestesia en silla de montar (78).

La hiperostosis esquelética difusa idiopática o DISH (siglas en inglés), se caracteriza por una exuberante osteofitosis y calcificación del ligamento longitudinal anterior o los bordes laterales de los discos y entesis espinal; tienen apariencia similar a puen-

tes óseos o cera de vela fluida. Las personas con DISH pueden ser asintomáticas e identificarse de forma casual en un estudio imagenológico, o manifestarse como artrosis lumbar (79). Los osteofitos de la columna cervical anterior de gran tamaño, que se observan más a menudo en DISH, podrían causar disfagia como resultado de la compresión del esófago (80). En la sintomatología se resalta el dolor y limitación axial.

Articulaciones de pies: la artrosis afecta la primera articulación metatarsofalángica (MTF), metatarsocuneiforme, calcaneocuboidea y talonavicular. La artrosis de la primera articulación MTF, se caracteriza por dolor y hallux valgo conocido como juanete; a los rayos X se evidencia estrechamiento del espacio articular y osteofitosis. La pérdida de la función en la primera articulación MTF como resultado de la anquilosis ósea (hallux rigidus) afecta la marcha (81). La artrosis puede ocurrir en varios sitios, como el tobillo provocando alteraciones biomecánicas; el codo, aunque es rara, es resultado de traumatismo en la mayoría de casos; y temporomandibular, con dolor, disminución del rango de movimiento y crepitación de la articulación (82).

La artrosis al mismo tiempo puede afectar múltiples articulaciones, por lo que se denomina también como artrosis generalizada. Kellgen y Moore hicieron una primera descripción de la artrosis generalizada, con afectación en manos, columna, rodillas, caderas y en menos frecuencia pies. Otros estudios definen a la artrosis generalizada cuando hay más de 3 a 5 grupos articulares afectados. Clínicamente es importante reconocer que la artrosis puede generar un compromiso de varios sitios provocando gran impacto y carga en el estado funcional. La artrosis nodal fue descrita por Heberden en 1800, se ha señalado que esta presentación afecta al 58% de adultos en EEUU mayores de 60 años (83).

La afectación severa de los nódulos de Heberden está asociada con dolor, tumefacción leve y limitación funcional. Utilizando análisis de pedigree y tipos de herencia mendeliana, se ha determinado que los nódulos de Heberden idiopáticos dependen de un gen único autosómico, influido por el sexo, dominante en mujeres y recesivo en hombres. Esta predisposición genética tiene respaldo en estudios ya que en gemelos monocigotos fue más alto que en dicigotos (0.65 y 0.37 respectivamente) (84). En algunos estudios se observó asociación de la artrosis nodal con varios loci y el cromosoma 2q; también se ha descrito que familiares de pacientes con artrosis inflamatoria nodal, desarrollan la enfermedad y recurren a prótesis de rodilla en forma temprana (85, 86).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la artrosis es clínico, se basa en los signos y síntomas, muy pocas veces se requiere de exámenes que orienten a la enfermedad. En ciertos casos las pruebas de diagnóstico ayudan a descartar artropatías inflamatorias que incluyen artritis reumatoide (AR), artropatías por cristales (depósito de cristales de pirofosfato de calcio), espondiloartropatías (SpA) u otras afecciones inflamatorias. La artrosis erosiva/inflamatoria desde el punto de vista clínico y radiográfico, puede coincidir con la artritis psoriásica. Si el cuadro corresponde a una monoartritis debe descartarse causas infecciosas. Los trastornos mecánicos, trauma, lesión de tendón y ligamentos se presentan antes, durante y después de la artrosis en una articulación.

Laboratorio: es recomendable un examen de recuento de células sanguíneas, función hepática y función renal como la creatinina antes del inicio de la terapia farmacológica de la artrosis, sobre todo en personas mayores por los riesgos de eventos adversos. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) usualmente están dentro de lo normal para el rango de edad, la PCR en pacientes con artrosis de manos erosiva puede estar ligeramente elevada, aunque no se recomienda su valoración en la práctica clínica diaria (87). El factor reumatoideo (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA) muy rara vez se utilizan, estas pruebas son necesarias en el contexto de una artropatía inflamatoria. En los pacientes con afectación que predomina en las MCF, debe evaluarse la posibilidad de hemocromatosis e hipotiroidismo.

Líquido sinovial: generalmente el líquido en la artrosis es normal o levemente inflamatorio, este último de color ligeramente amarillo, en el recuento menos de 2000 células/mm³, la muestra se puede obtener durante la inyección articular o cuando existe derrame agudo. Es importante realizar la artrocentesis, especialmente cuando hay sospecha de otra artropatía inflamatoria o artritis séptica. En el análisis de líquido sinovial de articulaciones con inflamación importante, podrían observarse cristales de pirofosfato de calcio, y en algunos casos cristales de hidroxapatita (88).

Rayos X: un examen de rayos X con soporte de peso es mandatorio para artrosis de rodilla y cadera; sin embargo, no pueden siempre ser usadas en diagnóstico temprano. Las características típicas a los rayos X en la artrosis son: estrechamiento del espa-

cio articular principalmente asimétrico, osteofitos, esclerosis y quistes subcondrales. Es de gran utilidad si existe incertidumbre en el diagnóstico de articulaciones atípicas o sospecha de otras enfermedades como Paget, artritis inflamatoria, osteonecrosis, malignidad, fracturas de estrés e infección. Los síntomas clínicos y hallazgos radiográficos no siempre están correlacionados; algunas articulaciones con evidencia radiográfica de artrosis permanecen asintomáticas y contrariamente, con severos síntomas aparecen afectadas marginalmente (89).

El estudio de rayos X debe incluir las proyecciones anteroposteriores (AP) para observar osteofitos y deformidades secundarias o rotoescoliosis; proyección lateral para visualizar las facetarias; y, oblicuas en columna para los agujeros de conjunción. En investigación hay mediciones semicualitativas y cuantitativas en artrosis, como la Kellgren - Lawrence (KL), con diferentes grados de alteración que varía de 0 a 4 (89). El grado 0 sin osteofitos; el grado 2 es diagnóstico de artrosis, el grado 4 estrechamiento severo del espacio articular y esclerosis subcondral; sin embargo, tiene sus limitaciones cuando el estrechamiento es provocado por otras causas como la enfermedad meniscal (Ver fotos 1-7 rodilla, 1-8 cadera, 1-9AyB columna).

Para cada articulación se requieren proyecciones específicas de rayos X, en artrosis de cadera es mejor la proyección de la pelvis en posición supina o con carga de peso (90); en rodillas las imágenes deben ser bilaterales, mientras el paciente soporta peso, generalmente la proyección es AP. La artrosis de manos en la proyección posteroanterior, puede mostrar erosiones centrales y deformidades en "alas de gaviota" de las articulaciones IFD (Ver foto 1-10). Las erosiones severas de las IFD nos obligan a descartar una artritis psoriásica; así, también un daño importante de las MCF debería hacernos sospechar de hemocromatosis o enfermedad por cristales de pirofosfato de calcio.



Foto 1-7. Disminución del compartimento interno y esclerosis subcondral.



Foto 1-8. Pérdida del espacio articular, alteración de la cabeza femoral, esclerosis subcondral y osteofitos.



Foto 1-9A. Columna lumbar anterior con osteofitos laterales y esclerosis subcondral.



Foto 1-9B. Proyección lateral con disminución de espacios intervertebrales, listesis y osteofitos.

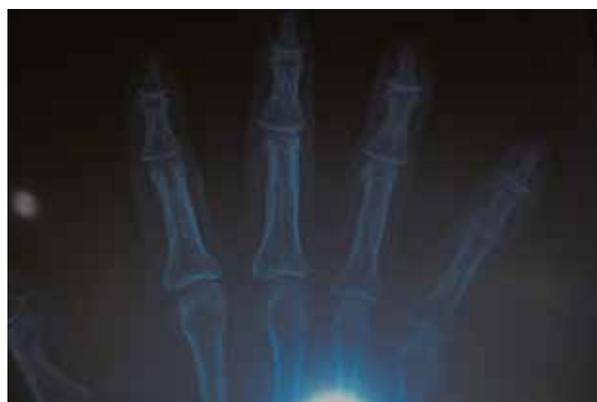


Foto 1-10. Artrosis de las IFD, esclerosis subcondral, proliferación ósea lateral "signo de gaviota".

RNM: permite observar los diferentes tejidos que son afectados en la artrosis como el cartílago, ligamentos, tendones, edema de médula ósea subcondral, meniscos, sinovitis de bajo grado y cambios en el espesor del cartílago (91). Existen técnicas semicuantitativas y cuantitativas para medir las características de la artrosis a nivel articular; el sistema semicuantitativo más antiguo y utilizado es el WORMS; en tanto que el cuantitativo evalúa las características del cartílago como grosor y volumen. La medición del cartílago y áreas desnudas del hueso subcondral predicen resultados clínicos en el reemplazo articular (92).

Ultrasonido: es un examen de costo bajo, seguro, no usa radiación, no invasivo, adecuado para detectar derrame sinovial, incluso un mínimo no detectable al examen clínico; medición del grosor del cartílago, es muy sensible en las manos para detectar osteofitos, erosiones y estrechamiento del espacio articular. Es un examen que depende de la experticia del observador; por lo tanto, realizado por radiólogos, reumatólogos u ortopedistas capacitados puede ser de gran ayuda. En la rodilla es más sensible que el examen clínico en el paciente con artrosis y es comparable con la RNM en la detección de sinovitis que se correlaciona con el dolor (93). Las inyecciones intraarticulares guiadas por ultrasonido pueden ser útiles para procesos inflamatorios localizados y drenaje/inyección de quistes.

Artroscopia: es una técnica poco invasiva que posibilita una observación directa del cartílago articular y con frecuencia se utiliza como prueba de oro para la detección y estadificación de la enfermedad del cartílago articular; además, visualiza membrana sinovial, osteofitos y lesión meniscal; aunque, es un procedimiento con limitaciones por su alto costo y complicaciones que podrían presentarse. La artroscopia detecta alteraciones de los meniscos al igual que la RNM que son prevalentes en personas mayores de 60 años con dolor esporádico. Sin embargo, este procedimiento de observación directa se utiliza menos frente a la RNM, que potenciado su campo magnético es una valiosa herramienta para el diagnóstico y medición de la progresión de la artrosis (94).

TRATAMIENTO

La artrosis es una enfermedad muy prevalente, que causa dolor, rigidez leve, fatiga y limitación de la actividad que pueden llevar a la discapacidad en adultos mayores. Los objetivos del tratamiento son: educar al paciente facilitando accesibilidad a la información, aliviar los síntomas incluido el dolor, conservar la función articular y prevenir o retrasar la progresión del daño articular. El abordaje debe ser individualizado y centrado en el paciente, lo que se obtiene después de una valoración exhaustiva y holística. Es importante explicar el diagnóstico en términos positivos, teniendo en cuenta los factores de riesgo, características del paciente y la localización y severidad del daño articular (95).

Los pacientes con artrosis frecuentemente tienen comorbilidades, tales como las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, se requiere conocer la medicación que están recibiendo. Las comorbilidades que

influyen en el tratamiento de la artrosis pueden ser enfermedad renal o cardiovascular que representan un impedimento para el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). La depresión y ansiedad coinciden con la artrosis, aunque no siempre se diagnostica en el primer nivel del sistema de salud (96). Por lo tanto, es importante reconocer y controlar estas comorbilidades, que contribuirá al alivio de los síntomas de la artrosis y disminuir el uso de analgésicos.

El manejo de la artrosis puede requerir el uso de varias alternativas incluidas en el tratamiento no farmacológico y farmacológico, en lugar de un enfoque monoterapéutico. El abordaje podría contener un elemento central o núcleo que representa el acceso a la educación e información, ejercicio y reducción de factores mecánicos adversos (ejemplo pérdida de peso si tiene obesidad). El enfoque a partir de la "opción núcleo" ha sido enfatizado especialmente por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) (97).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Con una población envejecida e incremento de los factores de riesgo como obesidad y reducción de la actividad física, las condiciones musculoesqueléticas como la artrosis, puede ser la principal causa de discapacidad, que afecta la calidad de vida en adultos mayores. Por lo tanto, el soporte para una autogestión es una prioridad y el uso de tratamiento central en el manejo de la artrosis es un objetivo clave de implementación. Los pacientes pueden preferir aproximaciones y apoyo para la autogestión en lugar de analgesia, pero los profesionales de atención primaria se sienten inseguros y no confían en proporcionar dichas intervenciones.

Educación y acceso a la información: es una responsabilidad profesional informar al paciente del diagnóstico y pronóstico, como un primer paso importante en la terapia de la artrosis. Los médicos deben ofrecer información verbal y escrita precisa a los pacientes con artrosis para mejorar la comprensión de la afección y su manejo, y contrarrestar conceptos erróneos, como que inevitablemente progresa y no se puede tratar (98). El acceso a la información ha demostrado que reduce el dolor y discapacidad, mejora la autoeficacia y las habilidades, y disminuye la frecuencia de consulta de atención primaria y costos de salud. La educación no solo requiere contacto con el profesional de salud, también puede ser literatura escrita, videos e internet.

Ejercicio: un adecuado programa de ejercicios físicos, debe plantearse los siguientes objetivos: disminuir el dolor, incrementar/mantener el rango de movimiento articular, mejorar la movilidad y actividad física, fortalecer la fuerza muscular y reducir las limitaciones funcionales. Hay dos tipos de ejercicios que pueden reducir el dolor y la discapacidad independientemente de la edad: ejercicios aeróbicos (entrenamiento físico, actividad incrementada), lo cual mejora el bienestar, fomenta el sueño reparador y pueden beneficiar a las comorbilidades como diabetes, presión alta e insuficiencia renal; y, el entrenamiento neuromuscular local, para fortalecer y mejorar los rangos de movimiento de cuádriceps y glúteos (99).

El régimen de ejercicios debe ser individualizado y luego continuar en el hogar. Durante los períodos de dolor son recomendables los ejercicios isométricos como contracción de los cuádriceps o en una posición sin carga (remos, ciclismo) o en posición parcial como ejercicios acuáticos. En la fase indolora ejercicios de estiramiento y movilización de los tejidos blandos para mejorar la fuerza y dimensión de los músculos (100). Es importante motivar la realización de los ejercicios al menos 3 veces por semana, para garantizar una mejor respuesta y su adherencia a largo plazo. La combinación del ejercicio con restricción calórica y pérdida de peso resulta efectiva para disminuir el dolor.

Evitar la carga articular dolorosa: en la mayoría de pacientes ciertas actividades provocan de forma reproducible dolor articular, siendo importante el control de la carga para conservar la función articular durante el ejercicio o cotidianamente. Se debe recomendar al paciente evitar actividades que causen dolor articular como por ejemplo trotar o correr, subir y bajar colinas, descargar el peso con un bastón o muleta en la mano opuesta a la articulación afectada para soportar un peso parcial. En las artrosis de manos, las férulas al limitar el movimiento, a menudo minimizan el dolor en los pacientes con afectación, especialmente de la base del pulgar (101).

Estrategia para realinear la articulación: la desalineación en la articulación aumenta la carga focal especialmente para la artrosis de rodilla, con el soporte de peso este exceso de carga puede traducirse en dolor. La deformidad en varo en el que la articulación medial es mucho más estrecha que la lateral, ésta soporta el 80% a 100% de la carga, lo que produce daño del hueso como lo demuestran las lesiones de la médula ósea en el compartimento medial y la sinovitis, estos procesos son fuente de dolor; por lo tanto, la enfermedad de la rodilla está más en el lado medial. Un 20% de artrosis de la rodilla tienen deformidad en valgo en el que las rodillas están juntas y los pies más separados, estable-

ciéndose la enfermedad en el compartimento lateral que es más angosto que el compartimento medial.

Aplicaciones térmicas: se puede aplicar el calor y el frío. Las fuentes de calor profundo son: corriente de alta frecuencia, radiación electromagnética, microondas y ultrasonido; este último es ideal para aumentar la temperatura en cadera y hombros, debido a que la onda que se produce concentra el calor en la superficie de la articulación. Los efectos fisiológicos incluyen aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación, cambios en el umbral del dolor y aumento del metabolismo tisular. La aplicación del frío sirve para aliviar el dolor muscular luego del ejercicio, existiendo opciones como bolsas de hielo, gel de masaje, empaques de vegetales congelados; que disminuyen los espasmos musculares, inflamación y eleva el umbral del dolor.

Obesidad: en los pacientes con artrosis sintomática en miembros inferiores y que padecen de obesidad, es recomendable la pérdida de peso. Existen estudios que han demostrado que la disminución de peso de al menos el 5% genera mejoría en el dolor y función física; además, controla comorbilidades como la diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se requiere disponer un programa de adelgazamiento individualizado, que incluya educación o seguimiento del profesional de salud (102).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Analgesia tópica: los agentes tópicos son una opción útil en pacientes con artrosis, los más utilizados capsaicina, AINE y lidocaína:

- **Capsaicina tópica:** es un alcaloide lipofílico derivado del ají picante. La capsaicina tópica aplicada cuatro veces al día puede reducir el dolor asociado con artrosis de manos y rodillas (103). En un metaanálisis se comparó capsaicina con placebo, encontrándose que la capsaicina tópica tiene un buen perfil de seguridad y eficacia para reducir el dolor de la artrosis de manos, rodillas, caderas y hombros; sin embargo, por limitaciones metodológicas la recomendación es de tipo B (103). En dosis altas pueden presentarse ardor, escozor o eritema.

- **AINE tópicos:** NICE les considera como tratamiento de primera elección, muestran beneficio en estudios doble - ciego controlados con placebo en pacientes con artrosis de manos y rodillas; para algunos autores son tan eficaces como los AINE administrados por vía oral y con menos efectos gastrointestinales (104). Los dos AINE que registran mejor evidencia de efectividad son el diclofenaco y ketoprofeno. Los AINE con preparación tópica están asociados a buena adherencia. Se requiere aplicar tres veces al día o rociado sobre la piel, no necesita ser frotado (105). Hay es-

tudios a corto plazo de respuesta terapéutica con alivio del dolor utilizando los parches de lidocaína tópica.

Analgesia oral paracetamol o acetaminofén: la mayoría de guías de tratamiento recomiendan como fármaco de primera línea para pacientes con artrosis leve a moderada, en función de su eficacia, seguridad y costo (106). Es un analgésico, antipirético con un mecanismo de acción central no bien definido. Entre los efectos adversos hay interacción con warfarina prolongando su vida media, debe administrarse con precaución si existe consumo excesivo de alcohol por el riesgo de hepatitis fulminante o enfermedad hepática subyacente. Con dosis mayores a 3.000 mg diarios, hay evidencia de sangrado digestivo. En un metanálisis y revisiones sistémicas muestra un efecto pequeño de alivio del dolor en la artrosis de rodillas, pero sin mejorar la función o rigidez (104, 107).

AINE: se utilizan ampliamente en el tratamiento de la artrosis, demostrándose en múltiples estudios que tienen una mejor eficacia comparados con placebo y paracetamol; además, efecto analgésico y antiinflamatorio. Constituyen una opción en casos de dolor, especialmente si no se controló con acetaminofén en artrosis moderada a severa, pero sin comorbilidades significativas. La OARSI recomienda que en pacientes con comorbilidad moderada se prescriba conjuntamente con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), pero en pacientes con comorbilidades graves como hemorragia digestiva, infarto del miocardio y falla renal, evitar los AINE tradicionales (108).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 serían los indicados ante mayor riesgo de úlcera gastrointestinal sintomática; sin embargo, debe considerarse riesgo cardiovascular que ha sido motivo de recomendaciones especializadas (109). Los AINE tienen tasas de discontinuación entre el 40% a 50% en 2 meses, producidos en alto porcentaje por los efectos adversos como las complicaciones gastrointestinales en un 30% a 40% de pacientes, caracterizado por dispepsia, náusea, vómito y en algunos casos sangrado digestivo alto (110). Las complicaciones son más frecuentes con dosis elevadas principalmente de indometacina, ketorolaco, piroxicam y ketoprofeno.

Analgésico de acción central: estos fármacos se conocen como drogas de acción lenta para la artrosis sintomática (SYSADOA siglas en inglés):

- **Duloxetina:** es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se recomienda en síndromes dolorosos crónicos como fibromialgia (FM), dolor músculo esquelético crónico y artrosis. En un estudio de pacientes con artrosis utilizando

en forma escalonada hasta 120 mg de duloxetina, fue superior a placebo, especialmente en dolor crónico de rodillas (111, 112).

- **Tramadol:** similar a los opioides, inhibidor de la recaptación de serotonina, puede ser eficaz en pacientes con artrosis solo o en combinación con acetaminofén y AINE (113). Se recomienda iniciar con una dosis baja de 50 mg/día y ajustarse a una dosis gradualmente mayor que permita minimizar los efectos adversos como náusea, estreñimiento y sedación, especialmente en adultos mayores (114). Hay discrepancias con respecto a los beneficios del tramadol, en un metaanálisis que compara con placebo su eficacia fue menor que con los AINE para artrosis. Los efectos adversos son importantes y se recomienda limitar su uso.

- **Glucosamina y condroitina (nutraceuticos):** la glucosamina es un amino-azúcar natural derivado de la quitina presente en camarones, cangrejos, hongos y algas. El sulfato de condroitina es una macromolécula que proporciona el marco para la producción de colágeno, aparentemente tendría un efecto pequeño sobre la ralentización de la disminución del ancho del espacio articular en la artrosis de rodilla, con un tamaño de efecto de 0.26 a 0.30 (115). La razón para el uso de glucosamina y condroitín sulfato es que tienen el componente básico del cartílago los glicosaminoglicanos y que la suplementación en la dieta mejoraría la integridad de la matriz del cartílago.

Es poco probable que la glucosamina o la condroitina ingeridas se incorporen intactas al cartílago. Un meta-análisis que comparó glucosamina y condroitín sulfato, confirmó que condroitín es más efectivo que el placebo en el alivio del dolor y glucosamina mostró su efecto en rigidez (116). En otro estudio, la glucosamina y el condroitín solos o en combinación, no redujeron el dolor de manera eficaz en artrosis de rodilla (117). En un estudio de artrosis de manos realizado en Ecuador, comparando glucosamina y condroitín sulfato vs. Acetaminofén durante 6 meses no se encontraron diferencias en la respuesta clínica (118). De varios estudios reportados, el tamaño del efecto analgésico varió de 0.13 a 0.75 para la reducción del dolor, mostrando una marcada heterogeneidad, por lo que podríamos concluir que la glucosamina y condroitín tienen una recomendación eventual para alivio de los síntomas, pero no apropiadas para modificar la enfermedad.

- **Diacereína:** es un derivado de la antraquinona que inhibe la IL-1, disminuye la alteración y degradación del cartílago en modelos preclínicos de artrosis; en algunos estudios ha demostrado efectos moderados en el alivio del dolor y pequeño beneficio de disminución del espacio articular; aunque se ha reportado diarrea como evento adverso. Una revisión sistemática y meta-aná-

lisis mostraron en los resultados leve efecto en la atenuación del dolor de 0.24 al comparar con placebo y 0.14 no significativo en la función articular (119).

- Insaponificables de aguacate/soya (ASU siglas en inglés): los ASU son un extracto vegetal natural hecho de aceite de aguacate y soya, que de acuerdo a algunos ensayos clínicos, tendría beneficios sobre la artrosis al activar el colágeno rico en fitoesteroles. En una revisión sobre alternativas no farmacéuticas para la artrosis como los ASU, este producto inhibiría la actividad de las metaloproteasas implicadas en la acción catabólica del cartílago, disminuyendo el dolor, la rigidez, mejorando la función articular y contribuyendo al ahorro de analgésicos (120) (128). Un meta-análisis sugiere efecto beneficioso en el tratamiento con ASU en la artrosis de rodilla pero no en cadera, los efectos adversos fueron similares para ASU y placebo (121).

Colágeno: utilizado con resultados interesantes en el tratamiento de la artrosis; sin embargo, es motivo de controversia sobre los posibles beneficios del mismo. En un meta-análisis de ensayos aleatorios, controlado con placebo, mostraron que es eficaz para mejorar los síntomas de la enfermedad, con disminución del índice de WOMAK y la puntuación VAS (122). Una revisión sistemática sobre publicaciones de colágeno, tanto en modelos de células animales y humanas, encontró que dosis diferentes de colágeno hidrolizado, estuvieron asociados con el sostenimiento de la masa ósea y cartílago, con efecto terapéutico positivo a nivel de OP y artrosis, especialmente en el alivio de los síntomas (123).

Glucocorticoides (GCs) intra-articular: alivian el dolor cuando existe inflamación sinovial en artrosis de rodilla y cadera. La infiltración disminuye la sinovitis y la angiogénesis; sin embargo, este beneficio es de corta duración en artrosis de rodillas de 1 a 2 semanas y de cadera 8 semanas. Los corticoides más utilizados son la triamcinolona y metilprednisolona. Se ha sugerido que el retiro de líquido sinovial puede mejorar la eficacia de la inyección de esteroides. La infiltración también resulta beneficiosa cuando coinciden artrosis y cristales de pirofosfato de calcio. Los efectos adversos de los GCs intraarticulares pueden ser despigmentación de la piel, atrofia cutánea, sinovitis transitoria y elevación de los valores de glucosa en sangre y orina en pacientes diabéticos durante 24 a 48 horas (124-129).

Ácido hialurónico intra-articular (AH): es una molécula pesada de glicosaminoglicano, que es parte de la matriz extracelular del cartílago, sinovial y otros tejidos; tiene propiedades de lubricar e hidratar tejidos, contribuyendo al movimiento articular sin fricción. Se forma en la membrana sinovial y es el principal

componente del líquido sinovial. La viscosuplementación con AH permite corregir la reducción y concentración del líquido sinovial, mejorando la lubricación de las articulaciones con artrosis. Un meta-análisis que comparó AH con placebo en 2.199 pacientes, demostró que el AH disminuyó el dolor en 0.21 (IC 95%, 0.1 – 0.32) en tanto que la función 0.12 (IC 95%, 0.02 – 0.22), mostrando beneficio moderado en pacientes con artrosis de rodillas (130).

Drogas modificadoras de la enfermedad en artrosis (DMOAD siglas en inglés): son fármacos en estudio, que modifican la fisiopatología de la artrosis e inhiben el daño estructural previniendo la discapacidad a largo plazo y alivio sintomático. Para probar un DMOAD se requiere que haya inhibición en la pérdida del espacio articular de rodilla y cadera a los rayos X y beneficio sintomático importante. Todavía ningún fármaco modificador de la enfermedad ha completado un ensayo de fase III y no han sido aprobados por EMA y FDA. Existen algunos ensayos clínicos en curso, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-18), hormona paratiroide, inhibidor Wnt y gen de tejido C, que contribuirían en acciones distintas como: regeneración del cartílago, síntesis de la matriz, remodelación del hueso subcondral y proliferación de condrocitos (131).

Artroplastia articular total: en los pacientes que tienen artrosis de rodilla y cadera con dolor severo, limitación funcional y afectación de la calidad de vida, los reemplazos de estas articulaciones son eficaces para controlar la sintomatología. El principal determinante para la cirugía es el dolor incapacitante, no necesariamente la gravedad radiográfica o la cantidad de destrucción articular (132). Un cuadro de artritis o artrosis clínica e imagenológica, con deficiente respuesta al tratamiento no quirúrgico como el ejercicio, analgésicos y AINE, requieren someterse a cirugía si los beneficios del reemplazo articular superan los riesgos. En reemplazo de rodilla, el 20% tienen dolor persistente, retrasando la recuperación del rango de movimiento, en comparación con reemplazo de cadera que tiene buena respuesta con rehabilitación.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- La artrosis puede ser erosiva y no erosiva, es la más común de las enfermedades articulares con una gran carga socioeconómica.

- El dolor relacionado con la actividad es la sintomatología más importante y se asocia con obesidad, sexo femenino, deficiencia de estrógenos, envejecimiento, laxitud articular, sobrecarga articular ocupacional o deporte.

- En la artrosis predomina el catabolismo del cartílago con presencia de mediadores como metaloproteinasas y colagenasas que fragmentan el colágeno y proteoglicanos.

- Hay inflamación en la artrosis que se evidencia con la presencia de IL-1, IL-6, TNF- α y elementos de degradación del cartílago, como las adipocitoquinas en articulaciones que no soportan peso.

- Los rasgos patológicos de la enfermedad son sinovitis de bajo grado, luego erosión del cartílago, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y alteración de la cápsula articular.

- Las radiografías son el gold estándar para el diagnóstico de la artrosis.

- El tratamiento del paciente con artrosis debe incluir: educación del paciente, alivio del dolor, mejoría de la función articular y calidad de vida.

- Los fármacos de primera línea de tratamiento son: acetaminofén en dosis adecuadas en artrosis moderada y AINE tópico, le sigue capsaicina tópica, AINE y opioides.

- La infiltración con corticoides para el control del dolor por corto tiempo es una alternativa; no hay datos concluyentes con relación a la infiltración con ácido hialurónico.

- Los fármacos como la glucosamina, condroitín y diacereína tienen controversia en el tratamiento para alivio del dolor.

- Otras alternativas para el tratamiento de la artrosis, puede ser estimulación nerviosa transcutánea (TENS), elementos biomecánicos como: ayudas de pared, férulas, dispositivos auxiliares.

- Es importante el tratamiento de las comorbilidades como la obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular. La depresión se debe tratar con amitriptilina o la duloxetina.

- La cirugía de reemplazo articular es una opción en pacientes con artrosis, que tienen dolor persistente y limitación funcional que no respondió a tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev.* 2019;4(6):221-229.
2. WHO. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva: WHO, 2008.
3. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(7):437-41.
4. Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology.* Tenth Edition Vol. II, Elsevier, 2017.
5. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:26-35.
6. Solignac M. COART France 2003 report on new socioeconomic data on osteoarthritis in France. *Presse Med.* 2004;33(9):S4-6.
7. Jordan JM, Helmic CF, Renner JB, et al. Prevalence of Knee symptoms Knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians the Johnston County Osteoarthritis project. *J Rheumatol.* 2007;34:172-180.
8. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1773-1779.
9. Guevara S, Moscoso J, Ortiz J, Astudillo A. Prevalencia y factores de riesgo de artrosis de manos en personas mayores de 50 años en la ciudad Cuenca en el año 2004. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* 2004;28(1):62-67.
10. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;86:3-8.
11. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, et al. Prevalence of Rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American Population. A community based study using the COPCORD model. Perú. *Rev Peru Reumatol.* 2009;15:40-46
12. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador. A WHO-COPCORD study. *Rheumatol Int.* 2016;36:1195-2014.
13. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A cross-sectional community-based study. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7S):S139-S147.
14. Granados Y, Cedeño L, Rosillo C, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an urban community in Monagas State, Venezuela: a COPCORD study. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):871-877.
15. Robin A. Osteoarthritis as a Whole Joint Disease. *HSSJ.* 2012;8(1):4-6.
16. Sward P, Frobell R, Englund M, et al. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) – a cross – sectional analysis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2012;20(11):1302-1308.
17. Yamamoto K, Okano H, Miyagawa W, et al. MMP-13 is constitutively produced in human chondrocytes and co-endocytosed with ADAMTS-5 and TIMP-3 by the endocytic receptor LRP1. *Matrix Biol.* 2016;56:57-73.
18. Sharif M, Whitehouse A, Sharman P, et al. Increased apoptosis in human osteoarthritis cartilage corresponds to reduced cell density and expression of caspase-3. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):507-15.
19. Sánchez M. Artrosis. Etiopatogenia y Tratamiento. *An Real Acad Med Cir Vall.* 2013;50:181-203.
20. Bijlsma WJ, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011; 377(9783):2115-2126.
21. Martín J, Buckwalter J. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology.* 2002;3(5):257-264.
22. Wluka AE, Davis SR, Bailey M, et al. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):332-336.
23. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J. Rheumatol.* 2006;33(11):2271-2279.
24. Chapple C, Nicholson H, Baxter D, et al. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: A systematic review of prognostic studies. *Arthritis Care Res.* 2011;63(8):1115-1125.
25. Reyes C, Leyland K, Peat G, et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):1869-75.
26. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):635-646.
27. Leach RE, Baumgard S, Broom J. Obesity: its relationship to osteoarthritis of the knee. *Clinic Orthop Relat Res.* 1973;(93):271-273.
28. Zhan P, Zhong ZH, Yu HT, et al. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123224.

29. Arden N, Nevitt M. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract & Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):3-25.
30. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015;23(6):851-859.
31. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT, et al. Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31. *Nat Genet.* 2014;46(5):498-502.
32. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(6):1064-1071.
33. Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum.* 1998;41(7):1227-1232.
34. MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, et al. The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2410-2416.
35. Jeffries M, Donica M, Baker L, et al. The study of DNA methylation throughout the genome identifies significant epigenetic changes in osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.* 2014;66(10):2804-2815.
36. Loughlin J, Dowling B, Mustafa Z, et al. Association of the interleukin-1 gene cluster on chromosome 2q13 with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1519-1527.
37. Evangelou E, Chapman K, Meulensbelt I, et al. Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1710-1721.
38. Honkonen SE. Degenerative arthritis after tibial plateau fractures. *J Orthop Trauma.* 1995;9(4):273-277.
39. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):321-328.
40. Schumacher HR. Secondary osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and management*, Philadelphia, 1984, WB Saunders, p. 235.
41. Thelin N, Holmberg S, Thelin A. Knee injuries account for the sports-related increased risk of knee osteoarthritis. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(5):329-333.
42. Krishnan Y, Grodzinsky A. Cartilage Diseases. *Matrix Biol.* 2018;71-72:51-69.
43. Mansour JM. Biomechanics of Cartilage. Chapter 5. In: *Kinesiology: the mechanics and pathomechanics of human movement.* 2009; p. 66-79.
44. Dudhia J. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2005;62(19-20):2241-2256.
45. Fosang AJ, Little CB. Drug insight: aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(8):420-427.
46. Rillo O. Actualización en Osteoartritis. *Separata.* 2018;26(1):1-60.
47. Fosang AJ, Rogerson FM. Identifying the human aggrecanase. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(9):1109-1116.
48. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2005;54:465-480.
49. Lotz MK, Otsuki S, Grogan SP, et al. Cartilage cell clusters. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2206-2218.
50. Arden N, Blanco F, Bruyere O, et al. *Atlas of osteoarthritis.* Springer Healthcare, London, 2018.
51. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Current Opinion in Rheumatology.* 2008;20(5):565-572.
52. Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF. The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum.* 1990;33(6):853-858.
53. Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis. In Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, et al, editors: *Osteoarthritis: diagnosis and medical surgical management*, ed 2, Philadelphia, 1992, WB Saunders, pp 109-1524.
54. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):626-34.
55. Cawston TE, Young DA. Proteinases involved in matrix turnover during cartilage and bone breakdown. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):221-35.
56. Masuhara K, Nakai T, Yamaguchi K, et al. Significant increases in serum and plasma concentrations of matrix metalloproteinases 3 and 9 in patients with rapidly destructive osteoarthritis the hip. *Arthritis & Rheumatology.* 2002;46(10):2549-2830.
57. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1263-1267.
58. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *PlumX Metrics.* 2013;21(1):16-21.

59. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, et al. Low-grade inflammation as a Key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-592.
60. Bryan RL, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(1):35-44.
61. Peat G, MacCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91-97.
62. Hawker GA, Gignac MA, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain/depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(10):1382-1390.
63. Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1367-75.
64. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis: a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):22-31.
65. Bijsterbosch J, Visser W, Kroon HM, et al. Thumb base involvement in symptomatic hand osteoarthritis is associated with more pain and functional disability. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):585-587.
66. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1601-1610.
67. Schiphof D, van Middelkoop M, de Klerk BM, et al. Crepitus is a first indication of patellofemoral osteoarthritis (and not of tibiofemoral osteoarthritis). *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):631-638.
68. Chang A, Hochberg M, Song J, et al. Frequency of varus and valgus thrust and factors associated with thrust presence in persons with or at higher risk of developing knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1403-11.
69. Hinman RS, Lentzos J, Vicenzino B, et al. Is patellofemoral osteoarthritis common in middle-aged people with chronic patellofemoral pain? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1252-1257.
70. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-1049
71. Khan AM, McLoughlin E, Giannakas K, et al. Hip osteoarthritis: where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86(2):119-121.
72. Limer KI, Tosh K, Bujac SR, et al. Attempt to replicate published genetic associations in a large well defined osteoarthritis case control population (the GOAL study). *Osteoarthritis Cartil*. 2009;17(6):782-9.
73. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):505-514.
74. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):216-224.
75. Suri P, Hunter DJ, Rainville J, et al. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1199-1206.
76. Battié MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(2):3-9.
77. Abbed KM, Coumans JV. Cervical radiculopathy: pathophysiology, presentation, and clinical evaluation. *Neurosurgery*. 2007;60(1):S28-S34.
78. Tarulli AW, Raynor EM, Lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin*. 2007;25(2):387-405.
79. Cammisa M, De Serio A, Guglielmi G, Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Eur J Radiol*. 1998;27(1):S7-S11.
80. Kos MP, Van Royen BJ, David EF, et al. Anterior cervical osteophytes resulting in severe dysphagia and aspiration: two case reports and literature review. *J Laryngol Otol*. 2009;123(10):1169-1173.
81. Iagnocco A, Rizzo C, Gattamelata A, et al. Osteoarthritis of the foot: a review of the current state of knowledge. *Med Ultrason*. 2013;15(1):35-40.
82. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am*. 2013;57(3):465-479.
83. Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, et al. Osteoarthritis: a review of strength and weaknesses of different imaging options. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(3):567-591.
84. Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*. 1996;312(7036):940-943.
85. Wright GD, Hughes AE, Regan M, et al. Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(5):317-319.
86. Valdés AM, McWilliams D, Arden NK, et al. Involvement of different risk factors in clinically severe large joint osteoarthritis according to the presence of hand interphalangeal nodes. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2688-2695.

87. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(5):739-758.
88. Nalbant S, Martínez J, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(1):50-54.
89. Bedson J, Croft PR. The discordance between Clinical and radiographic Knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:116.
90. Conrozier T, Merle F, Mathieu P, et al. Epidemiological, clinical, biological and radiological differences between atrophic and hypertrophic patterns of hip osteoarthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):403-408.
91. Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, et al. MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):236-251.
92. Moeller L, Bong D, Naredo E, et al. Ultrasound in the study and monitoring of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(3):S4-S7.
93. Conaghan PG, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary not NICE guidance. *BMJ*. 2008;336(7642):502-503.
94. Quatman C, Hettrich C, Schmitt L, Spindler K. The clinical utility and diagnostic performance of magnetic resonance imaging for identification of early and advanced knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2011;39(7):1557-1568.
95. Porcheret M, Main C, Croft P, Dziedzic K. Enhancing delivery of osteoarthritis care in the general practice consultation: evaluation of a behaviour change intervention. *BMC Family Practice*. 2018;19(1):26.
96. Stubbs B, Aluko Y, Kyaw P, Smith T. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016;45(2):228-235.
97. NICE. Osteoarthritis: care and management (CG177). Clinical Guideline. RU. 2014.
98. Grime J, Dudley B. Developing written information on osteoarthritis for patients: facilitating user involvement by exposure to qualitative research. *Health Expect*. 2014;17(2):164-173.
99. Fernandes L, Hagen K, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125-1135.
100. Deyle GD, Allison S, Matekel R, et al. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercises program. *Phys Ther*. 2005;85(12):1301-1317.
101. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1263-1273.
102. Christensen R, Bartels E, Astrup A, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433-439.
103. Guedes V, Castro J, Brito I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: a literature review. *Rheumatology Clin*. 2018;14(1):40-45.
104. Chou R, Helfand M, Peterson K, et al. Comparative Effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2006; 4.
105. NICE. Osteoarthritis care and Management in adults. Clinical Guideline CG177: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
106. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendation for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheumatic Dis*. 2007;66(3):377-80.
107. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-388.
108. Laine L, White W, Rostom A, et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(3):165-187.
109. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):481-496.
110. Hernández S, Rodríguez L. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2093-2099.
111. Chapell AS, Desai D, Liu H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract*. 2011;11(1):33-41.
112. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine

in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):352-358.

113. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007;34(3):543-555.

114. Langley PC, Patkar A, Boswell K, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):239-251.

115. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30(3):357-363.

116. Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):170.

117. Clegg D, Reda D, Harris C, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.

118. Guevara S, Feicán A, Barceló R. Tratamiento de la osteoartrosis de manos sintomática con glucosamina y condroitín sulfato vs. Acetaminofén. *Cuenca. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2010;29(31):10-15.

119. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289-296.

120. Christiansen B, Bhatti S, Goudarzi R, et al. Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage*. 2016;7(1):114.

121. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Acosta-Olivo C, et al. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1607-1615.

122. García J, Martínez L, Elizondo R, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. 2019;43(3):531-538.

123. Kwatra B. Collagen supplementation: therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020;9(5):589-604.

124. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):Cd005328.

125. Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparison in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):151-159.

126. Arden NK, Reading KM, Thomas L, et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(6):733-739.

127. Habid GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):749-756.

128. Micu MC, Bogdan GD, Fodor D. Steroid injection for hip osteoarthritis: efficacy under ultrasound guidance. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1490-1494.

129. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, et al. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2278-2287.

130. Richette P, Chevalier X, Marty M, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open*. 2015;1(1):e000071.

131. Oo WN, Hunter DJ. Disease modification in osteoarthritis: are we there yet? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(120):S135-S140.

132. Dieppe P, Lim K, Lohmander S. Who should have knee joint replacement surgery for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011;14(2):175-180

ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es la más común de las artritis inflamatorias graves, con mayor impacto funcional y socioeconómico (1). Es una enfermedad autoinmune heterogénea, crónica y compleja. Se manifiesta con una poliartritis simétrica, que ocurre a partir de la hipertrofia de la membrana sinovial, produciendo con el tiempo daño articular progresivo, destrucción de hueso y cartílago, deformidad e incremento de la mortalidad.

En los últimos años un diagnóstico temprano y tratamiento efectivo conllevan a mejores resultados. La estrategia "treat-to-target" (tratamiento por objetivo) en AR de reciente inicio, determina una baja actividad de la enfermedad por lo menos de 10 años (2). En esta enfermedad puede ocurrir el compromiso autoinmune sistémico de los aparatos cardiovascular, respiratorio y hematológico (3). Consecuentemente, el riesgo de comorbilidades como la aterosclerosis y linfoma está incrementado. A partir de una AR no controlada se asocia a una reducción de la calidad de vida, discapacidad (4) y mortalidad prematura, dos veces más que el resto de la población (5).

EPIDEMIOLOGÍA

La AR tiene una distribución mundial que afecta todas las razas y áreas geográficas, su prevalencia es del 0.5%-1% de la población adulta de Europa y Norte América, con variaciones considerables en las diferentes regiones. En España el estudio de la Sociedad Española de Reumatología (EPISER) reporta una prevalencia de 0.5% (6). En América Latina estudios realizados con metodología del Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas (COPCORD) demuestran las siguientes prevalencias: Brasil 0.46% (7), en México el promedio en 5 regiones 1.6% (8), Venezuela 0.4% (9), Ecuador 0.8% (IC 95% 0.6-1.1) (10). En el Ecuador tendríamos aproximadamente 106.095 personas mayores de 16 años, que padecen de AR. En poblaciones indígenas como las tribus nativas de Norteamérica la prevalencia se incrementa al 5% (11), en indígenas de México 1.1% (IC 95% 0.6-1.7) (12), Qom Argentina 2.4% (13), en tres comunidades indígenas de Venezuela 1.1% (14) y Saraguro - Ecuador el 1.3% (IC 95% 0.9-1.8) (15).

La incidencia anual de la AR se ha calculado entre 8 a 50 casos por 100.000 habitantes, con diferencias importantes considerando los criterios de diagnóstico utilizados y poblaciones analizadas. Estudios en Finlandia y Japón mostraron tasas estimadas de 45 y 42 casos/100.000 habitantes por año respectivamente. Linos en la Clínica Mayo obtuvo una incidencia global de 48 casos/100.000 habitantes por año (2.8 en hombres y 6.5 mujeres) (16). Afecta predominantemente a las mujeres en una relación de 3 a 1. La enfermedad se presenta en cualquier edad; sin embargo, su ápice esta entre los 30 y 55 años (17). Es un problema de salud pública ya que el 39% de los pacientes no pueden trabajar luego de 10 años de enfermedad (18). A largo plazo la AR genera varias comorbilidades como: enfermedad cardiovascular, infección grave, neoplasia linfoproliferativa y OP (19).

ETIOLOGÍA

La etiología de la AR sigue siendo desconocida. Se ha descrito interacción de factores genéticos, ambientales, hormonales y autoinmunitarios, que contribuyen a la susceptibilidad y patogénesis de la enfermedad. La evidencia genética se corrobora en los gemelos monocigotos, la concordancia está entre el 12% y 15% al comparar con la población general. Un pariente de primer grado de un enfermo comparte el diagnóstico de AR de 2 a 10 veces mayor que en la población general; sin embargo, al no tener concordancia alta se plantea que además del componente genético, hay influencia del medio ambiente, epigenética o del microquimerismo de transferencia materno-fetal.

Factores genéticos: los genes juegan un papel clave en la susceptibilidad y severidad de la AR. La asociación genética es con el Antígeno Leucocitario Humano de clase II (HLA-II siglas en inglés) ubicada en el cromosoma 6p21.3. En 1970 ya fue descrita la asociación entre el HLA - DR4 en un 70% de pacientes comparado con grupo control en un 30%. Se han descrito varios DRB1 (*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001 y *1402) que comparten una misma secuencia de aminoácidos: glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QKRAA) desde la posición 70 a 74 de la cadena β , conocido como Epítotope Compartido (SE siglas en inglés), que representa riesgo genético del 40% para AR (20, 21). Los alelos DRB1*0404, *0405 y *0408 expresarían una AR agresiva de peor pronóstico. En una cohorte de pacientes con AR de Cuenca - Ecuador, los alelos más frecuentes fueron HLA-DRB1*09 (OR 3.42) y HLA-DRB1*04 (OR 1.81) (22). (Ver Figura 2-1)

El HLA-DRB1 con el SE homocigoto tienen mayor riesgo de enfermedad extra-articular como vasculitis, los heterocigotos para SE tienen una enfermedad grave y erosiva que los pacientes SE negativos; sin embargo, el hallazgo más significativo con respecto al SE es que representa un factor de riesgo para la positividad de generar anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (23), especialmente si albergan uno o más alelos como los HLA-DRB1*0404, *0405 y *0408. Los individuos que presentan dos alelos HLA-DRB1 tienen mayor riesgo de susceptibilidad de AR que aquellos que tienen dosis única, especialmente cuando hay exposición ambiental como fumar, mostrando interacción con haplotipos de SE (24).

Un estudio en pacientes con AR y anti-CCP positivo examinó 3.000 Polimorfismos Nucléotidos Únicos (SNP siglas en inglés) mostrando la asociación más fuerte con el aminoácido 11 del HLA-DRB1, también se observó asociación independiente con dos aminoácidos, 71 y 74 del SE. Se ha descrito asociación con el HLA-B de clase I y del HLA-DPB1 con el aminoácido de la posición 9. La secuencia de los aminoácidos HLA-DRB1, HLA-B y HLA-DPB1, están localizados en el surco de unión al péptido, lo que plantea que estos SNP moldean el repertorio de células T en la selección tímica o en respuestas inmunes periféricas. Los SNP en las regiones de clase I y clase II, revelan casi en su totalidad, asociación del CMH con AR (25).

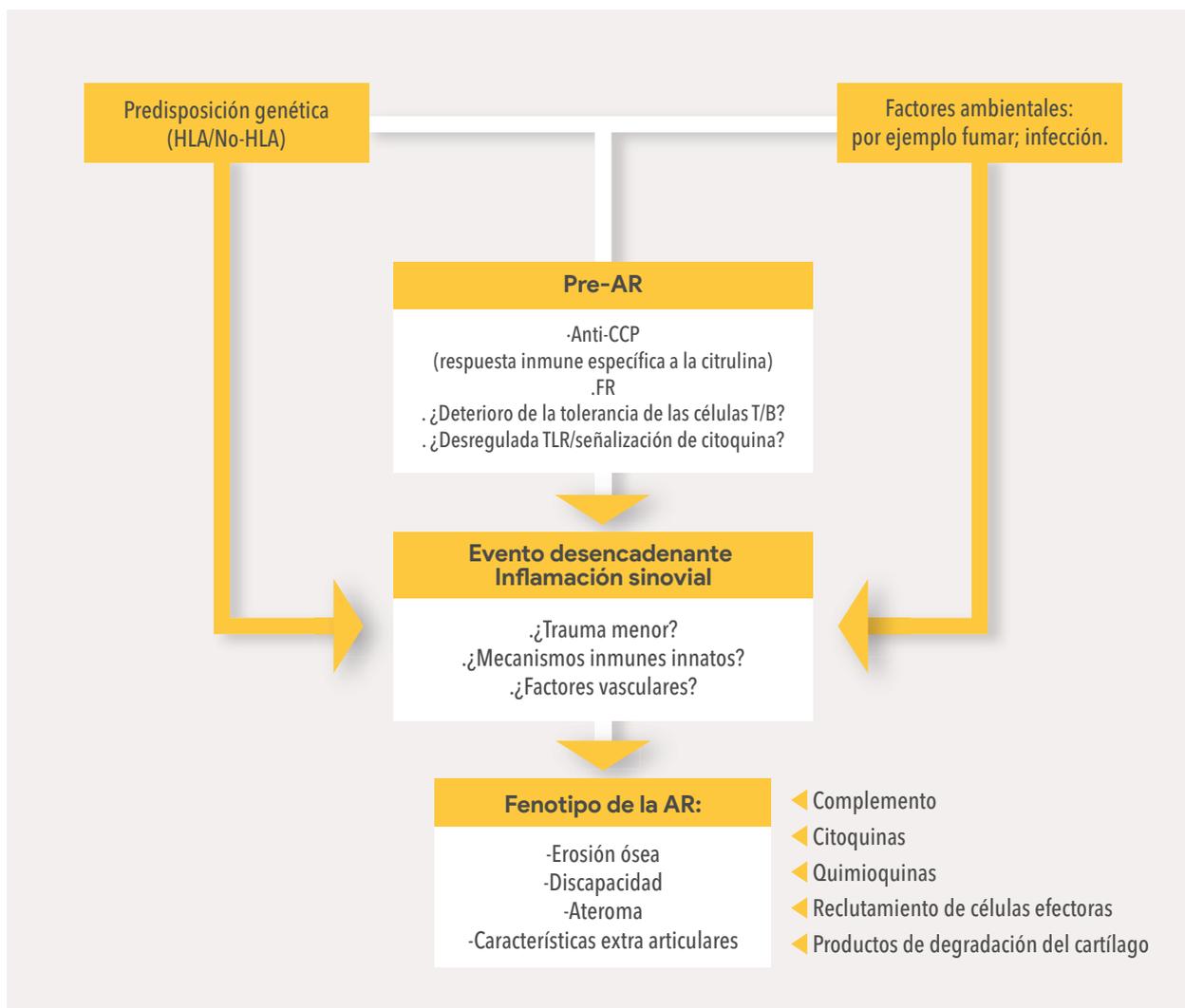


Figura 2-1. Esquema representativo de factores de Artritis Reumatoide. Interacciones determinantes genéticos y del medio ambiente que generan un estado de inmune adverso en una predisposición individual con la generación de anti-CCP. Anti-CCP: anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados. HLA: Antígeno leucocitario humano. AR: Artritis reumatoide. FR: Factor reumatoide. TLR: Receptores Toll-like. Fuente: Gabay C, Nissen M, Van Laar J. Rheumatoid Arthritis: pathogenesis and clinical features, p. 230. En: Bijlsma J, Hachulla E. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, Second Edition, London: BMJ, 2009.

Existen otros elementos genéticos que están fuera del CMH y citocinas como PADI y PTPN22, asociados a mayor susceptibilidad de la AR. Los genes PADI (SNP) son responsables de la modificación de la arginina en acitrulina y la creación de neoantígenos que se unen eficientemente con las proteínas del CMH asociadas a la AR. Los PADI tienen otras funciones como la citrulinización de histonas. Se han identificado cuatro isoformas de PADI1 a PADI4. El haplotipo PADI4 está asociado a una mayor producción de anti-CCP y riesgo de AR (26). Se ha descrito interacción de los alelos PTPN22 y HLA-DRB1 SE para desarrollar AR con anti-CCP positivo, especialmente en presencia de tabaquismo (27). En general, hay diferentes tipos de genes, asociados a la AR, que tienen interacción con la inmunidad innata, inmunidad adaptativa y la inflamación.

Factores del medio ambiente: fumar es un factor de riesgo que podría comprometer la activación de la inmunidad innata e induce la expresión del PADI en la vía aérea, incrementando la citrulinización de las proteínas, con un estímulo para la generación de anti-CCP en personas susceptibles (28). Una TAC de alta resolución muestra asociación de formación de anti-CCP y engrosamiento bronquial en Pre-AR, sugiriendo que la respuesta inflamatoria local podría comenzar en la mucosa. La combinación de exposición al tabaco y HLA-DR es el mejor ejemplo para explicar como el medio ambiente y genes consiguen incrementar el riesgo. Una persona con historia de fumador de cigarrillo con dos copias de SE, aumenta el riesgo (OR) de desarrollar la AR hasta 40 veces.

Otros factores ambientales de riesgo para AR incluyen: el déficit de vitamina D (29), la exposición a irritativos como la inhalación del polvo de sílice y la obesidad por la producción de adiposinas que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad (30). Las infecciones se han relacionado con la AR, encontrándose títulos altos de anticuerpos contra los antígenos del virus de Epstein-Barr (EBV) así como su ADN en líquido sinovial y células sinoviales. La periodontitis causada por *Porphyromonas gingivalis*, es una bacteria que produce su propio PADI, lo que podría conducir a la citrulinización local de las proteínas como la fibronectina. Datos recientes indican que la *P. gingivalis* puede actuar estimulando el receptor tipo Toll (TLR) 2, aumentando la producción de IL-1 y la producción de células Th17 patógenas (31).

Sexo: en la mujer es más frecuente la AR en una relación de 3 a 1. Se encuentran involucrados los estrógenos, hormonas que modulan la respuesta inmune. Los anticuerpos producidos por células B expuestas a estradiol son más resistentes a apoptosis, sugiriendo que los clones de células reactivas podrían escapar a

la tolerancia; además, los estrógenos actúan sobre los macrófagos incrementando el TNF. El embarazo está asociado a disminución de los síntomas y a veces, a remisión de la enfermedad; sin embargo, el embarazo por sí mismo, es un factor de riesgo para el desarrollo de la AR, alrededor del 12% de mujeres inician AR un año después del parto (32).

Epigenética: es el estudio de las modificaciones ambientales de un gen que ocurre por procesos bioquímicos diversos, sin una modificación en la secuencia del ADN. Los mecanismos epigenéticos pueden ser: metilación del ADN (a la citosina se le añade un grupo metilo), acetilación de histonas en presencia de acetil Co-A que es factor clave en la regulación transcripcional. La hiper como la hipo metilación del ADN e histonas pueden desencadenar mutaciones genéticas; la hiper metilación silencia los genes reparadores de ADN que disminuyen la tasa de mutación genética o induce la inestabilidad de microsatélites (33). En la AR se ha descrito una metilación alterada de genes que codifican diferentes citoquinas en células mononucleares de sangre periférica y fibroblastos sinoviales (34).

PATOGENIA

Se ha planteado que los agentes infecciosos como bacterias y otros agentes, estarían involucrados en la patogénesis de la AR. Un patógeno podría iniciar la enfermedad a través de diferentes mecanismos como la infección directa del sinovio, activación de la respuesta innata por los receptores de reconocimiento que se unen o ligan a componentes del patógeno o a través del mimetismo molecular que genera una respuesta inmune adaptativa autoreactiva. Hay interacción entre el microbioma y superficies mucosas en la AR que contribuyen indirectamente, modificando proteínas y dando forma al repertorio de células T.

Receptores Toll like (TLR) e inflamasoma en la articulación: los TLR se expresan en células centinelas y son primera línea de defensa del sistema inmune innato, que responde al contacto de patógenos. En la AR un agente infeccioso podría iniciar y perpetuar la enfermedad, activando los TLR que liberan mediadores inflamatorios, estimulan células presentadoras de antígeno e incrementan respuesta inmunitaria adaptativa. Son alrededor de 11 y se expresan en la membrana sinovial. Si hay ruptura de la tolerancia, los TLR se activan repetidamente con respuestas autoinmunes dirigidas contra antígenos articulares (35). El segundo mecanismo es el inflamasoma, complejo de proteínas que reconocen productos patógenos como los bacterianos o cris-

tales. Tiene un elemento central, la criopirina, ligada a caspasa 1, al activarse el inflammasoma se activa la caspasa 1 y libera IL-1. El inflammasoma activado por el TNF está involucrado en la AR (36).

Virus de Epstein-Barr (EBV) y mimetismo molecular: pacientes con AR tienen niveles altos de anticuerpos contra antígenos de EBV normales y citrulinados y una defectuosa respuesta de células T citotóxicas al comparar con el grupo control. La eliminación defectuosa de linfocitos transformados por los EBV determinaría una disfunción inmune y contribuirían al inicio de AR. El virus de EBV es activador de linfocitos B policlonal y aumenta la producción de FR. Existe homología entre la glicoproteína gp110 del EBV y la secuencia QKRAA del HLA-DRB*0401; por lo que el reconocimiento de células T de epítopes del EBV en pacientes con el SE pueden generar una respuesta inmune a través del "mimetismo molecular". Esto explicaría la perpetuación de la enfermedad en ausencia de infección activa en pacientes con fenotipo específico del CMH (37).

Factor Reumatoide (FR): la constancia que el FR es un auto-anticuerpo que se une a la porción Fc de la inmonoglobulina (IgG) representó evidencia directa que la autoinmunidad desempeña un papel importante en la AR. El FR ha sido considerado como uno de los marcadores más consistentes de persistencia y progresión del daño radiológico en pacientes con artritis inflamatoria; además, a título alto es predictor de discapacidad. Importantes cantidades de IgG FR y complejos que contienen FR son producidos por tejido sinovial reumatoide y detectado en el cartílago. Tratamiento dirigido a las células B, como el rituximab, puede agotar los linfocitos B periféricos y disminuir levemente los títulos de FR (38).

El 70% al 80% de pacientes con AR son seropositivos para el FR isotipo IgM, pero su positividad aun en pacientes con manifestaciones articulares, no siempre significa AR. Si bien el FR IgG e IgM son los más abundantes en AR también se han detectado IgA e IgE. Su especificidad es baja pues, existen otras entidades que pueden cursar con factor reumatoide positivo. El FR se puede encontrar en enfermedades infecciosas y autoinmunes, en personas sanas el 15% especialmente de edad avanzada. Es una prueba importante por lo que fue considerada dentro de los siete criterios del ACR de 1987 (39).

Anticuerpos de proteínas anti-citrulinadas (anti-CCP): los anti-CCP son auto-anticuerpos que se producen en pacientes con AR y tienen importancia en el pronóstico de la enfermedad. Descubiertos en 1970, se originan en la citrulinación, caracterizada por la transformación postraduccional del aminoácido arginina en citrulina por acción de la enzima peptidil arginina deiminasa

(PAD). Utilizando péptidos citrulinados sintéticos como antígenos, se identificó anticuerpos a proteínas citrulinadas anti-CCP en un 70% de pacientes con una alta especificidad para AR (40). En la membrana sinovial inflamada se pueden identificar macrófagos que expresan PAD2 y granulocitos con PAD4, que citrulinizan proteínas, aunque la citrulinación no es un proceso específico de la AR, sino que resulta una alteración asociada a la inflamación no exclusiva de la sinovia.

Se produce anti-CCP si los linfocitos de individuos susceptibles (con SE) contienen el HLA reconociendo los epítopes citrulinados. Los anti-CCP preceden a la aparición de síntomas de la enfermedad, están presentes en el 80% a 90% de pacientes con AR en estudios realizados. Son más específicos que el FR en un 90% y podrían ser un marcador de hiperactividad inmune e inflamación subclínica. Al combinar con el FR, la especificidad diagnóstica es del 99%, convirtiéndose en una prueba de la AR, que predice la enfermedad articular erosiva (41). En un estudio realizado en una población de nativos americanos los anti-CCP se encontraron en el 20% de los familiares normales de primer grado y más del 10% de los familiares lejanos (42).

En las células B del tejido sinovial se producen los anti-CCP; sin embargo, el hecho de que el FR y los anti-CCP aparezcan antes del inicio de los síntomas y estén presentes en parientes normales de pacientes con AR, implica que los anticuerpos por sí solos no explican la concurrencia de la enfermedad. Los pacientes con anti-CCP tienen una enfermedad más agresiva caracterizada por destrucción del cartílago y hueso. Los anti-CCP pueden unirse e incrementar la actividad de los precursores de los osteoclastos, contribuyendo al daño óseo. Las investigaciones sugieren que la asociación del SE y anti-CCP determina la severidad de la enfermedad y una aterosclerosis acelerada, constituyéndose en un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica (43).

Membrana sinovial: la AR se caracteriza por inflamación difusa de la membrana sinovial que está infiltrada de células mononucleares, especialmente de linfocitos y macrófagos. En una articulación normal el revestimiento tiene una profundidad de solo una o dos capas, mientras que en la AR suele tener una profundidad de 4 a 10 células sinoviales de tipo A y B. Los dos tipos de células son el sinoviocito del macrófago (sinoviocito tipo A) y el FLS (también llamado sinoviocito tipo B). Los primeros derivan de la médula ósea y expresan marcadores de superficie de macrófagos como CD68, receptores Fc y abundantes HLA-DR, los de tipo B expresan moléculas de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) y CD55 (44).

Macrófagos: en la sinovial de la AR son el elemento central de la inflamación crónica; actúan como células efectoras que se integran a la respuesta inmune, innata y adaptativa; expresan antígenos HLA-DR, fagocitosis, procesamiento y presentación de antígeno. Producen gran cantidad de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6); enzimas que degradan el cartílago (MMP-9 y MMP-12) e incrementa el factor de crecimiento (GM-CSF). Los macrófagos activan y regulan el complemento, junto con las células dendríticas reconocen el antígeno patógeno y presentan a las células T autoreactivas, proporcionando el gatillo inicial de la respuesta inmune. La prednisona, leflunomida, metotrexate (MTX), infliximab y rituximab utilizados en AR, disminuyen el número de macrófagos positivos para CD68 en el revestimiento de la sinovial (45).

Células T: la AR crónica contiene en la membrana sinovial una colección de linfocitos T que pueden constituir una estructura que simula un nódulo linfoide, son las más abundantes en AR, comprenden el 30% a 50% del componente celular sinovial, la mayoría son CD4+. De los subgrupos de linfocitos T, las células Th1 están mediando en las enfermedades autoinmunes y Th2 en los procesos alérgicos. Las células Th17 se involucran en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, con la presencia de IL-17 e IL-23 en el líquido sinovial. La IL-17 es altamente pleiotrópico, perpetúa la inflamación, promueve la angiogénesis, osteoclastogénesis y destrucción del cartílago hueso. Un inhibidor de la IL-17 se aprobó para las espondiloartritis (SpA) (46).

La autoreactividad y respuesta de las células T sinoviales es fundamental en la patogénesis de la enfermedad, el efecto terapéutico potencial es restaurar la tolerancia. Existen dos subgrupos de células que se polarizan después del contacto con el antígeno y tienen funciones en las respuestas autoinmunitarias: las células T ayudadoras foliculares (Tfh) y células T regulatorias (Tregs). Las Tfh están localizadas en la periferia dentro de los folículos de células B o en órganos linfoides secundarios, secretan IL-21 y otras citocinas como IL-4 e INF- γ . Los Tregs actúan en la supresión inmune y tolerancia a la autoinmunidad, están disminuidas en la sinovial de pacientes con AR (47).

Células B: en la patogénesis de la AR, la respuesta inflamatoria crónica persiste con la participación de linfocitos B activados, los mismos que dan origen a los plasmocitos que producen anticuerpos anti-CCP y FR, formando centros germinales que presentan antígeno y colaboran en la respuesta inmune humoral. El FR contribuye al proceso patológico al fijar complemento e inducir la liberación de quimioatrayentes y quimiocinas proinflamatorias. Se ha observado en modelos murinos que hacen sinergia los factores reumatoides y anti-CCP, formando complejos inmu-

nes que exacerban la respuesta inflamatoria sinovial. Las células B y la hiperreactividad de células plasmáticas en el inicio y perpetuación de la AR, han sido observadas en estudios realizados en modelos ratones K/BxN, pudiendo constatar la pérdida de la tolerancia que conduce a la producción de autoanticuerpos, activación de la inmunidad innata y sinovitis crónica.

Los linfocitos B constituyen el 5% en la membrana sinovial; captan antígeno y lo presentan a través de su inmunoglobulina de superficie; por lo tanto, constituye una célula presentadora de antígeno eficiente; además, producen citoquinas al secretar TNF- α e IL-6 que activan macrófagos y participan directamente de la inflamación (48). Es importante destacar un subconjunto de células B CD79a+ que se correlaciona con enfermedad erosiva en pacientes con AR de larga duración. El marcador CD20 de linfocitos B se expresa en las células B maduras, pero no en las células plasmáticas. La depleción de estos linfocitos B con anticuerpos anti-CD20 (rituximab) es efectivo en la AR (49).

Líquido sinovial: en pacientes con AR hay aumento del líquido sinovial que no puede eliminarse. Se incrementa la IgG y la permeabilidad de las proteínas por sinovitis inflamatoria. Los polimorfonucleares (PMN) están presentes en más de 25.000/mm³ en el líquido, el destino final de estas células es apoptosis con liberación de ADN y péptidos citrulinados. Los PMN liberan proteínas como la fibronectina, proteínas neutras, IL-1Ra, enzimas como proteasas, elastasa y tripsina que afectan la integridad del cartílago. Los complejos inmunes son abundantes en el líquido sinovial que contienen IgM y proteínas citrulinadas. El antígeno más prevalente es IgG unido al FR como resultado de su capacidad de ligarse a la porción Fc de la Ig así como a los anti-CCP y complejos péptidos citrulinados que fijan el complemento (50).

Citoquinas: las citoquinas de la AR proceden de varios tipos de linajes celulares. Las células Th1 producen el INF- γ e IL-2 y expresan receptores de quimiocinas como CXCR3 o CXCR5, generados por la IL17, que producen macrófagos y células estromales, las cuales apoyan la producción de células Th1 y Th17. El INF- γ induce moléculas de adhesión en la superficie de células endoteliales y acumula células inflamatorias en los sitios de lesión. La IL-2 sirve como factor de crecimiento de las células T autocrinas y paracrinas. La IL-17 puede participar en la erosión ósea y activación osteoclástica.

IL-1 β : ha sido identificada en el 50% de los macrófagos y son la fuente más importante de IL-1; se incrementa su producción en presencia de complejos inmunes y fragmentos Fc de inmunoglobulinas. En la AR, la IL-1 induce la proliferación de fibroblastos sinoviales, estimula la biosíntesis de IL-6, IL-8 y GM-CSF,

umenta la producción de colagenasa y prostaglandinas, incrementa moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 y la resorción ósea. La IL-1 se ha implicado en la AR; sin embargo, la inhibición con el uso de los agentes biológicos tiene un beneficio clínico modesto.

El TNF: existen 19 subtipos que cumplen un importante papel en la inflamación, apoptosis, respuesta inmune y supervivencia celular. Presentan una secuencia de aminoácidos conservados lo que supone un solo gen ancestral. Se ha identificado que cada citosina tiene su propia preferencia por un receptor de superficie celular. El TNF ha sido implicado como una proteína pro-inflamatoria fundamental en la AR y detectado en sangre, líquido y macrófago sinovial; no es sólo un potente inductor de la inflamación sino de otras citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-8 y GM-CSF; además, induce la reabsorción ósea, producción de quimiocinas y expresión de moléculas de adhesión. El TNF es una de las múltiples vías que contribuyen a la patogénesis de la AR y a la naturaleza heterogénea de la enfermedad (51).

La IL-6 se produce en diferentes tipos de células como los monocitos, células T y los sinoviocitos de la línea de FLS, induce la síntesis de las inmunoglobulinas en las células B, actúa en la diferenciación y activación de la proteína de membrana tipo I que se expresa en los osteoclastos conocido como Receptor Activador del Factor Nuclear kB (RANK), contribuye a la diferenciación de los linfocitos T citotóxicos y regula la síntesis de la Proteína C Reactiva (PCR) en el hígado. Niveles altos de IL-6 están presentes en el líquido sinovial de pacientes con AR y se ha demostrado su relación a través de anticuerpos monoclonales que se unen a IL-6R o a la propia IL-6, las respuestas clínicas con anti IL-6, han sido similares a los inhibidores del TNF con efecto protector del daño del hueso y el cartílago (52).

Quimiocinas: intervienen en el reclutamiento celular y a través de las moléculas de adhesión transforman las células en sitios inflamatorios. De acuerdo a la posición de los residuos de cisteína se clasifican en familias: CC, CXC, CX3C. En la sinovial de la AR se ha identificado la quimiocina IL-8 que representa el 40% de la actividad quimioatrayente de neutrófilos en fluidos sinoviales. Otras quimiocinas incluyen la CXCL16 y el péptido-78 activador de neutrófilos epiteliales; el C5a contribuye a la afluencia de PMN en la articulación (53).

Transducción de señales y factores de transcripción: en los pacientes con AR existen mecanismos complejos de señalización intracelular que regulan la producción de las citoquinas en la membrana sinovial. Hay vías de señalización y factores de transcripción que proporcionan un proceso selectivo para adecuar la

activación y represión de genes. Algunas de las respuestas inflamatorias identificadas en la sinovial de la AR pueden atribuirse a factores de transcripción específicos y vías de transducción de señales. El factor Nuclear-kB (NF-kB) de transcripción actúa en la expresión de los genes de la AR como IL-1, TNF, IL-6 e IL-8. En tanto que la Proteína Activadora (AP-1) controla la acción de los genes involucrados en la AR, en particular TNF y MMP (54).

JAK: en las células, los JAK son proteínas que transducen señales de receptores de citoquinas y factores de crecimiento, identificándose cuatro tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK1, que forman heterodímeros y homodímeros. Los JAK1 y JAK2 contribuyen a generar la familia IL-6 e interferones. Los JAK fosforilan los STATs, que pueden alterar la transcripción de los genes, específicamente los pro-inflamatorios; varios STAT como el STAT1 se expresa en el sinovio reumatoide correlacionándose con la actividad de la AR. Las proteínas JAK se han convertido en foco de interés debido a la eficacia demostrada por varios inhibidores de JAK en la AR como el Tofacitinib (55). La inhibición de JAK1 es importante en la mejoría clínica al bloquear los IFN-I e IL6.

Apoptosis sinovial: en la AR existe acumulación de células con hiperplasia celular, que ocurre por desequilibrio entre los procesos de reclutamiento celular, proliferación y muerte local. La apoptosis en la AR, a diferencia de la artritis por microcristales es baja, lo que favorece la supervivencia celular, acumulándose células en la sinovial reumatoide. Se han descrito anomalías de genes reguladores supresores p53 los que traducen resistencia a la apoptosis en los sinoviocitos, contribuyendo a la tumefacción articular (56). La inducción de apoptosis podría potencialmente suprimir la inflamación sinovial y la destrucción articular.

Cartílago: en la AR los sinoviocitos tipo FLS del revestimiento de la íntima son responsables de la degradación del cartílago al producir varias clases de proteasas, estas enzimas contribuyen a la destrucción del cartílago; están inducidas por la IL-1, IL-7, TNF, células como los neutrófilos y macrófagos, así también, los traumas mecánicos que contribuyen a degradar las proteínas de la matriz. Hay un efecto catabólico de la IL-1 con producción de MMP y agreganasas que conduce en forma progresiva al debilitamiento mecánico del cartílago, disminución de los proteoglicanos, pérdida de la elasticidad, fragmentación y fibrilación (57).

Erosiones marginales: son parte del daño óseo en la AR, especialmente en las articulaciones MCF e IFP, conocidas como "zona descubierta", donde el cartílago no protege al hueso subyacente del pannus invasivo. Los osteoclastos, responsables de la degradación ósea, se forman por la diferenciación de monocitos bajo la influencia de citoquina como el Factor Estimulante de Colo-

nias de Macrófagos (M-CSF siglas en inglés) y RANKL. El RANKL expresado principalmente en linfocitos T, al unirse al receptor RANK, facilita la diferenciación del preosteoclastos en osteoclastos que acelerado por el TNF- α empeora la resorción del hueso (58). En la AR el sistema RANK/RANKL ha sido confirmado, observándose que el anticuerpo monoclonal anti RANKL Denosumab, disminuye los osteoclastos y resorción ósea (59).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Artritis Reumatoide Temprana (ART): se considera ART si la enfermedad tiene una duración de menos de un año; en tanto que la ART muy temprana si la sintomatología es menor a 12 semanas. El diagnóstico temprano, con disponibilidad de fármacos y estrategias de tratamiento temprano intensivo, ha demostrado grandes beneficios a largo plazo, considerando que en estudios radiográficos el 70% pacientes con AR de inicio reciente desarrollan erosiones dentro de los tres primeros años. (60). Un estudio en ART evidenció resultados clínicos y radiológicos significativamente mejores en 20 pacientes con AR, quienes comenzaron tratamiento con Drogas Antirreumáticas Modificadores de la Enfermedad (DMARD siglas en inglés) a los 3 meses de iniciada la enfermedad frente al grupo control que empezó el tratamiento después de 12 meses (61).

El objetivo de la terapéutica debe ser prevenir y retrasar la progresión de la artritis no diferenciada o ART en el concepto de una "ventana de oportunidad", en la que hay un período limitado o temprano en el curso de la enfermedad, donde el proceso puede ser alterado o incluso invertido con completo retorno a la normalidad. Iniciar el tratamiento con DMARDs durante este período puede tener mayor efecto en detener la progresión de la enfermedad y hacer una real diferencia en los resultados de los pacientes con tratamiento en una etapa posterior (62). Con la implementación de los nuevos criterios de clasificación de la AR del 2010 EULAR y ACR (63) se ayudará a identificar pacientes con ART e iniciar la terapia tan pronto como sea posible con el fin de alcanzar la remisión y prevención del daño articular.

En los pacientes con AR, existe un período de autoinmunidad que precede a los signos y síntomas articulares de la enfermedad denominado pre-clínico, caracterizado por la presencia de FR y anti-CCP en la circulación, detectables en la mitad de los pacientes años antes del debut de la ART; con inflamación subclínica e incremento de la PCR y otras citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (64). También existe evidencia que los eventos inflamatorios iniciales de la AR pueden ocurrir en ubicaciones extraarticulares, como la mucosa respiratoria provocada por la exposición ambiental al humo del cigarrillo; o a nivel oral la periodontitis causada por *Porphyromonas gingivales*, los que estarían relacionados a la patogénesis (65).

Previo a la inflamación sinovial que se detecta con el examen físico, los pacientes con AR pueden referir artralgias, lo que correspondería el final de la etapa preclínica. A través de la RNM se ha podido constatar que los pacientes con artralgia y anti-CCP+ si presentan inflamación articular, a pesar que clínicamente no ha sido detectada, por lo que se confirma con esta técnica de imagen que existe la inflamación subclínica. Se ha establecido que hay relación entre los parámetros de la PCR y VSG con la inflamación articular detectada por RNM; aunque, los mejores predictores del avance de la AR son los anti-CCP y/o FR (66).

La valoración clínica es fundamental en la artritis temprana, puede manifestarse con artralgias que empeoran en la mañana mejorando con el movimiento durante el día y rigidez matinal de más de 1 hora. La artritis inflamatoria puede ser detectada por la prueba de compresión, aunque su sensibilidad es baja, ya que algunos pacientes con articulaciones tumefactas pueden tener una prueba de compresión negativa. Pacientes con artritis inflamatoria de reciente inicio, podrían ser referidos a un reumatólogo durante la etapa temprana de la enfermedad que corresponde a las 6 primeras semanas de inicio de síntomas.

Manifestaciones articulares: el compromiso típico de inicio de la enfermedad es la tumefacción de las IFP, MCF, muñecas y las MTF; sin embargo, puede existir compromiso de las articulaciones de mediano y gran tamaño como codos, tobillos, rodillas y caderas; con distribución simétrica, rigidez matinal prolongada >1 hora que cede a lo largo del día. La afectación podría ser monoarticular en 35% de los casos, oligoarticular hasta 4 articulaciones 25%, y poliarticular en el 40% (67). Los pacientes pueden referir pérdida de peso, malestar general, fatiga, fiebre, depresión, poliadenopatías o caquexia. El examen articular a menudo revela hinchazón (sinovitis), sensibilidad, aumento del calor y rango de movimiento limitado.

Examen físico: el aumento de volumen de la articulación (sinovitis) es el signo típico de inflamación articular, a la palpación se debe aplicar la "prueba de compresión" en las articulaciones MCF y MTF; la "hinchazón" es blanda porque ocurre en "tejido blando" (sinovial, estructuras periarticulares) a diferencia de lo que sucede en la artrosis donde el aumento de volumen en la articulación es duro, de tipo óseo, por crecimiento de hueso subcondral. En la AR hay dolor articular y limitación de la movilidad, la valoración clínica debe realizarse con la técnica de los cuatro dedos. Durante la palpación es muy importante establecer si existe sinovitis o si las articulaciones están hinchadas por retención de líquido extracelular o sobrepeso (68).

Compromiso de manos: las muñecas, MCF e IFP son las que primero se afectan en la AR con edema fusiforme. En las manos se pueden encontrar manifestaciones extra articulares como fenómeno de Raynaud, eritema malar y esporádicamente infartos digitales en los lechos ungueales. Un signo definitorio de la AR es la tenosinovitis de tendones flexores, lo cual disminuye el arco de movimiento, aminora la potencia de prensión y hace que los dedos asuman una posición de contractura. El compromiso de las IFD es raro y debe hacerse diagnóstico diferencial con la artritis psoriásica y artrosis. La destrucción progresiva de las articulaciones y partes blandas puede ocasionar deformidades crónicas irreversibles. La subluxación de las MCF genera desviación cubital y subluxación palmar (69) (Ver fotos 2-1 y 2-2)



Foto 2-1. Tumefacción severa en las metacarpofalángicas.



Foto 2-2. Deformidad de las metacarpofalángicas con desviación cubital bilateral.

La proliferación sinovial en las MCF conlleva a la pérdida del ligamento colateral y disminución de la motilidad ligamentaria, con alteración de la estabilidad de la articulación. En las fases avanzadas de la enfermedad, una deformidad frecuente es el dedo en botonera (70), observada cuando hay laxitud y debilidad de la banda central tendinosa extensora y desviación de las bandas

laterales, produciéndose flexión de las IFP e hiperextensión de las IFD (ver fotos 2-3, 2-4)



Foto 2-3. Dedos en botonera con flexión de las interfalángicas proximales e hiperextensión de la interfalángica distal.



Foto 2-4. Deformidad en botonera en las dos manos.

La deformidad en cuello de cisne se presenta por una hiperextensión de la IFP e hiperflexión de la IFD, producido por subluxación de las bandas laterales hacia el aspecto dorsal del dedo, siendo reversibles en la etapa temprana de la enfermedad, pero no en fases avanzadas (Ver foto 2-5 y 2-6). En el primer dedo de la mano se puede observar la deformidad en "Z", que ocurre por subluxación de la MCF e hiperextensión de la IF (Ver foto 2-7, 2-8) (70).



Foto 2-5. Dedos en cuello de cisne por hiperextensión en la interfalángica proximal e hiperflexión en la interfalange distal.



Foto 2-6. Deformidad en cuello de cisne con subluxación de falange.



Foto 2-7. Dedo con deformidad en "Z" por flexión de la primera metacarpofalángica e hiperextensión de la interfalángica.



Foto 2-8. Deformidad en "Z" bilateral por flexión de la metacarpofalángica e hiperextensión de la hiperfalángica.

Las articulaciones del carpo pueden presentar compromiso severo y destrucción como resultado de sinovitis crónica. La inflamación de la apófisis estiloides del cúbito y la tenosinovitis del cubital anterior, pueden provocar subluxación de la zona distal del cúbito con el signo "movimiento de teclado de piano" de la apófisis estiloides. En la porción radial puede existir subluxación del escafoides, con el signo de "movimiento de teclado de piano", inestabilidad ligamentaria, colapso con pérdida del espacio de los huesos del carpo, que puede terminar en una anquilosis ósea (ver foto 2-9 y 2-10)



Foto 2-9. Tumefacción bilateral de las muñecas.



Foto 2-10. Dedos con deformidad de "movimiento de teclado de piano".

Compromiso de hombros y codos: en la fase establecida de la enfermedad se pueden afectar hombros y codos. Los hombros hasta en un 65% de pacientes con AR (71), cursa con dolor, debilidad muscular y disminución del arco de movimiento; además erosiones de la cabeza humeral y afectación de la articulación acromioclavicular (72). La afectación del manguito rotador es amplia, en ciertos casos con destrucción completa y migración de la cabeza humeral. Los codos presentan dolor, tumefacción y limitación de los arcos de movimiento, un signo temprano de la enfermedad es la limitación para la extensión. Los nódulos reumatoides frecuentemente se localizan en la zona extensora cubital del codo y en la zona olecraneana que a veces se acompaña de bursitis (ver foto 2-11 y 2-12)



Foto 2-11 y 2-12. Nódulos subcutáneos en articulación del codo.

Compromiso de cadera: en los pacientes con AR, entre el 5% al 15% tienen compromiso de cadera, siendo en algunos casos un proceso destructivo gradual (73). Es diagnosticado de manera tardía por tener un curso de evolución asintomático, con rango de movilidad indoloro de la articulación. Se manifiesta con dolor en la ingle y en ocasiones en la nalga, alteración en la marcha o dificultad al pararse, la sinovitis puede alterar el cartílago y posteriormente desarrollar cambios artrósicos. El 5% de pacientes con AR puede presentar la protrusión acetabular "pelvis de Otto" (74).

Compromiso de rodillas: las rodillas se afectan en el 50% de los pacientes con AR, identificándose por la pérdida de extensión completa, que puede aparecer de manera temprana; el primer signo encontrado es la efusión sinovial, en el examen físico se detecta el signo de ola positivo en derrames sinoviales pequeños o signo del tímpano positivo en grandes derrames. Los derrames articulares grandes pueden aumentar las presiones intraarticulares, especialmente en flexión, produciendo el quiste poplíteo de Baker. Si se rompe el quiste, el líquido inflamatorio se disecciona de manera distal en la pantorrilla, simulando una trombosis venosa profunda (75). En estados avanzados hay inestabilidad articular por alteración de los ligamentos cruzados y colaterales. (Ver foto 2-13 y 2-14)



Foto 2-13. Sinovitis en articulaciones de rodillas.



Foto 2.14. Artritis de rodillas con deformidad y atrofia muscular.

Compromiso del pie y tobillo: el pie y el tobillo pueden considerarse como una sola unidad funcional. La incidencia de la afección articular de pies y tobillos es común, se observa hasta en el 90% en pacientes con AR (65) y es la manifestación inicial en el 15% de los casos. Se afectan primero las articulaciones MTF, luego la talonavicular y tibiotalar. En estudios sobre la severidad de la ART se ha observado que al hacer la prueba de compresión lateral de las MTF conocida como la "squeeze test", esta maniobra es predictora del desarrollo de artritis erosiva persistente (ver foto 2.15 y 2.16) (76).



Foto 2-15. Artritis en tobillos, subluxación de las MTF y desviación de las falanges.



Foto 2-16. Pie reumatoideo severo con deformidad en dedos, cabalgamiento del segundo dedo sobre el primer dedo bilateral.

Antepié: con afectación de las articulaciones MTF es un signo temprano de la enfermedad. La subluxación plantar de las cabezas metatarsianas provoca un aumento de la presión sobre las articulaciones MTF, con la sensación descrita por los pacientes como "caminar sobre canicas". Aparecen deformidades fijas como el hallux valgus y la superposición progresiva del segundo y tercer dedo sobre el dedo gordo del pie, ensanchamiento del antepié, dedos en garra, dedo en martillo; así como, zonas plantares de hiperqueratosis, provocando úlceras por presión, a veces perforaciones e infección ósea como la osteomielitis (4) (fotos 2.17 y 2.18)



Foto 2-17. Desviación lateral del primer dedo con superposición del segundo.



Foto 2-18. Deformidades con ensanchamiento de pie, subluxaciones de las cabezas de los metatarsianos y desviación medial.

Retropié: se observa en etapas tardías de la enfermedad, con afectación de las articulaciones subtalar y talonavicular, frecuente y muy poco valorada. La tumefacción de esta zona causa rigidez y dolor pos-reposo, con el tiempo puede presentar inestabilidad por el estiramiento e incluso erosión de los tejidos de soporte de ligamentos. Se observa deformidad en valgo y pie plano al aplicar fuerzas de pronación a las articulaciones talonaviculares y subtalares. Los nódulos reumatoides pueden desarrollarse en el tendón de Aquiles (77); y, el síndrome del túnel del tarso ocasionar una neuralgia tibial compresiva. (Foto 2-19).



Foto 2-19. Tumefacción bilateral de los tobillos.

Columna cervical: afecta con frecuencia a los pacientes con AR crónica mal controlada (78). Se manifiesta con dolor cervical u occipital, cefalea y posteriormente, limitación de los movimientos. Los factores de riesgo incluyen enfermedad erosiva, uso de GCs, fracaso del tratamiento e inicio de la enfermedad a edad temprana. Las presentaciones clínicas más graves se relacionan con el asentamiento craneal, subluxación subaxial y subluxación atlantoaxoidea (C1-C2) considerada la anomalía radiológica más común (79). Se forma en el espacio entre el arco del atlas y el proceso odontoides del axis, normalmente mide 3 mm, cualquier incremento se considera una luxación atlantoaxoidea que debe evaluarse con una radiografía simple y RNM.

Una luxación de más de 9 mm genera cuadriparesia espástica progresiva con pérdida sensorial indolora en las manos; los síntomas pueden variar desde parestesias simples hasta alteraciones de la conciencia, pérdida del tono del esfínter, con mielopatía por la compresión medular de mal pronóstico. La presencia de sinovial entre el ligamento transverso del atlas y la cara posterior de las apófisis odontoides, produce sinovitis y por consiguiente, erosiones de la apófisis odontoides; cabe indicar que el ligamento previene los desplazamientos de la apófisis.

Compromiso de otras articulaciones: las articulaciones temporomandibulares (ATM) y cricoaritenoidea contienen tejido sinovial y pueden verse afectadas por la AR. El compromiso de la ATM se manifiesta con dolor de la mandíbula y limitación para la apertura oral; en los ancianos hay claudicación de la mandíbula que puede hacer sospechar de una arteritis de células gigantes con polimialgia reumática. La alteración de la cricoaritenoidea produce ronquera, dolor de garganta, disfagia y dolor al inicio del habla, en casos extremos las cuerdas vocales pueden inmovilizarse y producir un estridor laríngeo.

MANIFESTACIONES EXTRA ARTICULARES

Las manifestaciones extraarticulares se observan en más del 50% de pacientes con AR, anticipa un pobre pronóstico e incremento de la morbilidad y mortalidad (80). Se ha relacionado con factores de riesgo genéticos, clínicos y medioambientales como: sexo masculino, HLA-DRB1, FR, anticuerpos antinucleares, anti-CCP y tabaquismo (81). Su rasgo dominante es que la enfermedad inicia con compromiso articular; sin embargo, puede comenzar de forma dramática con fiebre y manifestaciones inflamatorias de órganos internos como por ejemplo pericarditis o pleuritis.

Nódulos reumatoides: son patognomónicos de la AR, se presentan del 20% al 30% de pacientes, reflejando severidad de la enfermedad. Es uno de los criterios de clasificación de la ACR de 1987 (39). Cuando hay nódulos reumatoides se asocian con seropositividad del FR, tabaquismo y homocigocidad para HLA-DRB1*0401 (82). Clínicamente son subcutáneos, duros, adyacentes al periostio, se los debe buscar en áreas de presión como codos, occipucio, dedos, prominencias sacras, tendón de Aquiles y olecranon. Histológicamente se observa como un área central de necrosis, rodeada de una corona de fibroblastos en empalizada y una cápsula colágena con agregación de células inflamatorias y fagocitos mononucleares.

Alteraciones hematológicas: la mayoría de pacientes con AR tienen anemia normocítica y normocrómica moderada, que se relaciona con actividad de la enfermedad y marcadores inflamatorios. Existe aumento de la síntesis de ferritina y hemosiderina, retención anormal de hierro de los glóbulos rojos senescentes, con disminución del hierro sérico; sin embargo, una ferritina sérica inferior a 50 ng/ml es indicativa de deficiencia de hierro. La anemia mixta es posible en la AR, un paciente puede tener microcíticos concomitantes (deficiencia de hierro o anemia por enfermedad crónica) y anemia macrocítica por deficiencia de vitamina B12, con poliautoinmunidad o deficiencia de folatos por ingesta de MTX.

El síndrome de Felty se caracteriza por neutropenia, artritis y esplenomegalia, existen varias explicaciones del desarrollo de neutropenia como la presencia de complejos inmunes, inhibidores GM-CSF y deficiencia de factores de crecimiento leucocitario. El síndrome se observa en pacientes con HLA-DRB1, nódulos reumatoides y FR, en el 30% de estos pacientes hay expansión de linfocitos grandes granulares; si ocurre infiltración de bazo

y médula ósea, el cuadro se denomina leucemia de linfocitos grandes granulares (83)

La trombocitosis puede ser una expresión frecuente de actividad de la AR. En algunos estudios se ha observado incremento de malignidad linfóide - Hodgkin y no Hodgkin- asociada a la enfermedad. El síndrome de Sjögren aumenta el riesgo de linfoma (84). Se ha reportado malignidad asociada a AR como la leucemia mieloide y mieloma múltiple.

Alteraciones pulmonares: aproximadamente el 5% de los pacientes con AR presentan afecciones pulmonares, especialmente en los primeros cinco años de la enfermedad. Las más comunes son la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), derrame pleural, nódulos reumatoides y compromiso de la vía aérea superior e inferior, contribuyendo en un 10% al 20% a la tasa de mortalidad general de la AR (85). Como factores de riesgo se describen el género masculino, FR positivo, edad avanzada y hábito tabáquico.

La EPI es el problema pulmonar más frecuente en la AR, con un patrón histológico de la neumonitis intersticial idiopática. Las manifestaciones clínicas de la EPI son inespecíficas con disnea de esfuerzo, tos no productiva y fiebre poco frecuente. Con el transcurso del tiempo, en el pulmón puede auscultarse crepitanes secos tipo "velcro". El diagnóstico se realiza con la fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar. La TAC muestra un patrón en vidrio deslustrado, engrosamientos bronquiales, consolidaciones, micro-nódulos y patrón en panal. La EPI puede presentarse secundaria al fármaco metotrexato, que es una reacción idiosincrásica independiente de la dosis (86, 87)

Los nódulos pulmonares reumatoides son una manifestación rara, su tamaño es variable, se localiza a nivel subpleural y con gran tendencia a cavitarse en varones con FR+ y fumadores con nódulos subcutáneos. En 1953 fue descrito el Síndrome de Caplan, en mineros con neumoconiosis y AR, se describieron como imágenes nodulares redondeadas. El derrame pleural puede presentarse durante el curso de la AR o preceder al diagnóstico, se caracteriza por dolor pleurítico, disnea de esfuerzo y fiebre; en algunos casos es asintomático. Otras afecciones pulmonares raras son la bronquiolitis obliterante con obstrucción de la vía aérea de forma subaguda, se manifiesta con tos seca y disnea rápidamente progresiva (88)

Ocular: la escleritis y la epiescleritis, se presentan en cerca del 1% de pacientes con AR. Clínicamente la escleritis se manifiesta con el ojo rojo, doloroso, generalizado o localizado, en ciertos casos con reabsorción de la esclera subyacente y llega hasta la úvea, alteración denominada escleromalacia perforans (89). La

epiescleritis enrojece al ojo en minutos, no produce secreciones, únicamente lagrimeo. La queratoconjuntivitis seca u ojo seco, son manifestaciones del SS, constituye el compromiso ocular más frecuente, se presenta hasta en un 30% de pacientes asociado a la AR (90), con la sensación de cuerpo extraño ocular y en casos graves queratitis filamentosa y ulceración corneana (Fotos 2-20 y 2-21).



Foto 2-20. Queratoconjuntivitis en paciente con AR y síndrome de Sjogren secundario.



Foto 2-21. Xerostomía en paciente con AR y síndrome de Sjogren secundario.

Alteración neurológica: las alteraciones neurológicas en pacientes con AR pueden estar localizadas en el sistema nervioso central (SNC), periférico y muscular. La subluxación atlantoaxoial es característica, siendo la presentación anterior la más frecuente. La vasculitis del SNC es una complicación rara. A nivel periférico las neuropatías por atrapamiento como el síndrome del túnel del carpo tienen una prevalencia del 10%, síndrome del túnel del tarso con dolor en la planta, dedos, tobillo y parestesias

que mejora con la deambulación (91). La vasculitis reumatoide puede presentarse con polineuritis y mononeuritis múltiple.

Hepática: la afección hepática se manifiesta con elevación de las enzimas en especial de las transaminasas oxaloacética y fosfatasa alcalina, se asocia con la actividad de la AR especialmente en pacientes que cursan con anemia, trombocitosis y eritrosedimentación elevada. El adecuado control de la AR normaliza las transaminasas. Se debe considerar una hepatopatía autoinmune cuando están elevadas las enzimas hepáticas y descartar una alteración hepática por medicamentos como los AINE, MTX y otros fármacos modificadores de la AR.

Músculo: los pacientes con AR presentan debilidad muscular relacionada con el dolor, desacondicionamiento físico y la atrofia muscular tipo II (92), que dificulta el uso de GCs. Hay reportes de miopatías inflamatorias con dolor e incremento de enzimas musculares. En la biopsia del músculo se puede observar acúmulos de linfocitos y células plasmáticas en una alteración conocida como "miositis nodular". Una afectación rara de la AR es la miositis necrotizante.

Osteoporosis (OP): la osteopenia y OP en pacientes con AR se inicia por el proceso inflamatorio local articular, inducido por varios factores que incluye a los mediadores de tipo RANK los cuales activan los osteoclastos. Además de la pérdida ósea periarticular y erosiones óseas, la AR es una causa reconocida de disminución ósea sistémica, lo que determina que los pacientes tengan un riesgo mayor de desarrollar OP y fracturas. El riesgo aumenta mucho más en el contexto del tratamiento con los GCs. En un estudio prospectivo de 395 pacientes con ART un tercio presentó una fractura luego de 5 años de seguimiento (93).

Vasculitis: la vasculitis de pequeños vasos está asociada a las manifestaciones clínicas de la AR, siendo más común en pacientes varones, con FR a título alto, anti-CCP+, alteración radiológica y enfermedad de larga duración. Los signos y síntomas en las vasculitis sistémicas de la AR provienen de la oclusión vascular y lesión isquémica resultante. Afecta principalmente la piel causando infartos ungueales, arteritis distal con hemorragia en astilla, gangrena digital, úlcera cutánea en pie, polineuropatía en guante, púrpuras palpables y arteritis que compromete las vísceras. Cuando existe gangrena digital, isquemia, infarto intestinal con sangrado y perforación y mononeuritis múltiple, corresponde a una vasculitis grave (94).

DATOS DE LABORATORIO

VSG y PCR: la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR se incrementan en los procesos inflamatorios como la AR y pueden ser índices para medir la actividad de la enfermedad, así como predictores de la patología erosiva. Estos marcadores son indicadores inespecíficos de inflamación, la VSG puede alterarse por la edad, hipergammaglobulinemia, anemia, incremento del fibrinógeno o estar disminuida a pesar de enfermedad activa por trastorno genético, por lo que su interpretación debe darse con cautela y no usarse como único instrumento para decidir el tratamiento (95).

FR y anti-CCP: los autoanticuerpos FR y anti-CCP son fundamentales para diferenciar la AR de otros procesos poliarticulares. El FR es anticuerpo dirigido contra la parte Fc de la IgG humana. En el suero de pacientes con AR se identifican los isotipos IgM, IgG e IgA, el isotipo IgM es el más prevalente, positivo entre el 60% a 80% de pacientes con AR (96); sin embargo, la presencia de FR sin sinovitis, no es suficiente para el diagnóstico, en tanto que su ausencia no descarta una AR, puesto que 20% a 30% de pacientes son seronegativos. Debemos recordar que el FR está presente en otras enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas o virales y en el 15% de individuos sanos.

La investigación de nuevos anticuerpos para el diagnóstico de la AR se ha centrado en las proteínas citrulinadas, los anti-CCP tienen una sensibilidad del 60%-70% y especificidad del 95%. La detección de FR y anti-CCP en un mismo paciente aumenta la posibilidad de AR. Los anti-CCP están presentes hasta en un 40% de pacientes seronegativos para FR. Hay pacientes con FR y anti-CCP positivos sin artritis, deben ser monitorizados, existen estudios que muestran FR+ y anti-CCP+ varios años previos al inicio de la enfermedad (97).

Marcadores Genéticos: en el tratamiento de la AR, los pacientes presentan distintas respuestas a los fármacos que se disponen actualmente, lo que conduce a pensar que existen diferentes vías de inmunopatogénesis de la enfermedad. Desde el punto de vista genético la AR se asocia con los genes del HLA, específicamente con los alelos HLA-DRB1, que comparten una zona de aminoácido similares que se conocen como SE. Los alelos con mayor riesgo de desarrollar AR con gran actividad y peor evolución son DRB1*0401, DRB1*0404 y el SNP en la posición 1858. Por lo tanto, establecer el polimorfismo genético en cada paciente con AR, significaría a futuro optar por la mejor farmacogenética (98).

Pruebas generales de laboratorio: una de las pruebas analíticas de mayor utilidad es el hemograma, el paciente con AR

puede cursar con anemia normocítica normocrómica, provocada por disminución de la supervivencia de los eritrocitos, bloqueo de la hemopoyesis por las IL-6 y secuestro de la ferritina por los macrófagos. La neutropenia con esplenomegalia contribuye al diagnóstico del Síndrome de Felty. Las plaquetas se incrementan de manera leve o severa por acción de la IL-6. Deben valorarse las transaminasas que pueden elevarse con los AINE y los DMARDs como MTX y leflunomida. Por la inflamación crónica, la AR podría cursar con hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia, debiendo descartarse la amiloidosis secundaria (99).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Son importantes para el diagnóstico de la AR, así como para el seguimiento del daño articular, la más utilizada es la radiografía simple, pero es escasa la visualización de las estructuras óseas y las deducciones en cuanto al estado del cartílago de las articulaciones en base al estrechamiento del espacio articular. La RNM y la ecografía son más sensibles a cambios en tejidos blandos, tenosinovitis, derrames y alteraciones óseas, estos exámenes aportan más datos para el diagnóstico y vigilancia de los pacientes. La angiografía con doppler es actualmente recomendada para la detección de sinovitis crónica y erosiones óseas.

Rayos X: el examen de rayos X continúa siendo el estándar de oro en el diagnóstico del daño articular en la AR. Se recomienda al inicio solicitar rayos X de manos, muñecas y pies en las proyecciones AP y oblicua. La osteopenia periarticular es la primera manifestación radiológica que puede observarse, luego pérdida simétrica del espacio articular, edema de partes blandas y las clásicas erosiones óseas que están localizadas especialmente en los carpos, las MCF, IFP y pies. Las MTF se afectan antes que las MCF y particularmente la quinta MTF. El seguimiento de rayos X de manos y pies debería hacerse cada año en los primeros 5 años, hay actualmente scores validados como el de Sharp - van der Heijde utilizado en los estudios clínicos (100). (Fotos 2-22)



Foto 2-22. Rayos X de muñecas: pérdida simétrica del espacio articular del carpo, osteopenia y cambios del proceso estiloideo.

Ecografía: es sensible en la identificación de la sinovitis subclínica al inicio de la ART y evalúa el curso de la misma. La ecografía de escala gris con imagen de doppler es más sensible que el examen clínico y radiográfico para detectar signos inflamatorios y destrucción en articulaciones de los dedos. Las erosiones óseas en pequeñas articulaciones se localizan utilizando la ecografía en etapas tempranas de la enfermedad antes que sean visibles en la radiografía convencional, especialmente en la segunda y quinta MCF, primera y quinta MTF. En la ART puede presentarse la tenosinovitis en el extensor cubital de la muñeca, fácilmente demostrable con el ultrasonido (101).

RNM: es un examen muy sensible que permite detectar de manera temprana sinovitis, derrame sinovial y alteraciones básicas en el hueso y médula ósea. La RNM de muñeca y articulaciones de los dedos es una importante herramienta para el diagnóstico temprano de la AR. En la artropatía inflamatoria el edema en médula ósea es el hallazgo típico, el cual es considerado un predictor de erosión, aunque es bastante inespecífico y puede ser visto en otras enfermedades como la artrosis. Las erosiones de la AR son observadas en forma temprana con la RNM antes que la radiografía convencional (102).

DIAGNÓSTICO

La AR se determina a partir de signos y síntomas considerados típicos de la enfermedad. Lo fundamental es un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento precoz, que evite la destrucción articular y logre la remisión clínica. Los criterios de clasificación de ARA de 1987 (39) (Ver tabla 2-1), fueron creados para investigación clínica, no son sensibles para una ART y el requerimiento de nódulos o daño radiológico en un sistema de criterios 4/7 no se consideran oportunos. Con los criterios de clasificación ACR/EULAR del 2010 (63) (Ver tabla 2-2) se ha demostrado una mejor sensibilidad, aunque menor especificidad.

Los nuevos criterios cumplen con el objetivo de identificar precozmente aquellos pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo que podrían evolucionar a una artritis persistente o erosiva, beneficiándose de iniciar tratamiento con DMARDs. Se deben aplicar estos criterios si el paciente tiene tumefacción en al menos una articulación en ausencia de un diagnóstico alternativo que explique la artritis. Los criterios ACR/EULAR al comparar con los criterios de 1987, otorgan un mayor puntaje a la afectación articular (5 puntos) priorizando el compromiso y número de pequeñas o grandes articulaciones inflamadas. Se incluyen los anticuerpos anti-CCP dando relevancia a sus niveles y se incorporan los reactantes de fase aguda VSG y PCR (103).

Tabla 2-1: Criterios de clasificación de la AR del ARA, 1987.

1. Rigidez matutina	Rigidez matutina articular de 1 hora o más.
2. Artritis de 3 o más grupos articulares	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico.
3. Artritis de articulaciones de las manos	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpo, metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales).
4. Artritis simétrica	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo.
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico.
6. Factor reumatoide en suero	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%.
7. Alteraciones radiográficas	Alteraciones radiográficas típicas de artritis reumatoide como erosiones óseas y osteopenia yuxta-articular en articulaciones afectadas.

Fuente: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria For The Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1988;31, 315-24.

Tabla 2-2: Criterios de clasificación de la AR de la EULAR/ACR, 2010.

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán sobre una determinada población diana que debe tener las siguientes características:	
1) Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada)	2) Dicha sinovitis no se pueda explicar por el padecimiento de otra enfermedad
Un paciente será clasificado de AR si la suma total de las siguientes variables es ≥6:	
Afectación articular:	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas (con o sin afectación de grandes articulaciones)	3
>10 articulaciones (al menos una pequeña)	5
Serología (al menos se necesita un resultado):	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda:	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración:	
<6 semanas	0
> 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: Aletaha FC, Neogi T, Silman AJ, et. al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 sep; 62(9):2569-81.

Valoración del paciente con ART: la historia clínica es trascendental en la valoración de un paciente que tiene algún trastorno reumatológico y principalmente ante un paciente con artritis. Si en la exploración física se encuentra tumefacción articular en al menos 1 articulación, es evidencia de una artropatía inflamatoria. En el caso de que la tumefacción articular afecte dos articulaciones y se asocie a rigidez matutina de más de 30 minutos, con compromiso de IFP, MCF o MTF de pies, es muy sugerente de AR (104). Es imperativo preguntar sobre los antecedentes patológicos del paciente y familiares, si existen hábitos tóxicos como el cigarrillo, que representa un factor ambiental con mayor riesgo para la AR (105, 106).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la AR es amplio, especialmente porque no siempre se presenta con la clásica poliartritis simétrica. Cuando es de inicio reciente es complejo, debido a que los síntomas más distintivos de la enfermedad están ausentes. Se requiere, por lo tanto, una anamnesis detallada, examen físico completo y valoración de los marcadores inmunológicos. Entre las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial, tenemos las siguientes:

Artrosis de manos: suele ser el diagnóstico diferencial más común porque afecta las manos, especialmente en la población de edad avanzada. La artrosis cursa con articulaciones dolorosas en ciertos casos con leve inflamación y niveles normales de marcadores inflamatorios, tiene predilección por las IFD y las primeras carpo-metacarpianas, respeta las MCF y las radio-carpianas. Sin embargo, las MCF pueden ser afectadas por una artrosis secundaria a una hemocromatosis. Diferenciar entre una AR y una artrosis inflamatoria suele ser difícil cuando esta última desarrolla signos de poliartritis y destrucción articular erosiva (Ver tabla 2-3).

Tabla 2-3: diferencias entre AR y artrosis (osteoartritis)

	AR	ARTROSIS
Edad de comienzo	40-50 años, cualquier edad	50-60 años
Compromiso manos	IFP, MCF, muñecas	IFD, IFP, TMC*
Compromiso de pies	Todos las MTF	1° MTF
Líquido articular	Inflamatorio >2000 células, PMNs	No inflamatorio <2000 células, monocitos
Radiografía	Osteoporosis yuxtaarticular, Pinzamientos, Erosiones	Pinzamiento, Osteofitos, Esclerosis subcondral
Patología	Sinovial (pannus)	Daño del cartilago

Fuente: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015, p. 199. *TMC: Trapeciometacarpiana.

Artritis infecciosa bacteriana o viral: con un inicio súbito de artritis se debe descartar una artritis infecciosa. La artritis bacteriana (séptica) generalmente es monoarticular; la artritis viral es oligoarticular y poliarticular similar a la AR, ocasionalmente asociada con rash. Se han descrito como agentes causales: parvovirus B19, hepatitis B, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, rubéola y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La artritis asociada a hepatitis C, VIH, así como Lyme y artritis gonocócica pueden seguir un patrón crónico.

Artritis reactivas: se manifiestan como una oligo o poliartitis estéril de inicio agudo o subagudo, afecta tobillos y rodillas de forma asimétrica, pero puede presentar una poliartitis simétrica de manos; ocurre 7-14 días siguientes a la infección del aparato urinario o gastrointestinal por shigella, salmonella, escherichia coli, yersinia o clamidia. La artritis reactiva cursa con FR negativo y es casi siempre autolimitada. Una oligoartritis o poliartitis similar a artritis reactiva, puede corresponder a la enfermedad Still del Adulto.

Artritis psoriásica: es una importante entidad en el diagnóstico diferencial de AR, pertenece al espectro de las artritis seronegativas. Debe realizarse el examen minucioso de la psoriasis (uñas, ombligo, cuero cabelludo y nalgas), interrogar una historia de entesis, dactilitis y otros signos extrarticulares de espondiloartritis periférica. La artritis puede ser erosiva como la AR, pero tiene gran predilección por las IFD y simula una artrosis destructiva.

Polimialgia reumática: poliartitis simétrica que compromete la cintura escapular y pélvica en población mayor de 60 años, con gran elevación de los reactantes de fase aguda, tiene interés pronóstico porque puede asociarse a una arteritis de células gigantes no identificada. Hay similitud con AR seronegativa de inicio tardío, aunque ésta última no cursa con mialgia y usual-

mente afecta pequeñas articulaciones de manos, en tanto que la polimialgia afecta grandes articulaciones.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES): cursa con artralgiyas y poliartitis simétrica y artropatía deformante de Jaccoud que se corrige, la AR presenta deformidades estructuradas. El LES, SS y AR tienen ANA positivo, la última a títulos bajos. En otras enfermedades del tejido conectivo a ser consideradas en el diagnóstico diferencial, tenemos a la esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis que presentan hinchazón de manos. El síndrome sintetasa es el diagnóstico diferencial más importante cuando existe compromiso pulmonar en la AR.

Artropatía por cristales: las enfermedades por depósito de cristales gota y condrocalcinosis, pueden tener varios patrones de artritis de oligo o monoartritis. Un patrón poliarticular desarrolla el 10% en ambas entidades y puede simular una AR. La gota es más frecuente en el contexto del síndrome metabólico y la condrocalcinosis se observa con mayor frecuencia en adultos mayores. El estudio de líquido sinovial permitirá el diagnóstico definitivo. Si la gota no se trata, evoluciona a la enfermedad tofécea crónica, imitando la AR con nódulos reumatoides (Ver tabla 2-4).

Artritis indiferenciada: aproximadamente al inicio de la enfermedad un 30% no cumple con los criterios de clasificación de la AR, tampoco existen evidencias de alguna enfermedad del tejido conectivo ni psoriasis. Algunos de estos pacientes se autolimitarán. La evolución podría ser que un 30% se mantiene con artritis indiferenciada, 30% en remisión, 40% evolucionan a AR u otra artritis crónica persistente. Cabe mencionar que en estos casos el biomarcador con mayor potencial pronóstico es el anti-CCP, su presencia se asocia con el desarrollo de AR en la mayoría de pacientes diagnosticados con artritis indiferenciada.

Tabla 2-4: diagnóstico diferencial en artritis reumatoide de reciente comienzo (88)

Dx	Patrón articular	Articulaciones afectadas	Parámetros laboratorio
Artritis reumatoide	Insidiosa Poliarticular Simétrica	MCF, IFP, carpos, MTF, rodillas, tobillos.	FRA elevados, FR, anti-CCP
Artritis psoriásica	Oligo-poliarticular Asimétrica	MCF, IFP, IFD, carpos, rodillas.	FRA normales o elevados, HLA-B27
Espondilitis anquilosante	Persistente-progresiva Oligoarticular Asimétrica Extremidades inferiores	Sacroilíacas, columna, rodillas, tobillos, caderas.	FRA normales o elevados, HLA-B27
Lupus eritematoso sistémico	Poliarticular Simétrica No erosiva	MCF, IFP, carpos, rodillas.	FRA normales o elevados, ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, Complemento bajo, Anemia, leucopenia.
Polimialgia reumática	Agudo/ subagudo Simétrica	Cintura escapular y pelviana	FRA elevados. Anemia.
Parvovirus B19	Oligo-poliartritis aguda	MCF, IFP, carpos	FRA elevados IgM Parvovirus B19 positivo
Gota	Agudo Monoarticular u Oligoarticular en la evolución	1° MTF, resto de MTF, tobillos, rodilla.	FRA elevados Hiperuricemia (intercritica) Cristales de urato monosódico en el líquido sinovial.
Condrocálcinosis	Diferentes patrones: patrón de pseudo-gota (mono-oligoarticular), patrón de pseudo-artrosis (artropatía crónica), patrón poliarticular	Rodilla, muñeca	FRA elevados Cristales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial
Sarcoidosis	Aguda Simétrica	Rodilla, tobillo	FRA elevados ACE sérica
Artrosis	Progresivo Oligo-poliarticular. Deformidad articular	IFD, IFP, 1° MCF, TMC, rodillas.	Sin alteraciones

MCF: metacarpofalángicas, IFP: interfalángicas proximales, MTF: metatarsofalángicas, IFD: interfalángicas distales, TMC: trapecio-metacarpiana, FRA: reactantes de fase aguda, FR: factor reumatoide, anti-CCP: anticuerpos antipéptidos citrulinados, ACE: antígeno carcinoembrionario.

Fuente: Alba R, Muñoz R, Espinoza L, et al. Enfermedades Inflammatorias Reumatológicas. 1ª. Edición. Estados Unidos: PANLAR; 2016.

Reumatismo Palindrómico: hay casos con artritis intermitente de corta duración con episodios repetitivos, irregularmente recurrentes de dolor, tumefacción y/o eritema que afecta las articulaciones de las manos. El cuadro puede durar desde horas hasta una semana, lo más frecuente es de 24 a 72 horas. Se caracteriza por remisión en forma espontánea, permaneciendo el paciente

totalmente asintomático entre las crisis (107). No se conocen factores que condicionan la evolución a la cronicidad, especialmente al desarrollo de AR. Es recomendable utilizar los AINE durante las crisis, si existe incremento de ataques con evidencia de factores de riesgo usar antimaláricos o MTX.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La AR es una enfermedad crónica, de curso progresivo, asociada a diferentes grados de deformidad y discapacidad. Es tratable, aunque incurable, se señala que entre un 30% a 50% de pacientes tienen incapacidad manifiesta después de 10 años de sintomatología. En la evolución natural de la enfermedad influyen varios factores como: edad de inicio, género, HLA-DRB1 con SE, manifestaciones extraarticulares, positividad para el FR y anti-CCP, gran actividad inflamatoria, retraso en el diagnóstico y tratamiento, consumo de cigarrillo y alcohol, nivel socioeconómico, factor ocupacional, erosiones óseas, comorbilidades como la depresión y estrés post-traumático (108) (Ver tabla 2-5).

Tabla 2-5: Variables de inicio de AR que implican peor pronóstico.

Sociodemográficas
<ul style="list-style-type: none"> - Sexo femenino - Bajo nivel educativo - Labores manuales pesadas - Tabaquismo
Clínicas
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor actividad inflamatoria/mayor número de articulaciones afectadas - Retraso diagnóstico (mayor tiempo de evolución de la artritis) - Presencia de nódulos reumatoides - Mayor discapacidad (HAQ elevado)
Laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> - Factor reumatoide positivo - Anti-CCP positivo - VSG O PCR alta - Gen HLADRB04, especialmente DRB04.01 o 04.04

Fuente: Alba R, Muñoz R, Espinoza L, et al. Enfermedades Inflammatorias Reumatólogicas. 1ª. Edición. Estados Unidos: PANLAR; 2016.

Es complejo establecer el curso clínico de la AR, es una entidad heterogénea, con variantes en su presentación. El 10% de pacientes que cumplen con los criterios de clasificación de AR, presentan remisión clínica espontánea en un lapso de seis meses. La mayoría presentará enfermedad persistente y progresiva que se activará y remitirá en el transcurso del tiempo. Un grupo pequeño de pacientes tendrán episodios explosivos severos de gran actividad inflamatoria con erosiones óseas; esta evolución destructiva es menos prevalente en esta época con la utilización de los biológicos.

La severidad del daño articular puede agravar el cuadro y producir anquilosis ósea, que limita completamente la realización de actividades cotidianas como caminar, vestirse, cocinar, etc.

En muchos casos dependen de otras personas generalmente familiares para realizar actividades de rutina. Los pacientes por su incapacidad para laborar no tienen acceso al seguro social, dificultando cubrir los gastos de la enfermedad, lo que agrava la sintomatología y limita su capacidad funcional.

Para algunos autores el pronóstico de la AR dependería de la presencia o ausencia de anti-CCP. Estos anticuerpos se asocian con un peor pronóstico radiológico con formas severas de destrucción articular. EULAR recomienda usar fármacos biológicos cuando han fallado los DMARDs si el paciente tiene anticuerpos anti-CCP y FR, daño radiológico precoz (erosiones óseas) y alta actividad inflamatoria (109). En la AR se incrementa la morbimortalidad, especialmente por la patología cardiovascular que se expresa tanto por el proceso inflamatorio que ocasiona disfunción endotelial como por el tabaquismo, hipertensión o dislipidemia que produce aterosclerosis. La mortalidad en la AR está aumentada con riesgo relativo de 1.5 a 1.8 al compararse con la población general (110).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la AR ha experimentado un cambio radical en los últimos 20 años a partir del diagnóstico temprano, el cual idealmente debería ser hecho por el reumatólogo, aplicando estrategias como los criterios de clasificación ACR/EULAR del 2010. Si un paciente presenta tumefacción, dolor y rigidez matinal de una articulación, debería ser referido al especialista dentro de las 6 semanas de inicio de los síntomas. Realizar el diagnóstico de ART es un desafío para reconocer el desorden inflamatorio compatible con AR y excluir en el diagnóstico diferencial artritis psoriásica, LES y gota.

El conocimiento de la patogénesis de la enfermedad y las consecuencias a nivel articular y sistémico, ha llevado a una recomendación de tratamiento temprano. La AR se convirtió en una "emergencia médica", puesto que el daño articular inicia en las primeras semanas o meses de la enfermedad, el 75% de pacientes desarrollan la enfermedad erosiva dentro de los primeros 3 años. La "ventana de oportunidad" es un período corto en la fase temprana de la enfermedad donde el tratamiento puede bloquear completamente la inflamación sinovial y prevenir el desarrollo de la hipertrofia sinovial y daño articular (104). Un retraso en la terapia con DMARDs de 8 a 9 meses luego del diagnóstico inicial contribuye al deterioro funcional y radiológico de pacientes con AR.

Control estricto y "treat to target": para medir la actividad de la AR se han establecido algunos instrumentos como: Disease Activity Index 28 (DAS 28) (111) calculado sobre el número de

articulaciones dolorosas e inflamadas, VSG y evaluación global del paciente. El Clinical Disease Activity Index (CDAI) (112) el cuál provee algunas escalas numéricas continuas que permiten determinar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Las mediciones pueden clasificarse en alto, medio, bajo y remisión. El "treat to target" utiliza estos instrumentos para evaluar a diario al paciente y hacer el ajuste de los DMARDs con el objetivo de alcanzar la remisión o mínima actividad (113).

El tratamiento de la AR es multidisciplinario y abarca la educación del paciente, terapia física, rehabilitación, tratamiento ortopédico, apoyo y soporte psicológico y terapia farmacológica.

Medidas no farmacológicas:

- Educación al paciente y su entorno familiar sobre la enfermedad que padece y la importancia de la adherencia a los fármacos, siendo fundamental establecer una buena relación médico-paciente.
- Abordaje especializado de los trastornos psicológicos como ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y baja autoestima, consecuencia del efecto devastador de la AR.
- Mantener el equilibrio entre el reposo relativo y el ejercicio para las articulaciones inflamadas, si existe inflamación aguda o recaídas se recomienda reposo.
- Controlar el peso ideal a través de buenos hábitos alimenticios.
- Fisioterapia, fortalecimiento muscular, protección articular y ahorro de energía.
- Abandonar el consumo de cigarrillo, porque además de inducir la AR, la empeora.
- Prevenir el riesgo de fractura debido a la OP secundaria, con bifosfonatos, calcio, alimentación adecuada y ejercicio.
- Evitar la aterosclerosis acelerada con régimen alimenticio y medicamentos.
- Uso de vacunas para el neumococo e influenza, informando del riesgo de vacunas con agentes vivos.

Fármacos con alivio sintomático:

Antiinflamatorios no esteroideos: se considera a los AINE como complemento del tratamiento de la AR para aliviar los síntomas, estos fármacos tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias, pero no alteran la evolución de la enfermedad. Sus efectos antiinflamatorios se producen por su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas, efecto logrado al bloquear la enzima ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, existe una diferencia sustancial entre las acciones de inhibición de la COX-2 que bloquea la producción de prostaglandinas en los sitios de inflamación, mientras que la inhibición de la COX-1 ocurre en otros tejidos como mucosa gastroduodenal y plaquetas, con riesgo de efectos

adversos como sangrado gastrointestinal y úlceras; aunque la alteración cardiovascular se observa con COX-2 (114, 115).

DMARD: la piedra angular del tratamiento de la AR son los DMARD que se los clasifica en químicos sintéticos (sDMARDs) y agentes biológicos (bDMARDs). Todos los pacientes con AR son candidatos para terapia con DMARD. Estos medicamentos comúnmente se caracterizan por su capacidad a: 1. Revertir los signos y síntomas de la AR, así como la respuesta en fase aguda; y, 2. Reducir las consecuencias de la inflamación y limitación física principalmente por enfermedad cardiovascular. Evita la discapacidad a largo plazo, mejora la calidad de vida o trabajo e interfiere en el proceso de la enfermedad (116).

La nueva nomenclatura propuesta por EULAR establece que el término DMARDs incluya los agentes químicos MTX, sulfazalazina (SSZ) y leflunomida; el tofacitinib un nuevo DMARD que actúa sobre las JAKs, se designa como tsDMARD específico. Los cinco inhibidores de TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept y golimumab) (117), los inhibidores de las células T, los anti-células B, rituximab, el anticuerpo monoclonal bloqueador del receptor de IL-6, tocilizumab y el inhibidor de la IL-1 anakinra, son considerados agentes biológicos (bo), mientras que los biosimilares (bs) se denominan bsDMARDs (118) (Ver tabla 2-6).

Tabla 2-6: Fármacos para el tratamiento de la AR con DMARD.

DMARD sintéticos (sDMARDs)		DMARD biológicos (bDMARDs)	
DMARD sintéticos convencionales (csDMARDs)	DMARD sintéticos dirigidos (tsDMARDs)	Iniciador biológico (boDMARDs)	Biosimilar (bsDMARDs)
Metotrexato (MTX) Leflunomida (LEF) Sulfasalizina (SSZ) Hidroxicloroquina	Tofacitinib	Bloqueadores de TNF - Adalimumab (Humira) - Certolizumab (Cimzia) - Etanercept (Enbrel) - Golimumab (Simponi) - Infliximab (Remicade) Anti-IL6R - Tocilizumab (Roactemra) Bloqueador de coestimulación LcT - Abatacept (Orencia) Anti-CD20 (orientación de LcB) - Rituximab (Mabthera) IL-1Ra - Anakinra (Kineret)	Bloqueadores de TNF - Etanercept (Benepali) - Infliximab (Remsima, Inflectra)

Fuente: Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):4924-509.

Los DMARDs en la AR modulan la respuesta inmune inhibiendo la proliferación de un amplio número de dianas humorales y celulares. Los DMARDs sintéticos incluyen MTX, SSZ y leflunomida. La hidroxicloroquina (HCQ) es usada en combinación con MTX y rara vez sola. Los fármacos antiguos como la azatioprina (AZA), sales de oro, minociclina, ciclosporina A o D-penicilamina son raramente usados, porque no demostraron el mismo nivel de eficacia- especialmente en el daño estructural –o porque el riesgo-beneficio es mayor.

Los GCs a pesar que pueden tener un efecto DMARDs, son principalmente usados como terapia puente de corto tiempo para un rápido control de la enfermedad, antes el tratamiento con DMARDs es importante que la eficacia de DMARDs se manifieste (119). Una vez iniciada realizar valoración médica cada 3 meses y hacer el ajuste de la terapéutica. La presencia de actividad inflamatoria y recaídas persistentes, obligan a considerar un ajuste al tratamiento. Para evitar reactivación de la enfermedad no debe suspenderse el tratamiento, sino continuar de manera indefinida.

Metotrexate: es la piedra angular del tratamiento en la AR, prácticamente todos los esquemas de terapia combinada lo consideran, por el perfil de seguridad y eficacia comprobada en múltiples estudios clínicos. Es uno de los primeros DMARDs con buena respuesta en la progresión radiológica. Se puede usar por vía oral o parenteral (subcutánea o intramuscular), ésta última con menos efectos gastrointestinales. El ensayo TEAR comparó MTX, SSF e HCQ vs. MTX con etanercept, en la semana 102 no hubo diferencias en la valoración del DAS-28; aunque si se

observó, que la combinación MTX con etanercept es mejor en la reducción de erosiones óseas en la valoración Sharp/van der Heijde (120).

El MTX está disponible en Ecuador en comprimidos de 2.5 mg o solución inyectable de 50 mg. Se recomienda dosis de 10 a 15 mg/semana, si no hay respuesta hasta 20-25 mg. El inicio de la acción tarda entre 4 a 6 semanas y su eficacia máxima es a los 6 meses. Es necesario bajar la dosis en pacientes de edad avanzada o insuficiencia renal. Realizar el monitoreo con hemograma, creatinina en suero y función hepática. Debe administrarse ácido fólico de 5 a 10 mg/semana después de 24 horas del MTX para evitar interacciones (121).

Los efectos adversos pueden ser leves y reversibles como: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis que no requieren suspender el tratamiento. Las transaminasas elevadas dos veces los valores normales requieren disminuir dosis del MTX, si es más de tres veces suspender el tratamiento. La neumonitis es una complicación infrecuente en pacientes con neumatía previa, cursa con tos, disnea y fiebre; los rayos X muestran un síndrome intersticial (122). Menos frecuente las citopenias, infecciones por herpes zóster, bacterias oportunistas como neumocistis carini, rash por la administración subcutánea y pérdida de cabello.

Leflunomida: es un inhibidor de la pirimidina, bloquea de forma reversible la dihidrato deshidrogenasa, produciendo déficit de activación de linfocitos, inhibición del TNF- α , matrix metallo-proteinasa y osteoclastos. Los ensayos clínicos con dosis de 20 mg/día por vía oral, demostraron su eficacia clínica y radiológica

superior a placebo y similar a SSZ y MTX (123). Es absorbido rápidamente por vía oral y su vida media es de 15 días. Se une intensamente a las proteínas y experimenta un metabolismo ulterior antes de la excreción hepática y renal.

La leflunomida puede persistir en el organismo por 2 años debido a la reabsorción de la molécula a través de recirculación enterohepática, está contraindicado su uso en inmunodeficiencia e insuficiencia renal y hepática. La leflunomida en monoterapia es comparada con el MTX en el control de las manifestaciones clínicas de la ART o establecida y en el enlentecimiento del daño radiográfico (124). Puede ser efectivo combinado con MTX, aunque solo existen estudios de cohortes pequeñas. Es un fármaco de acción lenta, tarda entre 6 a 8 semanas para iniciar la acción terapéutica.

La leflunomida es tolerada con buen perfil de seguridad, los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, transaminitis elevación de transaminasas, alopecias, rash, leucopenia y presión arterial alta. Puede inducir neumonitis y neuropatía periférica motor sensorial axonal reversible. Incrementa el riesgo de muerte fetal y tiene efectos teratogénicos por lo que debe evitarse el embarazo y no administrar durante la lactancia. La colestiramina ayuda a la eliminación del fármaco del organismo; sin embargo, puede durar hasta 6 meses después del lavado.

Sulfasalazina: es un conjugado del ácido 5-aminosalicílico antiinflamatorio y la sulfapiridina. Se plantea que la SSZ funciona a través de efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Con una estructura similar a la leflunomida, la sulfapiridina es la fracción activa en la AR, aunque no está claro su mecanismo de acción. Se elimina por la orina, con vida media de <10 horas. Algunos estudios refieren una eficacia similar con otros DMARDs, otros indican que es menos efectivo que el MTX. La dosis es de 1 g cada 12 horas, se recomienda ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática o renal (125).

La SSZ es tolerada, aunque un 20% a 25% de pacientes suspenden por efectos gastrointestinales o toxicidad en el SNC con cefalea, mareo o rash. Pueden ocurrir citopenias y se requiere monitoreo de laboratorio, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática y renal o discrasia sanguínea. Es uno de los pocos DMARDs seguros en el embarazo, con precaución durante la lactancia. Si existe hipersensibilidad a las sulfas, salicilatos o deficiencia de la glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, mejor no administrar la SSZ.

Antimaláricos: la cloroquina y la HQC que inicialmente fueron utilizados para la malaria, actualmente se recomiendan para la

ART leve o en tratamientos combinados con DMARDs como el MTX. La HQC es más usada que la cloroquina para minimizar la toxicidad retiniana. Estos fármacos tendrían propiedades inmunomoduladoras y anti-inflamatorias (126,127). Se les reconoce otros beneficios como fotoprotector, inhiben la agregación plaquetaria, reducen el colesterol y disminuyen la glucosa.

La dosis de HQC no debe exceder de 6.5 mg/kg/día (200-400 mg/día), el riesgo de toxicidad retiniana ocurre en el 1% con dosis acumuladas de 1000 mg en 7 años. Cuando la toxicidad no es reconocida aparece el ojo de buey. Como efectos secundarios poco frecuentes se reconocen cefalea, mareo, rash, prurito, anorexia, náusea y diarrea, que requieren suspender la medicación (128). Se considera seguro en el embarazo. Puede ser una alternativa en el reumatismo palindrómico o artritis con sospecha de una posible enfermedad autoinmune como el LES.

Glucocorticoides: a los GCs tradicionalmente se les considera no DMARDs; sin embargo, cumplen con todos los criterios de los mismos incluyendo la detención de la destrucción articular con dosis bajas. Son fármacos que tienen efectos adversos a largo plazo, que limitan su uso crónico; por lo tanto, su prescripción debería reducirse a la "terapia puente" como estrategia inicial del tratamiento, en combinación con uno o más DMARDs y suprimir lo más rápidamente posible (119). En la práctica los GCs se utilizan a dosis bajas (5-10 mg/día) para aminorar la inflamación preliminar, mientras otros medicamentos de fondo comienzan a actuar. Dosis altas de GCs está indicado en manifestaciones extraarticulares graves.

Fármacos antirreumáticos biológicos: existe un porcentaje importante de pacientes con AR que no responden a los DMARDs clásicos o sintéticos, por lo que los productos biológicos se convierten en una alternativa de tratamiento. En los últimos 20 años se han desarrollado agentes biológicos dirigidos contra citoquinas inflamatorias, receptores de citoquinas o células en la membrana sinovial y sistema inmune, pueden ser anticuerpos monoclonales con el sufijo "mab" ("ximab" para anticuerpos quiméricos, "mumab" para full humano y "zumab" para humanizado por ejemplo: infliximab, golimumab y tocilizumab). Receptores de citoquinas acopladas al componente Fc de la inmunoglobulina humana con el sufijo "cept" como etanercept; y antagonista recombinante como anakinra (129).

Inhibidores del TNF en Artritis Reumatoide: son cinco agentes biológicos que bloquean el TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab) que están actualmente disponibles para el tratamiento de la AR.

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico, que ratifica la importancia fundamental del TNF en la patogénesis de la AR de acuerdo a los estudios de referencia de Feldman y Maini a principios de 1990. Está demostrado el beneficio en la AR establecida y según ASPIRE en la ART retrasa la enfermedad erosiva (130). El infliximab se administra en bolos a dosis de 3 mg/kg en la semana 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas. Se han encontrado anticuerpos contra el infliximab en el 24%-37% de pacientes, por lo que se recomienda administrar con MTX.

Adalimumab: fue el primer anticuerpo monoclonal frente al TNF con licencia para prescribir en EEUU. Varios estudios clínicos controlados, aleatorizados avalan el uso del adalimumab en AR. El fármaco neutraliza la actividad biológica del TNF- α a través de la unión a la forma soluble y transmembrana del TNF, ha sido utilizado en ART. En el estudio PREMIER la combinación con MTX resultó mejor que el fármaco solo; además, disminuye su inmunogenicidad (131). La dosis es de 40 mg en inyección subcutánea cada 15 días.

Certolizumab: es un anticuerpo humanizado, en el cual el fragmento que reconoce TNF ha sido conjugado con una cadena de polietilenglicol. La pegilación incrementa la vida media y puede reducir también la inmunogenicidad, sin afectar la afinidad y especificidad del anticuerpo. Se ha observado gran inhibición de la progresión radiológica. La dosis aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA siglas en inglés) es de 400 mg subcutáneo en la semana 0, 2 y 4 seguido de un régimen de 200 mg cada 2 semanas con MTX (132). Se ha observado beneficio clínico a los 8 días de tratamiento.

Golimumab: es un anticuerpo monoclonal IgG1, completamente humano, específico para el TNF circulante y TNF unido a la membrana. Se ha desarrollado sobre inmunización TNF de ratones modificados genéticamente. En estudios como el GO-BEFORE se demostró una disminución de daño articular en la semana 52, especialmente si estaba asociado a MTX (133). La dosis recomendada es de 50 mg una vez al mes en combinación con MTX, régimen aprobado en EEUU y Europa.

Etanercept: es un receptor de TNF recombinante fusionado a una molécula de Fc humana que genera un agente de unión a TNF bivalente. Algunos estudios aleatorizados muestran su beneficio a las 8 semanas, reduce inflamación y progresión radiográfica. El estudio pivotal en fase III para ART comparó MTX con monoterapia con etanercept en pacientes con AR de <3 años de duración (134); los resultados muestran que el etanercept actúa más rápido en la disminución de síntomas y retardo del daño articular según criterios de evaluación de Sharp y ACR. Su administración es de 50 mg cada semana vía subcutánea.

Efectos adversos: los anti-TNF- α producen reacciones como: cefalea, fiebre, temblor, náusea, reacción vagal, urticaria y reacción pleuro-cardíaca, que ocurren en las primeras aplicaciones; además, respuesta en los sitios de inyección como prurito, hematoma y enrojecimiento en parches. Los TNF- α , al igual que IL-1e IL-6, son importantes en la defensa del individuo frente a los agentes infecciosos, igual que los linfocitos T y B. Al bloquear esta citoquina en el sistema inmune podría llevar a un incremento leve pero real de riesgo de infecciones serias en comparación con los DMARD sintéticos (135). No deben administrarse los anti-TNF en pacientes con infección activa como hepatitis B o con reacción de hipersensibilidad.

Hay riesgo de infección, especialmente por microorganismos oportunistas como hongos y la reactivación de tuberculosis latente. A todo paciente previo a la administración de anti-TNF se debe valorar la tuberculosis latente, se administra vía intradérmica el derivado proteico purificado (PPD) o el QuantiFERON, si existe reacción cutánea superior a 5 mm el paciente tuvo exposición previa a tuberculosis y debe recibir tratamiento (136). Podría inducir descompensación cardíaca y está contraindicado en falla cardíaca severa. Se ha documentado mayor riesgo de cáncer de piel y linfoma, especialmente este último en una AR severa en pacientes tratados con anti-TNF.

Otros biológicos DMARD (no-TNF): existen fármacos con mecanismo de acción diferente a la inhibición de la citoquina TNF: tocilizumab, abatacept, rituximab y anakinra, este último no mostró eficacia en AR.

Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 tanto soluble como transmembrana. La IL-6 interviene en la patogenia de la AR causando daño articular, incremento de la respuesta de fase aguda y activación del osteoclasto. Varios estudios como el AMBITION, confirman la superioridad de tocilizumab frente a MTX en monoterapia (137), el estudio LITHE mostró eficacia frente a la progresión radiológica (138). Está aprobado para el tratamiento de AR moderada a severa a dosis de 8 mg/kg vía venosa cada 4 semanas. Entre los efectos adversos, se incrementa el riesgo de infección, disminución de neutrófilos, elevación de enzimas del hígado si se asocia a MTX e incremento de colesterol LDL. Debe evitarse en pacientes con diverticulitis por el riesgo de perforación intestinal. La recomendación es similar con otros biológicos respecto a la hepatitis por virus B, C y tuberculosis.

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, antígeno de superficie de los prelinfocitos B y linfocitos B maduros, que no se expresan en células plasmáticas. El ritu-

ximab se une por dominio Fab al CD20 y a través de la fracción Fc realiza funciones efectoras para producir depleción linfocitaria. Causa muerte celular a través de inducción de apoptosis y lisis mediada por el complemento. El uso del rituximab reduce la síntesis de autoanticuerpos como el FR y anti-CCP, los pacientes seropositivos responden mejor al fármaco. La mejoría clínica ocurre a los 3 meses, en algunos casos se debe esperar hasta 6 meses. Ha sido aprobado para pacientes con intolerancia e inadecuada respuesta al TNF.

La pauta de tratamiento es dos infusiones de 1g de rituximab administrado con un intervalo de 15 días, pre-medicación con paracetamol 1g, difenhidramina 5 mg y metilprednisolona 100 mg intravenosa. Según los estudios MIRROR (139) y SERENE (140) el retratamiento es útil para pacientes con mejoría clínica que permite sostener la respuesta terapéutica positiva (2x500 mg). El estudio REFLEX (141) mostró la eficacia en la disminución de la progresión radiológica. Las reacciones adversas están relacionadas con la infusión, infecciones (7%) de pacientes por año, neumonía, celulitis, ITU y se reportan casos de leucoencefalopatía multifocal.

Abatacept: es una proteína humana completa que se origina de la fusión de la fracción CTLA4 y la fracción Fc de IgG. Inhibe la coestimulación de moléculas del linfocito T, necesaria para pasar a linfocito activado. La dosis más usada es de 10 mg/kg administrado vía venosa los días 0, 15, 20 y luego cada mes, asociado a un DMARDs, puede administrarse vía subcutánea. El estudio AMPLE evidenció una efectividad similar de abatacept frente al adalimumab (142). El fármaco está aprobado por Agencia Europea de Medicamentos (EMA siglas en inglés) y FDA para pacientes refractarios a DMARDs o anti-TNF. Como eventos adversos hay riesgo de infecciones, cefalea durante la infusión y casos aislados de tuberculosis y psoriasis.

DMARDs SINTÉTICOS: pequeñas moléculas que actúan a nivel intracelular, inhibiendo los JAK1, JAK2 y JAK3. Los JAK constituyen proteínas que se activan cuando la citoquina correspondiente se une a su receptor. Los JAK activados fosforilizan los residuos de tirosina en las proteínas Transductores de Señal y Activadores de Transcripción (STAT en inglés), lo que permite la dimerización de los STAT que migran al citoplasma, luego se traslocan al núcleo, permitiendo la transcripción de sus genes diana. Por lo tanto, los inhibidores JAK bloquean la síntesis de citoquinas proinflamatorias, al bloquear la transcripción de genes proinflamatorios (143, 144). Hasta la fecha se han aprobado 2 inhibidores de JAK para el tratamiento de la AR: tofacitinib y baricitinib.

El tofacitinib aprobado por la FDA en el 2012 y en el 2017 por EMA. Es un inhibidor JAK1 y JAK3. Ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en su combinación con MTX, especialmente en pacientes con respuestas insuficientes a DMARDs sintéticos convencionales (csDMARDs) e incluso a biológicos DMARD (bDMARD), se toma por vía oral, dos veces al día, con una dosis de 5mg, su eliminación es por vía hepática (111).

El segundo inhibidor de JAK, baricitinib, es un inhibidor JAK1 y JAK2, aprobado por la FDA en 2017, puede administrarse en monoterapia y en combinación con MTX. Ha mostrado su eficacia en pacientes sin DMARDs así como en pacientes con insuficiente respuesta a csDMARDs o incluso a bDMARDs. La dosis es por vía oral, 1 vez al día, de 4 mg y 2mg, su eliminación es vía renal; por lo tanto, reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda cuando existe disminución de la tasa de filtración glomerular TFG < 30 ml/minuto (112).

Tanto el tofacitinib como el baricitinib han demostrado ser eficientes frente a un placebo, no siendo inferiores en comparación con el inhibidor del TNF adalimumab (113).

Efectos secundarios:

Tofacitinib: susceptibilidad a las infecciones, especialmente herpes zóster, dolores de cabeza, hipertensión, náuseas y diarrea. Elevación de lipoproteína de baja densidad (LDL siglas en inglés) y lipoproteína de alta densidad (HDL siglas en inglés), colesterol total y enzimas hepáticas. Con dosis altas hay riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Evitar dosis superiores a 10mg por día (114). Baricitinib: elevación del nivel de colesterol, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas, además herpes zóster, neumonías y neutropenia significativa (115).

Recomendación para el uso de biológicos: se recomienda que se inicie con un fármaco biológico en pacientes con moderada y alta actividad que hayan fallado a un DMARDs, especialmente al MTX. Debe administrarse el biológico en combinación con el MTX, excepto si existe intolerancia. El tocilizumab es uno de los pocos fármacos que ha demostrado mayor eficacia en monoterapia. Todos los fármacos están aprobados como primera opción (anti-TNF, abatacept, tocilizumab) con excepción de rituximab, este último en casos excepcionales. Cuando hay falla de un biológico (ineficacia primaria) o responde al principio y luego disminuye su efecto (ineficacia secundaria), podemos cambiar el fármaco (switching) a otro de mecanismo similar o diferente (88).

Efectos adversos: los biológicos han demostrado eficacia para el tratamiento de la AR; sin embargo, hay efectos adversos asociados a su administración que en ciertos casos obligan a suspender la medicación. A continuación, algunos de los efectos adversos más relevantes:

Infecciones: se intensifica el riesgo por el uso de GCs, edad avanzada y las comorbilidades. Los pacientes con biológicos tienen más riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior, inferior, piel y tejidos blandos. Se recomienda la vacunación para la gripe y el neumococo antes de iniciar tratamiento con biológicos. Infecciones por herpes virus, especialmente con los anti-TNF y tofacitinib, se recomienda el uso de vacunas varicela-zóster. El riesgo de infección varía en el tiempo, siendo mayor el primer año de tratamiento. Aumenta la posibilidad de infecciones oportunistas como la tuberculosis en los primeros meses, por lo que se ha recomendado el cribaje de la tuberculosis antes del inicio del biológico (88).

Neoplasias: sin que existan datos concluyentes, hay registro o aumento de neoplasias hematológicas al comparar con la población general; sin embargo, no hay diferencia al comparar pacientes con diagnóstico de AR tratados con DMARDs (116).

Enfermedad desmielinizante: se han reportado casos de enfermedades desmielinizantes o reactivación de las mismas. La sintomatología más frecuente son alteraciones visuales, parestias con afectación del SNC. El pronóstico es bueno al retirar el medicamento biológico y utilizar los glucocorticoides.

Inmunogenicidad: los fármacos anti-TNF pueden desarrollar anticuerpos, entre ellos los anticuerpos antinucleares (30%-80%), anti-DNA (3-15%), anticuerpos anticardiolipinas (0%-15%) y anticuerpos antihistonas (0%-70%), principalmente el etanercept e infliximab.

No está descrita la asociación de estos anticuerpos con alguna enfermedad autoinmune como LES u otras. Se han descrito los anticuerpos neutralizantes, estos pueden ser antiquméricos humanos (HACA) o antihumano (HAHA). Su incremento puede asociarse con la pérdida de eficacia clínica del fármaco, que puede requerir la suspensión del mismo (117).

Riesgo cardiovascular: la AR genera mayor riesgo cardiovascular al comparar con otras condiciones debido a la inflamación persistente, aunque ha habido controversia que el anti-TNF incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca severa; sin embargo, en el estudio RABBIT, solo encontraron un pequeño incremento de la tasa de insuficiencia cardíaca a los tres años de terapéutica

biológica en pacientes con AR y enfermedad cardiovascular. Los autores en este estudio concluyeron que el anti-TNF podría ser más beneficioso que perjudicial, especialmente al no administrar al mismo tiempo GCs y antiinflamatorios COX2. Otros biológicos como el tocilizumab y el abatacept no incrementarían el riesgo de falla cardíaca y podrían ser una opción en estos casos (118).

Riesgo en el embarazo: los anti-TNF están en la categoría B y los no anti-TNF en la categoría C según la FDA. El MTX debe discontinuarse al menos 6 meses antes de la concepción. La leflunomida debe ser discontinuada por lo menos 1 año previo al embarazo. Se recomienda controlar la enfermedad con los biológicos y luego el embarazo, tratando de evitar la exposición al fármaco durante la gestación. Cabe mencionar que todos los biológicos, excepto el certolizumab, atraviesan la barrera placentaria. De ser necesario se podría utilizar la HCQ y AZA durante el embarazo, y los GCs luego de la semana 14 (119).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- Los criterios de clasificación de ACR- EULAR del 2010, reconocen la necesidad de diagnóstico y tratamiento temprano de la AR para prevenir el daño articular y preservar la capacidad funcional.

- La identificación de marcadores pronósticos es tan importante como el diagnóstico de la enfermedad. Reactantes de fase aguda elevados, presencia de anti-CCP, FR y enfermedad erosiva en el inicio de la enfermedad, predicen artritis erosiva persistente.

- Iniciar la terapia con drogas modificadoras de la enfermedad DMARDs en el momento del diagnóstico. La piedra angular para la mayoría de pacientes es el MTX.

- Muchos pacientes requerirán combinaciones de DMARDs con o sin fármacos biológicos para alcanzar el objetivo de disminuir la actividad de la enfermedad.

- Hay muchos DMARD biológicos muy efectivos disponibles; esencialmente, casi todos los DMARD biológicos son más efectivos cuando se administran con MTX.

- Los GCs son considerados no DMARD de eficacia rápida, pero tienen efectos adversos. Por lo tanto, deben usarse solo con otros DMARD e idealmente como terapia puente efectiva.

- Las comorbilidades inherentes de la AR, en particular las enfermedades cardiovasculares, deben abordarse de manera agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
2. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwatra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-3390.
3. Van Riel PL, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):807-25.
4. Rojas-Villarraga A, Bayona J, Zuluaga N, Mejía S, Hincapié ME, Anaya J-M. The impact of rheumatoid food on disability in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10:67.
5. Sokka T, Hakkinen A, Krishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):494-7.
6. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-1045.
7. Rodrigues-Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.
8. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, Goycochea-Robles MV, Madariaga M, Zamudio J, Santana N, Cardiel MH. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;86:3-8.
9. Granados Y, Cedeño L, Rosillo C, Berbin S, Azocar M, Molina ME, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an urban community in Monagas State, Venezuela: a COPCORD study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):871-7.
10. Guevara S, Feicán E, Peláez-Ballestas I, Ochoa V, Vintimilla F, Vintimilla J. Validation of the COPCORD questionnaire for detection of rheumatic diseases. Cuenca-Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2014; 32(2):18-28.
11. Loyola-Sanchez A, Hurd K, Barnabe C. Healthcare utilization for arthritis by indigenous populations of Australia, Canada, New Zealand, and the United States: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):665-674.
12. Peláez-Ballestas I, Alvarez-Nemegyei J, Loyola-Sánchez A, Escudero ML. Prevalence and factors associated with musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in indigenous Maya-Yucateco people: a cross-sectional community-based study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:15-23.
13. Quintana R, Silvestre A, Goñi M, García V, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(1):5-14.
14. Granados Y, Rosillo C, Cedeño L, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic disease in the Warao, Kariña, and Chaima indigenous populations of Monagas State, Venezuela. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):53-61.
15. Guevara S, Feicán A, Peláez-Ballestas I, Valdiviezo A. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of life in the Saraguro indigenous people, Ecuador: A cross-sectional community-based study. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(7S2):S139-S147.
16. Cardiel M. Epidemiología general de las enfermedades reumáticas. En: Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. *Reumatología*. 7ª. Edición, CIB; 2012, p. 113-120.
17. Pacheco-Rodríguez D. Artritis Reumatoide. En: Pacheco-Rodríguez D. *Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA*. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015, p. 187-210.
18. Eberhardt K, Larsson BM, Nivel K, et al. Work disability in rheumatoid arthritis-development over 15 years and evaluation of predictive factors over time. *J Rheumatol*. 2007;34(3):481-487.
19. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(5):729-752.
20. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1205-13.
21. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992;117:801.
22. Guevara S, Ochoa MC, Vintimilla J, Campoverde A, et al. Antígenos HLA de clase II en pacientes con Artritis Reumatoide Ecuatorianos y asociación con el factor reumatoide, anticuerpos anti-citrulinados y nódulos reumatoides. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*. 2014;32(1):66-78.

23. Balandraud N, Picard C, Roudier J, et al. HLA-DRB1 Genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64108.
24. Klareskog L, Anca I, Paget S. Arthritis Rheumatoid. *The Lancet*. 2009;373(9664):659-672.
25. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl E, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-296.
26. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2003;34(4):395-402.
27. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2006;75:330.
28. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:366.
29. Gatenby P, Lucas R, Ewaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic disease an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:184.
30. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, et al. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:71.
31. Aquino SG, Abdollahi-Roddsaz S, Koenders M, et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2 – and IL-1 driven Th17 response. *J Immunol*. 2014;192(9):4103-11.
32. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):185-91.
33. Nakano K, Boyle DL, Firestein Gs. Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2013;190:1297-1303.
34. Niederer F, Trenkmann M, Ospelt C, et al. Down-regulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblast promotes apoptosis resistance. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1771-1779.
35. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT, et al. Toll-like receptor (TLR's) and nod-like receptors (NLR's) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009;21:242.
36. Mathews RJ, Robinson JI, Battellino M, et al. Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1202-1210.
37. Brisslert M, Rehnberg M, Bokarewa MI. Epstein-Barr virus infection transforms CD25+B cells into antibody-secreting cells in rheumatoid arthritis patients. *Immunology*. 2013;140(4):421-429.
38. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1938. *APMIS*. 2007;115(5):422-438.
39. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for The Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988;31:315-24.
40. Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclized citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1510-2.
41. Madan A, Belshaw R, Grennan D. Anti-CCP antibodies as an aid to prioritization of patients referred to the rheumatology clinic. *QJM*. 2007;100(11):737-8.
42. El-Gabalawy HS, Robinson DB, Hart D, et al. Immunogenetic risks of anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in a North American Native population with rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *J Rheumatol*. 2009; 6:1130.
43. López FJ, Oliver D, De la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):419-24.
44. Kiener H, Karonitsch T. The synovium as a privileged site in rheumatoid arthritis: cadherin-11 as a dominant player in synovial pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(6):767-777.
45. Cascão R, Vidal B, Lopes I, et al. Decrease of CD68 Synovial Macrophages in Celestrol Treated Arthritic Rats. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0142448.
46. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3-15.
47. Ehrenstein M, Evans J, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. *J Exp Med*. 2004;200(3):277-285.
48. Edwards J, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(5):394-

403.

49. Dorner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol Suppl.* 2006;77:33-11.
50. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl.* 2013;5(209):209ra150.
51. Lindber J, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2010;25;5(6):e11310.
52. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1761-9.
53. Koch AE, Kunkel SL, Burrows JC, et al. Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J Immunol.* 1991;147(7):2187-5.
54. Han Z, Boyle DL, Manning AM, et al. AP-1 and NF-kappaB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis. *Autoimmunity.* 1998;28(4):197-208.
55. Boylde DL, Soma K, Hodge J., et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses sinovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1311-6.
56. Cha HS, Rosengren S, Boyle DL, et al. PUMA regulation and proapoptotic effects in fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):587-92.
57. Karouzakis E, Neidhart M, Gay R, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett.* 2006;106(1):8-13.
58. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(5):1003-12.
59. Nakamura Y, Suzuki T, Kato H. Denosumab significantly improves bone mineral density with or without bisphosphonate pre-treatment in osteoporosis with rheumatoid arthritis: Denosumab improves bone mineral density in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):80.
60. Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34(Suppl 2):74-8.
61. Nell V, Machold K, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):906-14.
62. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007;80:1-7.
63. Aletaha FC, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
64. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741-9.
65. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. *Pophyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3522-3530.
66. Krabben A, Stomp W, van der Heijde DM, et al: MRI of hand and foot joints of patients with anticitrullinated peptide antibody positive arthralgia without clinical arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (9):1540-1544.
67. Anaya JM, Pineda Tamayo R. Artritis Reumatoide En: *Reumatología, Fundamentos de Medicina.* 6ta ed. Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM, Cardiel M, eds. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2005 p. 147-59.
68. Gerber Nj, Dixon AS. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Smin Arthritis Rheum.* 1974;3(Ed9):323-348.
69. Támas MM, Filippucci E, Becciolini A, et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1100-7.
70. Merza RR. Hand deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Mustansiriya Medical Journal.* 2009;8(1):27-32.
71. Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. The rheumatoid shoulder. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24 (1):67-82.
72. Thomas T, Noel E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B. GREP. The rheumatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine.* 2006;73(2):139-43.
73. Lopreite F, Simesen H, Garabano G, et al. Artroplastia de cadera en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2014;79(2):74-81.
74. McEwen C, Poppel M, Poker N, et al. Protrusion acetabuli in rheumatoid arthritis. *Radiology.* 1956;66(1):33-40.
75. Kerner P, Clarke H, Scuder G. Total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2003;13(4):289-92.
76. Vidigal E, Jacoby RK, Dixon AS, Ratliff AH, Kirk-up J. The foot in chronic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1975;34(4):292-7.

77. Rask MR. Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up. *JAMA*. 1978;239(5):435-436.
78. Peña MA. Artritis Reumatoidea. Treinta años de experiencia. Bogotá: Edit. Servi offset Ltda., 1997.
79. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis—a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1195-1202.
80. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):633-639.
81. Ortega-Hernández OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, et al. Cardiovascular disease is associated with extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):767-75.
82. Matthey DL, Dawes PT, Fisher J, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2313-8.
83. Liu B, Fu Y, Wang Z, et al. HLA-DRB1 may be antagonistically regulated by the coordinately evolved promoter and 3'-UTR under stabilizing selection. *PLoS One*. 2011;6(10):e25794.
84. Fragkioudaki S, Mavragani C, Moutsopoulos H, et al. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3766.
85. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583-91.
86. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005;25(6):429-35.
87. Ancochea J, Gómez T, De Miguel J. Toward personalized and integrated treatment of patients with COPD. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):14-18.
88. Gómez J, Farkas L, Alhussaini A, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(4):L363-9.
89. Reddy SC, Rao Ur. Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1996;16(2):49-52.
90. Anaya JM, Correa PA. Síndrome de Sjögren. En: *Reumatología, Fundamentos de Medicina*. 6ta ed. Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM, Cardiel M, eds. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2005. p. 264-73.
91. Carmona L, González I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of diseases severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):897-900.
92. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(11):35-40.
93. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(6):804-808.
94. Turesson C, O'Fallon W, Crowson C, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community bases cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(1):62-67.
95. Van den Broek T, Tesser J, Albani S. The evolution of biomarker in rheumatoid arthritis: from clinical research to clinical care. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1773-1785.
96. Humphreys JH, van Nies JA, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):483.
97. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, et al. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):144-52.
98. Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Carreira-García V, et al. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(6):268-79.
99. Nakamura RM. Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *J Clin Anal*. 2000;14(6):305-13.
100. Van der Heijde DM. Radiographic Imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39:9-16.
101. Rakieh C, Nam J, Hunt L, 2015. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1659-1666.
102. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1385-6.
103. Burgers LE, van Nies JA, Ho LY, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis defined according to the 2010-classification crite-

ria. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):428-32.

104. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence bases development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):290-7.

105. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2012;8(6):342-50.

106. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Artritis reumatoide. Guía de Práctica Clínica, Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normalización-MSP; 2016.

107. Cabrera-Villalba S, Sanmartí R. Palindromic rheumatism: a reappraisal. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 2013;8:569-577.

108. Alba R, Muñoz R, Espinoza L, et al. *Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas.* 1ª. Edición. Estados Unidos: PANLAR; 2016.

109. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.

110. Carmona L, Cross M, William B, et al. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):733-45.

111. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-257.

112. Aletaha D, Breedveld F, Smolen J. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(11):3333-3336.

113. Felson D, Smolen J, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):573-586.

114. García L, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343(8900):769-72.

115. Graham D, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005;365(9458):475-81.

116. Sanmartí R, García S, Álvaro J, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11(5):279-94.

117. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager J, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination on etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675-81.

118. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.

119. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.

120. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.

121. Schiff M, Jaffe J, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses > 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549-1551.

122. Salliot C, Van der Heijde D. Long - term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100-1104.

123. Smolen J, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Annals of the Rheumatoid Disease.* 2004;63(3):221-225.

124. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two years follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2000;60:913-23.

125. Smedegard G, Bjork J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol;*34(2):7-15.

126. Kuznik A, Bencina M, Svaiger U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol.* 2011;186(8):4794-4804.

127. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma W, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-637.

128. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016

Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.

129. Hueber W, Patel D, Wright A. Effects of AIN457 a fully human antibody to interleukin-17A, on Psoriasis, Rheumatoid Arthritis, and uveitis. *Science Translational Medicine*. 2010;2(52):52ra72.

130. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):702-10.

131. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.

132. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805-11.

133. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2272-83.

134. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586-93.

135. Dixon W, Watson K, Lunt M, et al. Tasas de infección grave, incluida la infección intracelular bacteriana y específica del sitio, en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia con factor de necrosis antitumoral: resultados del Registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2368-2376.

136. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:714-720.

137. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96.

138. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol*. 2013;40(2):113-26.

139. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1683-93.

140. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1629-35.

141. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806.

142. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94.

143. Migita K, Izumi Y, Torigoshi T, et al. Inhibition of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signalling pathway in rheumatoid synovial fibroblast using small molecule compounds. *Clin. Exp. Immunol*. 2013;174:356-363.

144. Migita K, Koga T, Komori A, et al. Influence of janus kinase inhibition of interleukin-6 mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J. Rheumatol*. 2011;38:2309-2317.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de una enfermedad autoinmune, multisistémica, resultado de la activación crónica y recurrente del sistema inmune, con una amplia producción de auto-anticuerpos que contribuyen a la inflamación e injuria tisular. Es más común en mujeres y típicamente inicia en los años fértiles. Puede afectar cada uno de los órganos del cuerpo, con manifestaciones clínicas, desde severas con riesgo para la vida como la nefritis lúpica o alteraciones neuro-psiquiátricas a moderadas como artritis no erosiva o rash cutáneo (1). Se describen diversos factores medio-ambientales y hormonales que actúan como gatillo, estimulando la respuesta inmune aberrante en personas genéticamente predisuestas. Su evolución es crónica, con períodos variables de actividad y remisión clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha determinado un incremento de la incidencia y prevalencia del LES en los últimos tiempos, debido a nuevas pruebas de diagnóstico, a un mayor conocimiento de la enfermedad y mejor acceso a los sistemas de salud (2). La incidencia y prevalencia varía en las diferentes regiones, el rango de la tasa de incidencia en Norte-América, Sur-América y Europa es de 1 a 23 casos por 100.000 personas/año. En EEUU la prevalencia en adultos es alta de 150 por 100.000 personas, en Brasil de 20 a 150 casos por 100.000. En Europa el rango de prevalencia es de 20 a 97 por 100.000. Algunos estudios realizados en Latinoamérica con metodología COPCORD (México, Brasil, Perú, Ecuador) reportan una prevalencia del LES de 50 a 98 por 100.000 personas (3-6).

Distribución geográfica, edad y sexo: la enfermedad afecta a la población mundial; sin embargo, hay variabilidad dependiendo de la región geográfica y etnia. En los EEUU, los afro-americanos, asiáticos y mestizos (blancos-amerindios) son más afectados que los caucásicos con una alta morbilidad (7). En Australia y Gran Bretaña presentan más severidad de la enfermedad los individuos de origen africano y asiático (8). El estudio GLADEL (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus) reporta que la población de mestizos de zonas urbanas y rurales, presentan un inicio temprano con sintomatología más grave al compararla con la población blanca; además, mayor agregación familiar de lupus y otras enfermedades autoinmunes (9-12).

En la cohorte LUMINA en EEUU que incluyó a individuos afroamericanos y mestizos de origen latinoamericano, se observó que la enfermedad cursa con compromiso renal grave y afectación a otros órganos. El bajo nivel socioeconómico y educacional significó el incremento de la severidad con alta mortalidad. Esto refleja las inequidades socioeconómicas de los países en desarrollo de Latinoamérica (13). El inicio de la enfermedad ocurre entre los 16 y 55 años en un 65% de pacientes; un 20% antes de los

16 años y un 15% después de los 55 años. Las mujeres son afectadas 12 veces más que los hombres, siendo en estos últimos frecuente el compromiso cardiovascular, serositis, nefritis y una alta tasa de mortalidad (14, 15).

ETIOPATOGENÉESIS

La etiología del lupus es desconocida; sin embargo, se ha demostrado que influyen factores genéticos, hormonales y del medio ambiente, los cuales contribuyen a una alteración irreversible de la tolerancia inmunológica, con una respuesta inmune aberrante frente a antígenos nucleares internos y otros auto-antígenos.

Factores genéticos y epigenéticos: la genética contribuye aproximadamente la mitad del riesgo de desarrollar lupus, aunque ha sido identificado únicamente el tercio de la contribución genética, la comprensión de este aporte genético es compleja. Los hermanos de pacientes con LES tienen 30 veces más posibilidades de presentar la enfermedad, que las personas sin un hermano afectado; se estima que las hermanas de pacientes femeninas con LES tienen un riesgo incrementado 8 a 29 veces mayor de desarrollar también la enfermedad. La concordancia de la patología en gemelos monocigotos es entre 24% a 50% más frecuente que en gemelos dicigotos (16, 17). En algunos estudios se ha descrito la importancia de genes asociados con la respuesta inmunitaria e inflamación, como la reparación del ADN, el proceso de adherencia de células inflamatorias al endotelio y la lesión tisular de respuesta.

El LES es una enfermedad multigénica. Existen alrededor de 9 estudios realizados por GWAS en lupus que han identificado más de 50 genes asociados a esta enfermedad (18), responsables de codificar la transcripción de proteínas implicadas en la función del sistema inmune alterado. Los genes de susceptibilidad están

involucrados en el procesamiento de complejos inmunes, en la señalización de vías de linfocitos T y B, de receptores TLR, INF de Tipo I y generación de antígenos propios.

Los genes del CMH son importantes en la susceptibilidad al LES al igual que la estimulación del sistema inmune producida por antígenos extraños (Ver Tabla 3-1); los HLA estarían involucrados en la generación de auto-antígeno, activación de la respuesta inmune innata y respuesta inmune adaptativa, que contribuyen a la expresión de la enfermedad. El CMH ancestral que contiene el HLA-B8/DR3/DQw2/C4AQO, está asociado con la susceptibilidad al lupus, codificando los alelos B8 y DR3, con un gen corto C4B y ausencia del gen C4A, lo que determina la deficiencia del gen C4 como riesgo para el desarrollo de la enfermedad (19).

Tabla 3-1: Variantes genéticas asociadas con LES – Complejo mayor de histocompatibilidad

Deficiencias homocigotas de componentes del complemento (C2, C4A, C4B).
HLA-DR2, (incrementa el riesgo relativo de 2 a 3 veces).
HLA-DR3 (incrementa el riesgo relativo de 2 a 3 veces).
DR2/DRX asociado con los anticuerpos anti-Sm.
DR3/DRX asociado con los anticuerpos anti-Ro y anti-La.
DR2/DR3 asociado con anti-Ro, anti-La, y/o anti-Sm y también asociado con anti-anticuerpos dsADN.
DR3/DR3 asociado con anticuerpos anti-Sm.

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1331.

Las deficiencias del complemento y sus componentes que incluyen el C2, C4 y C1q, contribuyen a la patogénesis del LES al afectar la remoción de los residuos celulares y también de células apoptóticas, función ejecutada por los componentes del complemento (20). El incremento de restos nucleares, pueden proveer suficientes auto-antígenos para inducir células T auto-reactivas, o servir como un endógeno adyuvante para la activación de la respuesta inmune innata. La deficiencia congénita del C1q de la vía clásica del complemento, altera la limpieza de restos celulares apoptóticos ejecutados por los macrófagos contribuyendo al LES; además, inhibe al INF- α responsable de la estimulación de complejos inmunes y producción de proteína C reactiva (21).

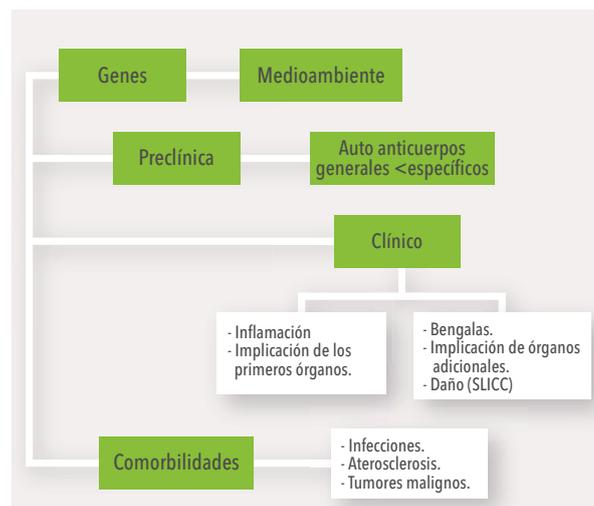
Se ha determinado en pacientes con LES una mayor expresión de los genes TREX-1, TNFAIP3, STAT4, TYK2, responsables en la señalización que determina una defectuosa regulación de las vías del INF. Un análisis reciente de más de 8.000 pacientes con LES, encontró mutaciones de TREX-1 y confirió un OR de riesgo de 1.73 comparado con controles sanos (22). Las mutaciones

del gen TREX-1 y otros como SAMHD1 o RNASEH2 que codifican enzimas responsables de la degradación de ácidos nucleicos tanto en LES y síndromes autoinmunes, son desencadenantes de una activación aberrante de la respuesta inmune innata caracterizada por la aceleración de la vía INF. La respuesta inmune alterada genera auto-reactivación de los linfocitos y pérdida de la tolerancia.

El riesgo genético de LES puede estar influenciado por efectos epigenéticos, que se caracterizan por cambios en la expresión de los genes, no implican modificaciones en la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos son: la metilación del ADN en citoquinas, la metilación o acetilación de las histonas esenciales en la regulación génica, que no conlleva un componente hereditario; sin embargo, cuando existe activación genética, disminuye la metilación y se incrementa la acetilación de histonas, con aumento de la expresión. Los procesos epigenéticos fundamentales en la diferenciación celular son sensibles a factores externos (23, 24)

La complejidad de la patogenia del LES es abrumadora, probablemente existen más asociaciones genéticas que causen lupus, que operan a través de mutaciones somáticas o de novo; es decir, falta una descripción genética más completa de la enfermedad, que ayudará en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento efectivo y seguro (25, 26). Todavía hay que aclarar si las ideas sobre los factores de susceptibilidad genética específicos, pueden usarse para predecir el desarrollo de lupus y sus manifestaciones clínicas. En la actualidad el genotipado para riesgo de lupus no es definitivo como para justificar una aplicación práctica en la atención del paciente (Ver Figura 3-1).

Figura 3-1: Historia natural del lupus eritematoso sistémico



Fuente: Bijlsma J, Hachulla E. (edit). Textbook on Rheumatic Diseases. Third Edition. EULAR, 2018, p. 578.

Factor Hormonal: la enfermedad predomina en el sexo femenino en edad fértil, que estaría relacionada con la exposición a los estrógenos; en tanto que la prevalencia es igual en hombres comparada con mujeres antes de la pubertad y después de la menopausia, lo que supone un importante papel de los estrógenos y andrógenos en la etiología del LES. El síndrome de Klinefelter caracterizado por un genotipo 47XXY incrementa 14 veces más el riesgo de LES al compararlo con hombres sin LES, sugiriendo que una dosis de genes del cromosoma X contribuyen en la patogénesis de la enfermedad (27).

Factores del medio ambiente: entre los factores ambientales desencadenantes del lupus se pueden señalar: luz ultravioleta, drogas, tabaquismo, productos cosméticos, agentes infecciosos, virus o partículas parecidas y medicamentos (Ver Tabla 3-2).

Luz solar

La exposición a los rayos de luz ultravioleta pueden ser responsables del inicio o reactivación de la enfermedad, con efectos sobre las células de la piel, incluida la inducción de roturas del ADN que alteran la expresión génica o provocan la muerte celular apoptótica o necrótica; también produciría aumento en la exposición de autoantígenos como Ro, La, RNP por parte de los queratinocitos y la disminución de la metilación del ADN, que conduce a una alteración de la integración de las células (28).

Agentes infecciosos

Los virus de VEB, citomegalovirus o parvovirus pueden ser disparadores de la pérdida de la tolerancia, debido a su mimetismo molecular con antígenos comunes del LES y componentes reguladores funcionales críticos del sistema inmune. El VEB promueve la producción de ARN que induce el INF tipo I después de unirse a la proteína kinasa; estudios realizados en roedores y otros animales respaldan el criterio que la producción crónica de IFN tipo I, promueve la inflamación generalizada similar a lo que ocurre en pacientes con LES. Se ha observado que pacientes con anticuerpos anti-Sm, reaccionan en forma cruzada con el péptido nuclear del VEB (29).

Tabaquismo

Hay datos que respaldan al tabaquismo como factor de riesgo para LES, con una respuesta que se relaciona con los paquetes de tabaco consumidos por año. Igual a lo descrito con respecto a la patogenia de la AR, el fumar puede generar un estímulo inflamatorio a nivel epitelial o células mononucleares en el pulmón, promoviendo la modificación de proteínas o inflamación no específica (30).

Medicamentos y alimentos

Una larga lista de medicamentos, podrían provocar en individuos con fenotipo acetilador lento un síndrome similar al LES, el cual es reversible si el factor desencadenante es eliminado, como en el caso de la procainamide e hidralazina. El fármaco anti-TNF- α se reporta que induce lupus, que desaparece luego de suspender la terapia (31). En relación a la alimentación el consumo de alfalfa, psoralenos (higos), fenilalanina y tirosina, así como el déficit de vitamina D, pueden activar la enfermedad. Una exposición prolongada al silicio incrementa el riesgo de LES. La contribución del estatus socioeconómico versus factores genéticos que impacta en la severidad de la enfermedad en ciertos grupos étnicos ha sido demostrada.

Tabla 3-2. Factores del medio ambiente que pueden contribuir al LES

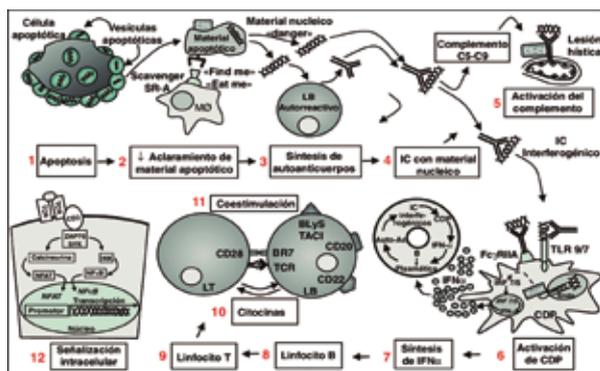
Definitivo
Rayos ultravioleta B
Probable
Estrógenos y prolactina: la relación mujer: hombre es 9:1, edad fértil. Virus de Epstein Barr. Medicamento que inducen Lupus: Hidralazina, Procainamide, Isoniacida, Hidantoínas, Penicilina, Minociclina. Inhibidores del TNF.
Posible
Factores dietéticos Alfalfa y alimentos de brote relacionados con el aminoácido L-canavanina Fumar cigarrillo Deficiencia de vitamina D Endotoxinas y lipopolisacáridos bacterianos

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1335.

PATOGÉNESIS

En la patogénesis del lupus existe una interacción entre los genes de susceptibilidad, factores de riesgo del medio ambiente, células inmunes y moléculas que participan en apoptosis y respuesta inmune adquirida e innata (32). En individuos con predisposición genética, los factores medio ambientales actúan como desencadenantes de la pérdida de tolerancia a antígenos propios, provocando autoinmunidad. Los procesos patogénicos son heterogéneos y dependen de las características clínicas de la enfermedad, paciente, población y grupos étnicos. En la figura 3-2 se pueden observar los procesos patogénicos que ocurren en el lupus.

Figura 3-2: Patogénesis de LES



Fuente: Bijlsma J, Hachulla E. (edit). Textbook on Rheumatic Diseases. Third Edition. EULAR, 2018, p. 580.

Con el proyecto GWAS se han identificado más de 40 locis genéticos asociados al LES, aunque con un RR <2 algunos se relacionan con otras enfermedades autoinmunes. La susceptibilidad de los genes está relacionada con tres vías inmunes principales: 1) depuración de residuos apoptóticos; 2) detección innata de ácidos nucleicos por receptores TLR y vías de señalización descendente del INF; y, 3) señalización linfocítica de células T y B. Los mecanismos epigenéticos que incluyen metilación del ADN, modificación de las histonas postraduccionales y no codificación de ARN, pueden estar relacionadas con la susceptibilidad al lupus. La hipometilación del ADN causa sobreexpresión de genes, aumenta en las células T de pacientes con LES y específicamente en genes estimulados por INF (32).

En el LES hay un desequilibrio entre la producción de residuos apoptóticos y eliminación; cuando la carga de células apoptóticas excede la capacidad de limpieza, los restos apoptóticos acumulados pueden provocar una respuesta inmune anormal errónea. Hay una mayor carga apoptótica por exposición a la luz ultravioleta, infecciones y otros factores de riesgo ambientales para LES. Las vías apoptóticas anormales contribuyen al fracaso de los mecanismos que usualmente evitan la activación autoinmune en respuesta a desechos endógenos celulares (33). Los neutrófilos son participantes inflamatorios que retiran material nuclear Neutrophil Extracellular Traps (NETs), destinados a optimizar la eliminación de los microorganismos, que se transforman en una nueva fuente de antígenos de ácidos nucleicos en LES (34).

Los ácidos nucleicos (ADN y ARN) contienen residuos apoptóticos que pueden estimular una respuesta inflamatoria a través de la activación de los receptores de reconocimiento de ácido nucleico como los TLR, que son componentes del sistema inmune innato. Los TLR se expresan en células inmunes: dendríticas, T, B y ma-

crófagos; no inmunes: epiteliales y fibroblastos. Los TLR3, TLR7 y TLR8 reconocen el ARN, mientras que el TLR9 el ADN. Los datos experimentales respaldan el rol de los TLR7 y TLR9 en la susceptibilidad de LES. En modelos de la patogénesis del lupus, los TLR se enganchan a los ácidos nucleicos que impulsan la pérdida de la tolerancia e inducen una fuerte producción de INF tipo I (32).

Células dendríticas plasmocitoides (pDC siglas en inglés): son células autoinmunes que por activación de los TLR producen altas cantidades de INF-1. La HCQ reduce la activación de TLR7/9 y la producción del INF-1 (35). El INF-1 promueve la diferenciación de células y pérdida de la tolerancia. El factor activador de las células B (BAFF o BlyS) está regulado por INF-1 y es un importante conductor de activación de las células B y producción de auto-anticuerpos. Una vez activadas las células B maduras, se expanden y secretan anticuerpos los cuales mejoran la respuesta inmune adaptativa. El INF-1 induce la diferenciación de las Células Dendríticas Mieloides (mDC siglas en inglés) para la presentación de antígenos a las células CD4 positivas (36).

Anormalidades de las células T: incluyen la pérdida de la tolerancia de las células T, interacción aberrante de células T a células B que conduce a la estimulación de células B auto-reactivas. Existe diferenciación y expansión de la célula T que produce la IL-17 pro-inflamatoria; además, deficiente regulación de las células T que controla los linfocitos auto-reactivos. El desarrollo aberrante de células B conlleva una ruptura de la tolerancia e incremento de la supervivencia de clones auto-reactivos (37).

Células B: en respuesta a los auto-antígenos producen auto-anticuerpos que constituyen el sello de LES. Los auto-anticuerpos se unen a los antígenos, formando complejos inmunes que activan el complemento y mediante la unión a los receptores Fc, generan la inflamación en tejidos diana como la piel y el riñón. Las células B en el lupus presentan péptidos auto-antígenos a células T, regulando la respuesta innata mediada por la expresión de TLR y la producción de una variedad de citoquinas pro-inflamatorias. Los receptores de células estimuladoras como los ligandos CD40-CD40L o ICOS-ICOS son determinantes en la interacción de células B-T y estarían implicados en LES (38).

Mecanismo de enfermedad órgano específico y daño tisular: en pacientes con LES se ha identificado un loci genético que predispone potencialmente a la Nefritis Lúpica (NL) y al compromiso del SNC. Los anticuerpos anti-DNAs son fundamentales en la patogénesis de la NL e integran complejos inmunes que se depositan en el riñón. Los complejos inmunes glomerulares se forman in situ por unión de los anticuerpos al nucleosoma de las células renales. Los anti-DNA y complejos inmunes activan

las células endotelial y mesangial y el sistema de complemento, conduciendo a la inflamación a través de una variedad de mecanismos. Las células T citotóxicas, células Th17, así como células B y macrófagos infiltran el riñón en la NL; las citosinas y moléculas de adhesión amplifican el proceso de inflamación para infligir daño progresivo (38).

La exposición a los rayos ultravioleta dispara el desarrollo de las lesiones cutáneas. La UV causa apoptosis de los queratinocitos y acumulación de queratinocitos apoptóticos en la epidermis de pacientes con lesiones de piel en lupus (24). Esto puede precipitar eventos inmuno-patogénicos que conducen a lesiones inflamatorias de la piel en pacientes con LES y brotes con síntomas sistémicos. Depósitos de complejos inmunes, inmunoglobulinas y complemento pueden ser encontrados a lo largo de la unión dermo-epidérmica en piel; que se identifica como banda lúpica.

La disfunción de la barrera hemato-encefálica puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia del lupus del SNC, permitiendo que los anticuerpos, mediadores solubles y células inmunes alcancen de manera anormal el tejido cerebral. Los anticuerpos mejor conocidos que actúan en el SNC son los antifosfolipídicos, pero otros que pueden estar implicados son los anti-ribosomal P y anticuerpos anti-neuronal. Algunas de las manifestaciones del SNC podrían ser el resultado final de diferentes alteraciones patogénicas. El lupus neuro-psiquiátrico es un grupo importante de síndromes heterogéneos y síndromes clínicos que pueden resultar de una amplia variedad de mecanismos patogénicos todavía mal comprendidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El LES tiene manifestaciones clínicas que pueden diferir dramáticamente de paciente a paciente, así como en la gravedad de la enfermedad. Algunos presentarán síntomas relativamente leves, lo que no es un problema para un órgano vital; en otros será rápidamente progresiva, siendo una amenaza para la vida. En ciertos grupos étnicos con ancestros asiáticos, africanos y amerindios, existe mayor riesgo de manifestaciones clínicas severas que en los pacientes caucásicos.

Síntomas generales: las manifestaciones más comunes son los síntomas constitucionales como la fatiga, fiebre y pérdida de peso. La fatiga se asocia con una pérdida de tolerancia al ejercicio, relacionada con el estrés, la depresión y la anemia. Conviene recordar que los pacientes con LES pueden presentar síndrome de fatiga crónica y fibromialgia (FM); del 31% al 71%

de los casos se observa anorexia y pérdida de peso involuntaria que puede manifestarse por falta de apetito o efecto adverso de las drogas. La prevalencia de la fiebre en pacientes con LES varía entre el 41% al 86% (39), resultando difícil diferenciar si es parte de la actividad de la enfermedad o secundaria a procesos infecciosos (40).

COMPROMISO CUTÁNEO: las afecciones mucocutáneas son las más comunes en pacientes con LES, siendo estas lesiones cutáneas específicas y no específicas, las primeras confirman el diagnóstico de lupus cutáneo y las segundas están presentes en otras enfermedades distintas al lupus. Las específicas se subdividen en: Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA), Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS) y Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC) (41). Las lesiones no específicas pueden presentarse en otras enfermedades, por sí solas no hacen diagnóstico del LES; entre las más importantes están: vasculitis cutánea, urticaria, púrpura palpable, livedo reticularis, alopecia, Fenómeno de Raynaud, eritema multiforme, eritema pernio, telangiectasias periungueales, úlceras en piernas y nódulos reumatoides (42).

Lupus eritematoso cutáneo agudo: estas lesiones agudas pueden ser localizadas o generalizadas; las localizadas conocidas como exantema malar y las generalizadas o erupción cutánea máculo-papular o morbiliforme. El LECA localizado puede estar presente hasta en el 100% de pacientes; su forma típica es el eritema en "alas de mariposa" caracterizado por ser fijo, macular o papular, fotosensible y que aparece simétricamente en mejillas y puente de la nariz, respetando los pliegues naso-genianos (43, 44). El eritema es visible por semanas al inicio de la enfermedad sistémica y durante las exacerbaciones. Las lesiones LECA se curan sin dejar secuelas, si estas se limitan a la cara se recomienda realizar diagnóstico diferencial con acné, rosácea, dermatitis seborreica, foto sensibilidad por fármacos, eccema, exantema viral y erisipela (45) (Ver fotos 3-1, 3-2).

La forma generalizada del LECA es poco frecuente, se presenta como eritema macular o maculopapular extenso, afectando la superficie palmar y dorsal de las manos y extensores de los dedos. Se manifiesta como una erupción pruriginosa y simétrica formada por mácula-pápulas eritematoso-violáceas, confluyentes ocasionalmente purpúricas, localizados en la mitad superior del cuerpo. El diagnóstico diferencial del rash maculopapular lúpico debe hacerse con: reacciones fotoalérgicas/fototóxicas, toxodérmicas, exantemas virales y eccemas generalizados (42).



Fotos 3-1. Eritema o rash malar en fase activa.



Foto 3-2. Eritema o rash malar en fase de resolución.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo: representa el 10% de los pacientes y suele presentarse como lesiones extensas fotosensibles no cicatrizables, que pueden tener dos formas distintas: 1) lesiones pápulo-escamosas que simulan psoriasis; y, 2) lesiones anulares policíclicas con finas escamas y limpieza central. Tiene localizaciones en áreas expuestas a la luz solar como espalda superior, hombros, región extensora de los brazos, la "V" del escote y usualmente no afecta la cara; las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz. El LECS especialmente el subtipo anular está fuertemente asociado con los anticuerpos SSA/Ro. Algunos fármacos pueden inducir este tipo de LECS como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), hidroclorotiazida y bloqueadores de los canales del calcio (46) (Ver fotos 3-3 y 3-4).



Foto 3-3. Lesiones subagudas cutáneas de tipo anular en paciente con LES. Fuente: Camargo A, Oliveira S. Cutaneous Lupus erythematosus-Clinical and laboratory aspects. *Sb Bras Dermatol*. 2005;80(2):119-131.



Foto 3-4. Lesiones cutáneas subagudas de tipo psoriasiforme en paciente con LES. Fuente: Méndez S, Tinoco F, Hernández G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(6):764-72.

Lupus eritematoso cutáneo crónico: el 10% de pacientes con LECC pueden evolucionar a LES (45). Constituyen una variedad de subtipos que pueden generar atrofia de la piel, persistiendo por meses o años y cura dejando cicatrices.

Lupus discoide: es el más común y está limitado al cuello y la cabeza. El término discoide se refiere a la apariencia en forma de disco acentuadamente demarcado. Aparece entre la cuarta y quinta década de la vida. Son lesiones con bordes elevados eritemato-purpúricas bien definidas que exhiben escamas gruesas y adherentes, con taponamiento folicular y telangiectasias. Evolucionan dejando una zona central despigmentada y atrófica. Las áreas más afectadas son el cuero cabelludo, orejas y mucosas, evolucionando con cicatrices residuales. En el diagnóstico diferencial cabe recordar la erupción polimorfa lumínica, sarcoidosis, lupus vulgar y liquen plano (47) (Ver fotos 3-5, 3-6).



Foto 3-5. LES discoide en cabello. Fuente: Rodríguez M, Gutiérrez T, Ramos A. Lupus eritematoso discoide. Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua. 2006;15(1):9-15.



Foto 3-6. LES discoide en espalda. Fuente: Gómez N, Velásquez C, Lozano F, et al. Actividad lúpica en paciente con enfermedad renal terminal: reporte de caso. Revista Colombiana de Reumatología. 2021;28(1):64-68.

Lupus hipertrófico: se caracteriza por presentar lesiones crónicas induradas cubiertas por escamas hiperqueratósicas múltiples, puede confundirse con carcinoma de células escamosas; en ciertos casos con rasgo de superposición con el liquen plano. Su localización a nivel de la superficie extensora de extremidades, espalda y cara (48).

Paniculitis lúpica: se presenta en mujeres de mediana edad, caracterizándose por lesiones inflamatorias en la dermis profunda y tejido subcutáneo en el 3% de pacientes con LES. Usualmente se localiza en cuero cabelludo, cara, brazos, región de la espalda, muslos y nalgas, evoluciona con áreas de atrofia y cicatrización de la piel (49).

Lupus eritematoso profundo y lesiones bulosas: caracterizado por inflamación de la grasa subcutánea, se presenta en un 10% de pacientes con LES y 33% de pacientes con lupus eritematoso discoide, cursa con hipergammaglobulinemia hasta en el 42% de los casos e hipocomplementemia total o del C4 hasta el 22% (49). Las lesiones bulosas son el resultado de la disolución de la placa de células basales, con un plano de escisión subepidérmica, con lesiones específicas del lupus en la histología de piel. El LES puede estar asociado con otros desórdenes bulosos tales como el pénfigo buloso y la dermatitis herpetiforme.

Lupus Pernio y Tumidus: el lupus pernio se manifiesta como papuloso, con placas violáceas eritematosas en áreas acrales, especialmente en dedos de las manos y pies, observándose en la estación de invierno. Cuando las lesiones maduran pueden tomar forma de las lesiones de LES. El Lupus Tumidus es una variante de afectación cutánea, similar a las placas de la urticaria, edematosa, de bordes elevados que ocurre en zonas de exposición al sol, como el tercio superior del tronco con intensa fotosensibilidad y no deja cicatriz.

Es fundamental el estudio histopatológico en cada tipo de afección cutánea; se recomienda hacer el examen histológico convencional y de inmunofluorescencia indirecta para detectar inmunoglobulinas o complemento en la unión dermo-epidérmica, debe ser revisado por experto dermatólogo-patólogo. La prueba de la "banda lúpica", puede ser de utilidad en los casos seleccionados, tiene una buena especificidad, aunque una baja sensibilidad.

Lesiones muco-cutáneas no específicas: un importante número de lesiones no específicas se encuentran en el LES, con una alta prevalencia como la fotosensibilidad, úlceras orales, fenómeno de Raynaud y alopecia no cicatrizal. Estos signos constan en los Criterios de Clasificación de LES (SLICC) o en el Índice de

la Actividad del Lupus (SLEDAI), en la práctica clínica una correcta atribución de esta sintomatología a la enfermedad u otras causas, es frecuentemente desafiante y de mayor importancia para el apropiado manejo terapéutico.

Fotosensibilidad y Livedo Reticulares: es definida la fotosensibilidad como un rash inflamatorio después de la exposición a la radiación ultravioleta tipo A y B. La lesión de piel se presenta una o dos semanas después de la exposición a la luz y persiste por semanas o meses; puede manifestarse como una quemadura o exacerbación del LES en el 60% a 100% de pacientes (41). El Livedo Reticulares es bastante frecuente, consiste en anillos maculares violáceos interconectados que toman el aspecto reticulado causado por la inflamación de las vénulas de la piel, que empeora con la exposición al frío (Ver foto 3-7).



Foto 3-7. Livedo Reticularis.

Vasculitis cutánea: tiene varias formas de presentación como la púrpura palpable que es la más frecuente, vasculitis urticariforme, nódulos, petequias, infartos puntiformes digitales, gangrena peri-ungueal y úlceras en las piernas. La vasculitis cutánea puede estar asociada a vasculitis sistémica. Las ulceraciones y gangrena están asociadas al Síndrome Antifosfolípídico (SAF) secundario. La púrpura palpable se caracteriza por la erupción simétrica de múltiples pápulas purpúricas, habitualmente localizadas en extremidades pélvicas, corresponde a una vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño calibre, se debe diferenciar de trombocitopenia y las toxicodermias (50) (Ver fotos 3-8, 3-9)



Foto 3-8. Vasculitis cutánea - púrpura.



Foto 3-9. Vasculitis en manos.

Alopecia no cicatrizal: está presente aproximadamente en el 50% de los pacientes con LES, se define por un adelgazamiento y caída difusa del cabello, pelos rotos visibles, el cuero cabelludo tiene aspecto normal sin formación de cicatrices residuales. Característicamente se puede presentar un borde de pelo corto y frágil de medio centímetro en las regiones frontal y temporal conocido como "pelo lúpico" (51, 52)

Úlceras orales y nasales: se presentan en el 20% a 25% de LEC y 50% LES (53). El lupus oral agudo aparece como unas máculas rojas o eritematosas, petequias, erosiones o ulceraciones no dolorosas; los sitios más afectados son: mucosa bucal, paladar duro y borde labial. Se recomienda una exploración minuciosa sistemática de la cavidad oral, labios, surcos, carrillos, lengua,

piso de la boca, paladar duro y encías. Realizar el diagnóstico diferencial con liquen plano, candidiasis, estomatitis, aftas, herpes intralabial, enfermedad de Behcet's, marcas de mordida y malignidad (54).

COMPROMISO MÚSCULO-ESQUELÉTICO: el sistema músculo-esquelético está afectado en un 53% a 93% de pacientes con LES.

Artritis y artralgiás: representan la primera manifestación clínica de la enfermedad, se observa en el 90% de los pacientes en algún momento de la evolución. La artritis inflamatoria es simétrica, no erosiva, a veces deformante, afecta especialmente las IFP, muñecas y rodillas (55). El derrame sinovial es pequeño y no tan inflamatorio como en la AR. La laxitud de la cápsula y ligamentos, podría conllevar a la artropatía de Jaccoud que es reducible y ocurre por deformidad del eje MCF (56). En un subgrupo con LES, que cumplen criterios de clasificación para la AR, históricamente han sido denominados como "Rhus" (57). En mujeres jóvenes que presentan artritis temprana o indiferenciada, el diagnóstico diferencial debería incluir LES (Ver fotos 3-10, 3-11).



Foto 3-10. Poliartritis en muñecas e IFP.



Foto 3-11. Oligoartritis en rodillas.

Necrosis Ósea Avascular (NOA): es causa importante de morbilidad y discapacidad en LES, ocurre en el 5% al 10% de pacientes. Los sitios más afectados son: cabeza femoral, platillo tibial y cóndilo femoral. Ocurre como resultado de la interrupción del flujo sanguíneo al hueso. Un dolor agudo o subagudo localizado en caderas, rodillas y hombros puede indicar NOA. La RNM es útil para el diagnóstico temprano, se observa hiperemia reactiva del hueso, desmineralización y colapso. Los factores que pueden inducir isquemia o NOA incluyen fenómeno de Raynaud, vasculitis, embolia grasa, GCs y SAF. La osteonecrosis puede desarrollarse en corto tiempo o después de iniciar terapia con dosis altas de GCs. En un estudio de 45 pacientes con LES en tratamiento con GCs se encontró NOA de cabeza femoral silenciosa en el 34% de los participantes (58).

Compromiso muscular: la mialgia generalizada o sensibilidad muscular es común durante la exacerbación de la enfermedad y debería ser diferenciada de la FM. En un estudio de pacientes con LES del Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH siglas en inglés) encontraron una prevalencia de miositis del 8% (59).

Miositis: usualmente compromete extremidades superiores e inferiores. Se observa con menos frecuencia la elevación de las enzimas musculares, transaminasas y alteración electromiográfica. El trazado de este último puede verse con fibrilación espontánea, potenciales positivos, polifásicos, repetitivos de alta frecuencia y pequeña amplitud, similar en algunos casos a los encontrados en la dermatomiositis (60) (Ver tabla 3-3).

Miositis secundaria o inducida por drogas: se debe distinguir la miositis secundaria a fármacos como los GCs, agentes antimaláricos, colchicina o estatinas de la actividad muscular del LES. En estos casos las enzimas CPK y aldolasa están normales. En la biopsia muscular se observan cambios vacuolares en la miopatía por HCO y atrofia de la fibra tipo II en miopatía por GCs. Es importante recordar otras causas de miositis o miopatía en LES como la enfermedad tiroidea, anomalías de electrolitos y miositis infecciosa (61).

Osteoporosis (OP) y fracturas de fragilidad: existen varios factores que contribuyen al incremento del riesgo de OP y fracturas de fragilidad en los pacientes con LES, incluyen: actividad de la enfermedad, falla renal crónica, déficit de vitamina D porque evitan la luz solar y utilizan protector solar, uso de GCs y el factor de riesgo sexo femenino (62).

Tabla 3-3: Correlaciones entre las manifestaciones clínicas del LES y autoanticuerpos, complejos inmunes y células T.

Manifestaciones	Autoanticuerpos	Complejos inmunes	Células T
Nefritis	Anti-dsADN Anti-Ro Anti-C1q Ids 16/6, 31, and GN2	+	+
Artritis	?	+	+
Dermatitis	Anti-Ro Anti-dsADN Id 16/6		+
Vasculitis	Anti-Ro	+	+
Sistema Nervioso Central	Antiribosomal P Antineuronal Anti-NR2	+	
Hematología			
Linfopenia	Antilinfocito		
Hemólisis	Antieritrocito		
Trombocitopenia	Antiplaquetario	+	
Coagulación	Antifosfolídico		
Pérdida fetal	Antifosfolídico		
Lupus Neonatal	Anti-Ro		
Síndrome de Sicca	Anti-Ro		+
Enfermedad leve	Anti-RNP sin otro anticuerpo excepto anticuerpo antinuclear		

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology*. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1341.

COMPROMISO RENAL: la NL es la más frecuente dentro del compromiso de órganos en pacientes con LES y representa una causa de morbilidad que reduce la supervivencia de pacientes (43, 63). Aproximadamente el 50% de casos con LES desarrollan NL durante el curso de la enfermedad y entre el 15% a 20% al momento del diagnóstico. En general se considera que la NL es más frecuente y grave en los grupos étnicos de color; en Latinoamérica en la Cohorte de GLADEL la prevalencia fue significativamente más alta en mestizos (53%) y afro-latinoamericanos (51%) que en blancos (37%) ($p < 0.0001$) (9).

La manifestación más prevalente de NL es la proteinuria, usualmente sin signos de evidencia clínica de enfermedad renal. Esto plantea un importante reto, particularmente cuando la NL es el rasgo inicial de pacientes con LES. Un diagnóstico temprano de NL es importante para iniciar oportunamente el tratamiento con el fin de optimizar el pronóstico. El análisis de orina con tira reactiva es una herramienta de detección fácilmente disponible que puede informar anomalías que requieran confirmación con otros exámenes. El uro-análisis debe ser hecho sistemáticamente

en los exámenes de diagnóstico de sospecha del LES y en cada exacerbación clínica de la enfermedad.

El inicio de la NL puede ser insidioso o abrupto, típicamente se desarrolla en los primeros 36 meses de la enfermedad, durante su curso puede mostrar remisiones inducidas por el tratamiento, así como exacerbaciones espontáneas o asociadas a falla terapéutica o no adherencia al tratamiento. Los pacientes con NL pueden presentar anomalías en el análisis de orina y pruebas positivas de anti-ADN nativo y bajos niveles del complemento (C3, C4, CH50). La proteinuria es un hallazgo casi universal en casos de NL, el rango puede ir de bajos niveles $< 1\text{g/día}$ a $> 3.5\text{g/día}$ con síndrome nefrótico. Hallazgos microscópicos de sedimento urinario activo están asociados a proteinuria (42).

Un diagnóstico de NL es definido en pacientes con hallazgos urinarios de proteinuria persistente $> 0.5\text{ g por día}$ en recolección de orina de 24h, o un sedimento urinario activo de > 5 glóbulos rojos/campo y/o > 5 células blancas/campo, en ausencia de infección y/o cilindros celulares de glóbulos blancos o rojos. Las guías clínicas de ACR y EULAR señalan que todo paciente con signos clínicos y de laboratorio de NL activa, previamente no tratada, debe someterse a biopsia renal (64).

Varias formas de compromiso renal han sido descritas en LES, incluyendo glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, enfermedad túbulo intersticial y enfermedad vascular. La glomerulonefritis se caracteriza por el depósito de complejos inmunes y células inflamatorias dentro de los glomérulos. La enfermedad túbulo intersticial y vascular puede ocurrir con o sin glomerulonefritis mediada por complejos inmunes. La enfermedad túbulo-intersticial ha sido observada en más del 66% de muestras de biopsia renal, se caracteriza por células inflamatorias, daño tubular y fibrosis intersticial. La presencia de enfermedad túbulo intersticial es un predictor de mal pronóstico a largo plazo y puede estar asociado a anticuerpos antifosfolípidos (65).

Uroanálisis: es esencial en el diagnóstico y monitorización de la NL (66). Debe considerarse una nefropatía activa con un sedimento urinario alterado con hematuria, piuria, glóbulos rojos deformes, cilindros celulares de glóbulos rojos y blancos. La primera muestra de orina en la mañana es la ideal porque está concentrada, es ácida y facilita observar cilindros de células sanguíneas rojas y blancas. La hematuria en ausencia de proteinuria puede ser resultado de urolitiasis, contaminación menstrual o patología de vejiga, particularmente del carcinoma de célula transicional o exposición previa a ciclofosfamida. La medición precisa de proteinuria es fundamental, dado que es un indicador muy sensible de daño glomerular.

Estudios de enfermedad crónica renal han mostrado que la magnitud de la proteinuria es un fuerte indicador de la disminución de la tasa de filtración renal. La excreción de proteínas de menos de 150 mg es normal. La prueba de oro para determinar la proteinuria es en orina recolectada de 24h. Para la medición de la función renal, la creatinina en suero es un indicador poco sensible de temprana disminución de la tasa de filtración renal. Cuando existe falla de la tasa de filtración glomerular el aumento de la creatinina sérica es contrastada por incremento de la secreción de creatinina tubular; sin embargo, es adecuado hacer el seguimiento de la función renal con los valores de la creatinina.

Biopsia Renal: cuando un paciente con LES con manifestaciones clínicas y de laboratorio que sugieren nefritis, la biopsia renal es fundamental para confirmar el diagnóstico, estableciendo el tipo de alteración histológica de la NL, tratamiento, monitoreo y pronóstico (67). La biopsia renal es usualmente bien tolerada y el riesgo de sangrado y hematoma perirrenal son mínimos. Se recomienda realizar la biopsia basados en los siguientes criterios: 1) incremento de la creatinina sérica sin una causa alternativa convincente; 2) proteinuria confirmada mayor o igual a 1g/24h; 3) proteinuria mayor de 0.5g/24h + hematuria; y, 4) proteinuria mayor a 0.5g/24h + cilindros celulares (68).

El ultrasonido previo a la biopsia es necesario para medir el tamaño del riñón y descartar trombosis venosa renal. Un riñón con un tamaño menor al 75% está contraindicada la biopsia. Se requiere una buena muestra que incluya 8 glomérulos para ser examinados por microscopía. Las tinciones con técnicas de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica permiten determinar el tipo de patrón de los depósitos de complejos inmunes, inmunoglobulinas y complemento. En el diagnóstico diferencial de la NL se incluyen la nefritis túbulo-intersticial, nefropatía diabética, nefropatía inducida por drogas, microangiopatía trombótica asociada con SAF, síndrome hemolítico-urémico, preeclampsia (embarazo) y la nefroesclerosis hipertensiva.

Clasificación histológica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) que clasifica la NL en 6 grupos: los tipos de lesión renal son: clase I: con apariencia normal y depósitos mesangiales en la Inmunofluorescencia (IF), clase II con proliferación mesangial en la microscopía de luz y depósitos mesangiales en la IF. La clase III y IV son altamente inflamatorias y están conformadas por depósitos de complejos inmunes en el espacio subendotelial, en la lesión tipo III existe menos del 50% de glomérulos, en el tipo IV afecta a más del 50% de glomérulos. La NL tipo V tiene depósitos de complejos inmunes en el espacio subepitelial que produce el engrosamiento capilar, depósitos C1q, similar a la nefritis mem-

branosas idiopática. El tipo VI presenta más del 90% de glomérulos esclerosados (Ver tabla 3-4) (69).

Tabla 3-4: Clasificación de la nefritis lúpica ISN/RPS (2003)

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% de los glomérulos afectados)
Clase III (A)	Lesiones exclusivamente activas
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas
Clase III C	Lesiones esclerosantes
Clase IV	Nefritis lúpica proliferativa difusa (>de 50% de los glomérulos afectados)
Clase IV-S (A) o IV-G (A)	Difusa segmentaria o global proliferativa y esclerosante
Clase IV-S (AC) o IV-G (A/C)	Lesión difusa segmentaria o global proliferativa y esclerosante con lesiones activas y crónicas
Clase IV-S (C) o IV-G (C)	Difusa segmentaria o global esclerosante
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada >90% de los glomérulos totalmente esclerosados.

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S, Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1353.

Índice de actividad y cronicidad (Austin 1984): en la glomerulonefritis proliferativa focal es común la proteinuria y hematuria, siendo la hipertensión arterial, el síndrome nefrítico e insuficiencia renal poco frecuentes. En tanto que, en la glomerulonefritis proliferativa, los pacientes tienen proteinuria y hematuria marcada; la hipertensión arterial es frecuente y el síndrome nefrítico y la insuficiencia renal aguda determinan un peor pronóstico. Los pacientes con glomerulonefritis membranosa se caracterizan por tener síndrome nefrítico con mejor pronóstico (Ver fotos 3-12, 3-13).

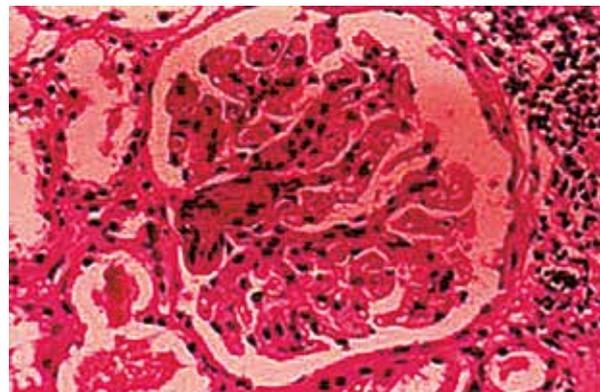


Foto 3-12. Glomerulonefritis Focal proliferativa.

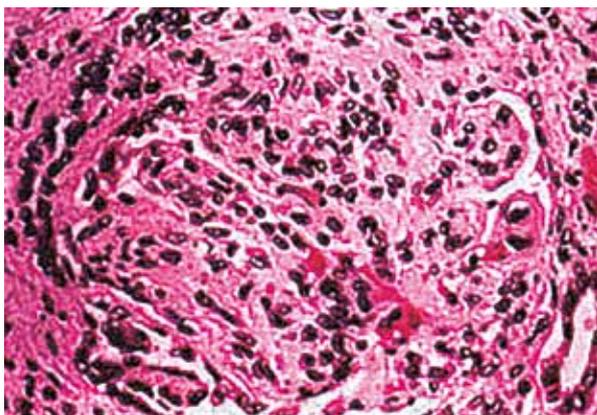


Foto 3-13. Glomerulonefritis proliferativa difusa Tipo IV.

La glomerulonefritis esclerosante es la evolución de las de tipo III-IV y V, con severa esclerosis de los glomérulos (70). En los resultados de la biopsia los pacientes con nefritis tipo I y II presentan un buen pronóstico, no requieren terapia específica, en contraste los tipos III y IV tiene mal pronóstico a largo plazo en ausencia de terapia inmunosupresora. Aunque la lesión de tipo V tiene un mejor pronóstico; sin embargo, tienen más posibilidades de presentar comorbilidades como enfermedad cardiovascular, tromboembolia e hiperlipidemia (Ver tabla 3-5)

Tabla 3-5: Actividad y Cronicidad

Índice de actividad (0-24)	
Hiper celularidad endocapilar	(0-3)
Infiltración leucocitaria	(0-3)
Depósitos hialinos subendoteliales	(0-3)
Necrosis fibrinoide/cariorraxis	(0-3) x 2
Semilunas epiteliales	(0-3) x 2
Inflamación intersticial	(0-3)
Índice de cronicidad (0-12)	
Esclerosis glomerular	(0-3)
Semilunas fibrosas	(0-3)
Atrofia tubular	(0-3)
Fibrosis intersticial	(0-3)

Fuente: Alba R, Muñoz R, Espinoza L, Khamashta M, Matucci M, Sanmartí R. Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 1ª. Edición. Estados Unidos: PANLAR; 2016, p. 319.

En el monitoreo de la NL se recomienda valorar la presión arterial, creatinina sérica, estimar la proteinuria y la tasa de filtración glomerular en orina de 24h; además, biometría y albúmina (64).

Se requiere identificar los anticuerpos antifosfolípidos que pueden causar distinta nefropatía (microangiopatía trombótica) con tratamiento diferente.

MANIFESTACIONES PLEURO-PULMONARES: en los pacientes con LES, la verdadera prevalencia del compromiso pulmonar es difícil de establecer, debido a la alta frecuencia de infecciones respiratorias. Las manifestaciones pleuro-pulmonares son diversas y pueden comprometer la pleura, parénquima pulmonar, vascular y vías aéreas.

Pleuritis: puede presentarse en el 50% de los pacientes con LES, la cohorte GLADEL encontró una prevalencia del 20% (9), el derrame pleural típicamente es pequeño, puede ser unilateral o bilateral y exudativo. Clínicamente se manifiesta por dolor torácico pleurítico, pero el derrame pleural puede ser asintomático y se detecta en placas de rayos X de rutina. En caso de derrame pleural masivo requiere toracocentesis con análisis bioquímico y microbiológico del líquido, generalmente es un exudado linfocitario con glucosa alta y bajos niveles de deshidrogenasa láctica.

Tanto el derrame pleural como del pericardio pueden ser manifestaciones en el contexto de una poliserositis (71). La valoración transtorácica puede mostrar nódulos a nivel pleuro-visceral con depósitos de inmunoglobulinas detectados por IF. El diagnóstico diferencial del derrame pleural incluye infección, especialmente tuberculosis, malignidad y falla cardíaca. Los casos de LES inducidos por drogas se asocian a pleuritis con derrame. En ausencia de infección los altos niveles de PCR se relacionan con pleuritis y otras formas de poliserositis en lupus.

Neumonitis Lúpica: es rara y se presenta como una enfermedad respiratoria aguda severa. Cursa con fiebre, tos, disnea, expectoración herrumbrosa, ocasionalmente hemoptisis, dolor pleurítico y crepitantes. Clínicamente es indistinguible de neumonía infecciosa por lo que se requiere realizar un lavado broncoalveolar. La ausencia de gérmenes, acompañado de aumento de la celularidad, apoya su diagnóstico. En rayos X se observan infiltrados en las bases que pueden ser unilaterales o bilaterales acompañados de derrame pleural. Estudios con IF han demostrado depósitos granulares de IgG y C3 en el septo alveolar. Se asocia con una alta mortalidad hasta en un 50% en una serie de pacientes (72).

Enfermedad Intersticial crónica: es una rara manifestación del LES, puede ocurrir después de un cuadro de neumonitis aguda. Los síntomas son similares a una enfermedad pulmonar intersticial idiopática e incluyen disnea de esfuerzo, dolor torácico pleurítico y tos crónica no productiva. Rayos X pueden mostrar

opacidad reticular. En la valoración de la función pulmonar hay disminución de la Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO), con patrón pulmonar restrictivo, es más sensible para detectar las lesiones de enfermedad pulmonar intersticial reversible (72).

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD): es una manifestación que ocurre en el 2% de los pacientes con LES y que amenaza su vida. Se caracteriza por presentar disnea, tos, en el marco de un nuevo infiltrado alveolar bilateral en la radiografía de tórax y una caída en el nivel de hemoglobina en la sangre. La hemoptisis no está siempre presente. El DLCO está incrementado en el proceso HAD por la presencia de hemoglobina dentro del alveolo. La broncoscopia con lavado broncoalveolar descarta infección y confirma el diagnóstico. Un hallazgo característico es visualizar sangre en las vías aéreas, el lavado alveolar no es claro sino sanguinolento. El paciente con HAD necesita de respiración mecánica, la mortalidad es alta en el 50% a pesar del tratamiento agresivo (73).

Hipertensión pulmonar: es rara, devastadora, es una complicación del LES, se diagnostica cuando la presión de la arteria pulmonar es mayor a 25 mmHg en cateterismo del corazón derecho en reposo. Los síntomas de la hipertensión pulmonar incluyen disnea en ejercicio, fatiga, dolor torácico y tos no productiva. En el examen físico hay aumento del segundo ruido en la región paraesternal izquierda. Los rayos X muestran cardiomegalia y segmento de la arteria pulmonar muy prominente. Hay desviación del eje a la izquierda en el ECG. Estudio de la función pulmonar muestra una reducción del DLCO. La determinación del dímero D y la realización de una tomografía de tórax contribuyen al diagnóstico (74).

Causas secundarias del compromiso pulmonar: la neumonía provoca alta mortalidad debido a bacterias, micobacterias, hongos y virus. Las bacterias más frecuentes son staphylococcus aureus, hemophilus influenzae, mycoplasma, chlamydia y legionella. Se debe recordar también la toxicidad pulmonar de fármacos como el MTX, menos frecuente con la ciclofosfamida, AZA, rituximab y micofenolato de mofetilo. Está demostrado el aumento del riesgo de cáncer en pacientes con lupus cuyo hábito de fumar es predictor del desarrollo del mismo (75).

COMPROMISO CARDIOVASCULAR: afecta pericardio, miocardio, válvulas y arterias coronarias en pacientes con LES. La pericarditis ocurre en más del 50% de los pacientes (76). El derrame pericárdico es pequeño y asintomático en muchos casos. Clínicamente se manifiesta por dolor precordial agudo que mejora cuando el paciente está en posición vertical. Durante la auscultación se detecta frote pericárdico y taquicardia. En algunos casos se produce taponamiento cardíaco, requiriendo tratamiento con

GCs y drenaje de forma inmediata. El diagnóstico diferencial con reflujo gastroesofágico, embolismo pulmonar, isquemia de miocardio, pleuritis, neumonitis e hipertensión pulmonar.

Miocarditis y Válvulas: la miocarditis es poco frecuente, se debe sospechar en paciente con falla cardíaca no explicable, cardiomegalia, taquicardia, anormalidades en ECG; el ecocardiograma puede mostrar disfunción en sístole o diástole. La enfermedad valvular cardíaca es común en LES y ha sido asociada a SAF (77). Varias anormalidades valvulares se han descrito como endocarditis por Libman-Sacks denominada "Endocarditis Verrugosa Atípica", es un engrosamiento valvular, con regurgitación y estenosis valvular. La endocarditis de Libman-Sacks se muestra del tamaño de un guisante, plano o elevado y ocurre en la valva posterior de la válvula mitral (78).

Enfermedad arteria coronaria: puede ser intramural y extramural, se incrementa en pacientes con LES. Las coronarias se obstruyen por embolia pulmonar, trombosis in situ, vasculitis y enfermedad aterosclerótica. Los pacientes con lupus tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, esto incluye el desarrollo prematuro de enfermedad aterosclerótica. La presencia de un trombo arterial coronario podría ser una manifestación del SAF. Es importante una evaluación adecuada para modificar los factores de riesgo como obesidad, fumar, hipertensión e hiperlipidemia, que permita mitigar la progresión de la aterosclerosis (79).

COMPROMISO NEURO-PSIQUIÁTRICO (NP): las manifestaciones Neuro-Psiquiátricas (NP) en LES, comprenden un amplio rango de alteraciones neurológicas y psiquiátricas, que afectan al SNC o periférico, como: estado confusional agudo, cefalea, psicosis, alteración del ánimo o procesos locales, convulsiones, mielopatías y corea. Se debe diferenciar las manifestaciones NP de otros procesos como infección, anormalidades metabólicas, hipertensión severa, efectos adversos de medicación o problemas neurológicos o psiquiátricos independientes (80). El proceso patogénico en la mayoría de los casos es desconocido, se afectan los vasos sanguíneos y el parénquima cerebral.

De los síntomas más comunes se describe la cefalea, presente en más del 50% de pacientes con LES, aunque difícil de atribuir si la misma es por esta enfermedad. Se han descrito cefalea tipo migraña y tensional. Es importante descartar otras causas de origen vascular, meningitis, alteración de estado mental y signos neurológicos focales (81). También se observa déficit en el pensamiento, memoria y concentración. Alteraciones psiquiátricas como psicosis, depresión o ansiedad. La mielitis transversa con debilidad muscular, paresia o parálisis de miembros inferiores.

Otras manifestaciones neurológicas descritas son: corea, neuropatía óptica; convulsiones como gran mal, epilepsia focal o Jacksoniana. La enfermedad vascular de tipo isquémico es más común que la hemorrágica. Se ha demostrado asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y/o enfermedad valvular cardíaca y riesgo de accidente cerebrovascular. La meningitis aséptica se expresa con cefalea y signos meníngeos. La neuropatía periférica en un estudio de 2.000 pacientes se presentó en el 6%, siendo atribuible al LES en el 67% (82).

Los anticuerpos detectados en las afecciones NP son: a) Anticuerpos-antifosfolipídicos, que producen isquemia o alteraciones cognitivas; b) Anticuerpos anti-ribosomal P asociados a depresión y psicosis (83); c) Anticuerpos anti-ADN en la disfunción cognitiva del LES. La unión de estos anticuerpos a células neuronales lleva a la apoptosis. Para el diagnóstico se solicita punción lumbar que confirma el lupus NP y descarta enfermedad infecciosa; las Velocidades de Conducción Nerviosa (VCN) en neuropatía periférica; Electroencefalograma (EEG) en caso de convulsiones. La RNM detecta infartos, hemorragia, mielopatía y descarta procesos infecciosos como el absceso cerebral (84).

COMPROMISO GASTROINTESTINAL (GI): LES puede afectar alguna parte del sistema gastrointestinal. La disfagia se ha observado en el 13% y estaría según estudios manométricos, relacionado con anomalías en la motilidad del esófago, atrofia e inflamación del músculo esofágico o daño vasculítico e isquemia del plexo de Auerbach (85). El dolor abdominal con náusea, vómito, diarrea se reporta en más del 40% de los pacientes con lupus, relacionada con la medicación o infección; sin embargo, existen otras causas como peritonitis, pancreatitis, infarto intestinal y vasculitis mesentérica que requieren diagnóstico inmediato para evitar complicaciones.

La ascitis es poco común en LES, puede ocurrir por falla cardíaca congestiva, hipoalbuminemia secundaria a síndrome nefrótico o enteropatía perdedora de proteínas. En caso de vasculitis mesentérica cursa con calambres, hinchazón, anorexia y diarrea sanguinolenta; es un desafío clínico y debe descartarse infección, por ejemplo, absceso diverticular; el diagnóstico es urgente para evitar la perforación, necrosis intestinal y sepsis (86). La pancreatitis es poco común asociada al LES, se expresa con dolor abdominal, náuseas, vómitos y elevación de la amilasa sérica. En el diagnóstico diferencial descartar enfermedad en las vías biliares, consumo de alcohol e hipertrigliceridemia.

En la hepatitis lúpica se puede encontrar hepatomegalia en un 12% a 15%. Las anomalías en las pruebas analíticas hepáticas pueden ser positivas hasta un 60% (85). Se deben descartar

otras causas de daño hepático por AINES, MTX, AZA, esteatosis por obesidad, infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. La hepatitis lúpica es distinta de la hepatitis autoinmune, la primera presenta inflamación lobular y escaso infiltrado linfocítico; la segunda se caracteriza por inflamación periportal y predomina un denso infiltrado linfocítico. Los ANA están presentes en ambos, en tanto los anticuerpos anti-músculo liso y anti-LKM predominan en la hepatitis autoinmune.

COMPROMISO OCULAR: más del 8% de pacientes con LES pueden desarrollar inflamación de la arteria retiniana, igual porcentaje de pacientes tienen infarto de vasos retinianos, secundario a los anticuerpos antifosfolipídicos, ambas condiciones pueden llevar a la presencia de manchas algodinosas aisladas (cuerpos cistoides), que se visualizan en el fondo del ojo y tiene correlación con la actividad del lupus. La xeroftalmia afecta al 25% de los pacientes con LES y puede ocurrir en presencia o ausencia del Síndrome de Sjögren secundario (87); el síntoma principal es la sensación de cuerpo extraño asociado a quemazón o ausencia de lágrimas.

La lesión del nervio óptico se observa en el 1% al 2% de pacientes con LES en forma de neuritis retrobulbar o neuritis óptica isquémica, la que debe sospecharse en caso de pérdida abrupta de la agudeza visual, puede estar asociada al SAF. Las cataratas subcapsulares posteriores elevan la presión intraocular y maculopatía con complicaciones del uso de los corticoides. El riesgo de toxicidad con cloroquina es bajo en dosis menores a 3mg/kg peso y con HCQ por debajo de 6.5 mg/kg peso; mientras que los GCs usados en el tratamiento crónico del lupus pueden afectar la función ocular (88).

COMPROMISO HEMATOLÓGICO: es común en LES, las tres líneas celulares pueden estar afectadas, así como órganos linfocíticos y el sistema de coagulación. Al evaluar las anomalías hematológicas se debe recordar el potencial de mielosupresión de medicamentos como el MTX, AZA, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida. Adicionalmente los GCs pueden causar linfopenia y leucocitosis secundaria a neutrofilia.

Anemia: la anemia crónica es la más común en LES, es normocítica y normocrómica por la presencia de hierro sérico bajo, transferrina normal o baja e incremento de la ferritina (89). Puede responder a diversos mecanismos como inflamación crónica, insuficiencia renal, déficit nutricional, fármacos, hemólisis autoinmune, pérdida de sangre gastrointestinal secundaria a los AINE y sangrado menstrual o asociado a púrpura trombocitopénica trombótica, infección, hiperesplenismo, mielodisplasia o anemia aplásica.

Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA): se presenta en un 10% a 30% de pacientes con LES (90), puede asociarse con anticuerpos antifosfolipídicos y elevación de bilirrubina indirecta. La prueba de Coombs directa es positiva y está mediada por anticuerpos anti-IgG y anti-eritrocitos calientes. En caso de anemia hemolítica microangiopática, con presencia de esquistocitos, considerar el síndrome urémico o púrpura hemolítica. El déficit de hierro, la insuficiencia renal, aplasia de células rojas, mielotoxicidad inducida por medicamentos, pueden causar anemia en pacientes con LES. Cuando la AHA se asocia a trombocitopenia constituye el síndrome de Evans (42).

Leucopenia: muy común, refleja actividad del LES, ocurre en 50% de los pacientes y puede ser secundaria a neutropenia o linfopenia. En un estudio de pacientes con LES activo de reciente inicio, el 75% tenían linfocitos por debajo de 1.500 células y eventualmente desarrollaban linfopenia 93% de los pacientes (91). Se establece leucopenia con un recuento inferior a 4.000/mm³ y linfopenia por debajo de 1.000/mm³. La linfopenia puede ser un efecto adverso del tratamiento con GCs y otros inmunosupresores. La neutropenia en LES es resultado de la supresión de la médula ósea.

Trombocitopenia: se diagnostica cuando las plaquetas están por debajo de 100.000/mm³, una moderada trombocitopenia (50.000-100.000/mm³) ha sido reportada en el 25%-50% de los pacientes y está frecuentemente asociado a SAF. Si las plaquetas son menores a 50.000/mm³ existe riesgo de sangrado hasta el 10% de los casos. Las causas pueden ser: auto-anticuerpos, consumo por hiperesplenismo e hipoproducción por mielodisplasia. Anticuerpos anti-trombopoyetina han sido encontrados en el suero de pacientes con LES, relacionado con el conteo bajo de plaquetas. La AHA y la Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI) pueden preceder al desarrollo completo del LES por varios años (90).

Síndrome hematofagocítico y Linfadenopatía: el síndrome hematofagocítico es poco frecuente; cursa con fiebre, pérdida de peso, hepatomegalia, artritis, miocarditis y nefritis, en la analítica se observa pancitopenia, incremento de ferritina, triglicéridos y LDH; además, consumo de fibrinógeno. La hemofagocitosis se identifica en médula ósea y ganglios periféricos. La linfadenopatía ocurre en el 50% de pacientes con LES, con nódulos indoloros a nivel cervical, axilar e inguinal. La histología muestra hiperplasia reactiva y grados variables de necrosis linfoproliferativa. En el diagnóstico diferencial se incluyen infección y/o procesos linfoproliferativos. La esplenomegalia se encuentra en el 40% de casos (92).

Síndrome antifosfolipídico: los anticuerpos anti-fosfolipídicos están presentes en un 20% a 40% de pacientes con LES, su persistente incremento produce riesgo de trombosis, sumado a elementos de riesgo tradicional. Pueden tener anticuerpos dirigidos contra factores de la coagulación VIII, IX, XI, XII, XIII. El SAF en mujeres además de la trombosis, podría causar pérdida fetal, trombotocitopenia y otras manifestaciones como livedo reticularis, cefalea e incluso eventos cerebrovasculares.

DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico de LES es un desafío por ser una enfermedad heterogénea; se realiza en base a la constelación de signos y síntomas característicos y de exámenes complementarios. A pesar que los criterios de clasificación de LES son fundamentales, no pueden ser siempre confiables para el propósito del diagnóstico en pacientes individuales, debido a la variedad de manifestaciones clínicas que se observan en la enfermedad. Para que un paciente sea clasificado como afectado por LES debe cumplir en cualquier momento de la enfermedad, cuatro criterios de los aceptados por el ACR, a los que se pueden incluir los criterios de clasificación propuestos por la Colaboración Internacional de Lupus Sistémico para los criterios de clasificación del SLICC (Ver tablas 3-6 y 3-7).

Tabla 3-6: Criterios del ACR de clasificación del LES, 1997

I	Exantema malar
	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
II	Lupus discoide
	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces refracción en las lesiones antiguas.
III	Fotosensibilidad
	Exantema cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
IV	Úlceras orales o nasofaríngeas
	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
V	Artritis
	No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular.
VI	Serositis
	a) Pleuritis: antecedentes de dolor pleurítico, o roce pleural o derrame pleural. b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce pericárdico o derrame pericárdico.
VII	Afectación renal
	a) Proteinuria persistente >500mg/24 horas o > de tres cruces, o b) Cilindros celulares: integrados por hematíes o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
VIII	Afectación neurológica
	a) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otras causas, o b) Psicosis que no pueda ser explicada por otras causas.
IX	Afectación hematológica
	a) Anemia hemolítica, o b) Leucopenia <4 x 10 ⁹ /L en al menos dos determinaciones, o c) Linfopenia <1,5 x 10 ⁹ /L en al menos dos determinaciones, o d) Trombopenia <100 x 10 ⁹ /L en ausencia de fármacos inductores.
X	Alteración inmunológica
	a) Anticuerpos anti -ADNn positivos a títulos elevados, o b) Anticuerpos anti-Sm positivos, o c) Anticuerpos antifosfolipídicos: anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positiva durante >6 meses, confirmada por la prueba de inmovilización del Treponema pallidum o de la absorción del anticuerpo treponémico por fluorescencia.
XI	Anticuerpos antinucleares
	Positivos a títulos elevados, en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o pseudolupus.

Fuente: Cervera R, Espinoza G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid M. Enfermedades Autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento 5ª. Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015, p. 3.

Tabla 3-7: Criterios clasificatorios para LES propuestos por el grupo SLICC, 2012.

Criterios clínicos
1. Lupus cutáneo agudo, incluyendo eritema malar, lupus bulloso, variante de necrólisis epidémica tóxica, eritema maculopapular y eritema fotosensible, todo ello en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo.
2. Lupus cutáneo crónico, incluyendo eritema discoide clásico, localizado, generalizado, lupus verrucoso hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus de mucosas, lupus tumidus, chilblains lupus y lupus discoide/liquen plano overlap.
3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behcet, infecciones de herpesvirus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas)
4. Alopecia no cicatricial, en ausencia de otras causas, como alopecia areata, fármacos, ferropenia o alopecia androgénica.
5. Sinovitis que afecta a dos o más articulaciones.
6. Serositis en forma de: - Pleuritis típica durante más de un día, o derrame pleural, o roce pleural. - Pericarditis típica, o derrame pericárdico, o roce pericárdico, o pericarditis por electrocardiograma. En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler.
7. Renal: cociente proteína/creatinina (o proteína de 24 horas) de más de 500 mg/24 horas, o cilindros celulares hemáticos.
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas, como vasculitis), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causas tóxicas/metabólicas, uremia, fármacos).
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como síndrome de Felty, fármacos, hipertensión portal o Linfopenia ($\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas, como corticosteroides, fármacos e infección.
11. Trombocitopenia: ($\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión), en ausencia de otras causas, como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica-trombótica.
Criterios inmunológicos
1. ANA positivos
2. Anti-ADN positivo (o \geq dos veces el rango de referencia, si son determinados por la prueba de Elisa)
3. Anti-Sm positivos
4. AAF positivos: anticoagulante lúpico presente, títulos medios-altos de anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgA, IgG, o IgM) o positividad para anti- β_2 -glicoproteína I (isotipos IgA, IgG, o IgM).
5. Hipocomplementemia (C3, C4, CH50).
6. Prueba de Coombs directa, en ausencia de anemia hemolítica.

Fuente: Cervera R, Espinoza G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid M. Enfermedades Autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento 5ª. Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015, p. 4.

Los nuevos criterios de EULAR/ACR planteados en el 2019, constan de 22 criterios, agrupados en 7 dominios clínicos y 3 dominios inmunológicos. Debe estar siempre un criterio clínico que no corresponda a otras patologías. Para diagnosticar LES requiere un puntaje mayor o igual a 10 puntos. Es obligatorio que el

paciente cumpla con el criterio de entrada de los ANAS 1:80. Estos criterios se caracterizan por la participación de un importante grupo de investigadores, mayor número de pacientes (2.218), con una excelente sensibilidad del 96% al 98% y especificidad del 93% al 96% (93) (Ver tabla 3-8 y 3-9).

Tabla 3-8: Nuevos criterios para LES planteados por EULAR/ACR, 2019.

Nuevos criterios para LES planteados por EULAR/ACR, 2019.	
DOMINIO CLÍNICO	PESO
Constitucional	
Fiebre >38.3oC.:	2
Mucocutáneo	
Alopecia que no deja cicatrices	2
Úlceras bucales	2
Lupus cutáneo o discoide subagudo	4
Musculoesquelético	
Sinovitis (≥2 articulaciones inflamadas o rigidez ≥30 min)	6
Neuropsiquiátrico	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Hematológico	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmune	4
Renal	
Proteinuria >0.5 g en 24 horas	4
Biopsia: nefritis lúpica de clase II o V	8
Biopsia: nefritis lúpica de clase III o IV	10
INMUNOLOGIA	PESO
Anticuerpos antifosfolípidos	
Anticuerpos Anti-cardiolipinas o anticuerpos anti- β2GPI o anticoagulante lúpico.	2
Complemento	
C3 o C4 bajo	3
C3 y C4 bajo	4
Anticuerpos específicos de LES	
Anticuerpos anti-ds DNA o Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm)	6

Fuente: Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(9): 1400-1412.

Tabla 3-9: Definiciones de los criterios de clasificación de LES 2019

Criterios	Definición
Anticuerpos antinucleares (ANA)	ANA en un título $\geq 1:80$, en células HEp-2 o una prueba equivalente positiva al menos una vez. Se recomienda realizar prueba mediante inmunofluorescencia en células HEp-2 o un inmunoensayo de detección de ANA en fase sólida con un rendimiento al menos equivalente
Fiebre	Temperatura >38.3 °C
Leucopenia	Recuento de glóbulos blancos $<4.000/mm^3$
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas $<100.000/mm^3$
Hemólisis autoinmune	Evidencia de hemólisis, como reticulocitosis, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta elevada, LDH elevada y prueba de Coombs positiva (antiglobulina directa)
Delirio	Caracterizado por 1) cambio en la conciencia o nivel de excitación con capacidad reducida para concentrarse, 2) desarrollo de síntomas en horas a <2 días, 3) fluctuación de síntomas a lo largo del día, 4) ya sea 4a) cambio agudo/subagudo en la cognición (p. ej. déficit de memoria o desorientación), o 4b) cambio en el comportamiento, el estado de ánimo o el afecto (p. ej. inquietud, inversión del ciclo de sueño/vigilia).
Psicosis	Caracterizado por 1) delirios y / o alucinaciones sin visión y 2) ausencia de delirio.
Convulsiones	Convulsión generalizada primaria o convulsión parcial/focal.
Alopecia sin cicatrices	Alopecia sin cicatrices observada por un médico †
Úlceras orales	Úlceras orales observadas por un médico.
Lupus cutáneo o discoide subagudo	<p>a) Lupus eritematoso cutáneo subagudo observado por un médico †: Erupción cutánea anular o papuloescamosa (psoriasiforme), habitualmente distribuida en varios sitios del cuerpo. Si se realiza una biopsia de piel, deben estar presentes los cambios típicos (dermatitis vacuolar de la interfase que consiste en un infiltrado linfoma histiocítico perivasculares, a menudo con mucina dérmica).</p> <p>b) Lupus eritematoso discoide observado por un médico †: Lesiones cutáneas eritematoso-violáceas con cambios secundarios de cicatrización atrófica, despigmentación, a menudo hiperqueratosis / taponamiento folicular en el cuero cabelludo, que provocan alopecia cicatricial. Si se realiza una biopsia de piel, deben presentarse cambios típicos (dermatitis vacuolar de la interfase que consiste en un infiltrado linfoma histiocítico perivasculares y / o periapendicular. En el cuero cabelludo, pueden observarse tapones foliculares de queratina y en las lesiones de larga duración depósito de mucina.</p>
Lupus cutáneo agudo	Erupción malar o erupción maculopapular generalizada observada por un médico † Si se realiza una biopsia de piel, deben presentarse cambios típicos (dermatitis vacuolar de la interfase que consiste en un infiltrado linfoma histiocítico perivasculares, a menudo con mucina dérmica. Al inicio puede cursar con infiltrado neutrofílico perivasculares)
Derrame pleural o pericárdico	Evidencia por imágenes (como ecografía, rayos X, tomografía computarizada, resonancia magnética) de derrame pleural o pericárdico, o ambos.

Crterios	Definición
Pericarditis aguda	≥ 2 opciones de 1) dolor torácico pericárdico (típicamente agudo, empeora con la inspiración, mejorado al inclinarse hacia adelante), 2) frotamiento pericárdico, 3) ECG con nueva elevación del ST o depresión PR generalizada, 4) derrame pericárdico nuevo o incrementado en la imagen (como ultrasonido, rayos X, tomografía computarizada, resonancia magnética).
Compromiso articular Participación conjunta	Ya sea: 1) sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones caracterizadas por hinchazón o derrame; o, 2) dolor a la palpación en 2 o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina.
Proteinuria >0.5 g/24 horas	Proteinuria >0,5 g en orina 24 horas o una relación equivalente de proteína/creatinina en orina.
Nefritis lúpica de clase II o V en biopsia renal según clasificación ISN / RPS 2003.	Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósito inmune mesangial. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica Clase V: Nefritis lúpica membranosa: depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.
Nefritis lúpica clase III o IV en biopsia renal según clasificación ISN/RPS 2003	Clase III: Nefritis lúpica focal: glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que afecta <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales Clase IV: Nefritis lúpica difusa: glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa, segmentaria o global activa o inactiva que afecta ≥50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con alteraciones mesangiales o sin ellas. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asa de alambre, pero con poca o ninguna proliferación glomerular.
Anticuerpos antifosfolípidos positivos	Anticuerpos anti-cardiolipina (IgA, IgG o IgM) a título medio o alto (> 40 APL, GPL o MPL, o > el percentil 99) o anticuerpos anti-β2GPI positivos (IgA, IgG o IgM) o anticoagulante lúpico positivo.
Bajo C3 o Bajo C4	C3 o C4 por debajo del límite inferior de lo normal
Bajo C3 y Bajo C4	Ambos C3 y C4 por debajo de sus límites inferiores de lo normal
Anticuerpos anti-dsDNA o anticuerpos anti-Sm	Anticuerpos anti-dsDNA en un inmunoensayo con especificidad de ≥90% demostrada para LES frente a controles relevantes de la enfermedad o anticuerpos anti-Sm.

Fuente: Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019; 71(9): 1400-1412.

Examen de sangre general: hemograma completo, VSG, PCR, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasas glutámico oxalacética (TGO), alanina aminotransferasa (ALT-TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubinas, glucosa, Lactato deshidrogenasa (LDH), creatina cinasa (CPK), proteínas, albúmina,

proteinograma, sodio, potasio, fósforo, calcio, cálculo del filtrado renal glomerular, plaquetas y tiempos de coagulación. Perfil básico de orina: hematuria, cilindruria, creatinina, si es patológico el examen de orina solicitar proteinuria de 24 horas.

PRUEBAS SEROLÓGICAS: LES es prototipo de las enfermedades autoinmunes, está caracterizada por la producción de una amplia variedad de anticuerpos, se ha observado presencia de anticuerpos en la totalidad de los pacientes con esta enfermedad.

Anticuerpos antinucleares (ANA): la característica serológica del lupus es la presencia de los ANA, que constituye una prueba de tamizaje. Para detectarlos, la prueba de oro es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) usando como antígeno las líneas de células de tumor epitelial de laringe (Línea Celular Hep-2) (94), con una sensibilidad del 95%, aunque la especificidad es baja 49%, por lo que se recomienda evaluar los ANA en el contexto clínico. El método de ELISA es menos preciso que la IFI. Por otro lado, ANA con IFI negativa no descarta LES; en esos casos se debe solicitar otros anticuerpos como anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm y anti-nRNP

Anticuerpos anti-ADN: están presentes entre el 50% al 60% de pacientes con LES, su ausencia no excluye diagnóstico de la enfermedad. Su positividad puede preceder al inicio clínico del lupus. Tiene significancia clínica con títulos moderados a altos. Los títulos altos se asocian con nefritis o compromiso del SNC y se correlaciona con la actividad en algunos casos. Se detecta el anti-ADN nativo por IFI sobre *Crithidia luciliae* o la técnica del radioinmunoensayo (94).

Anticuerpos contra antígeno nucleares extractables (ENA): los principales anticuerpos anti-ENA son: anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y anti-nRNP. Los anticuerpos anti-Sm tienen una gran especificidad para LES, pero una baja sensibilidad <30%. El anti-nRNP no es específico del lupus; sin embargo, en altos títulos están presentes en la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC). Los anti-Ro y anti-La, se pueden encontrar en pacientes con LES, pero tienen una baja sensibilidad y especificidad; pueden estar asociados a Síndrome de Sjögren primario en un 40%

y 26% respectivamente (95). Los anticuerpos anti-Ro, están asociados en un 90% de LES neonatal y lupus cutáneo subagudo.

Anticuerpos Antifosfolipídicos (AAF): dirigidos contra proteínas que tienen alta afinidad por los fosfolípidos de carga negativa, presentes en las membranas celulares como: Anticuerpos Anticardiolipina AAC de isotipos IgG e IgM, anticoagulante lúpico y Anti-β2 Glicoproteína αβ2-GPI de isotipos IgG e IgM, algunos son patognomónicos que se han asociado con pérdidas fetales, trombosis arterial o venosa, endocarditis de Libman-Sacks, livedo reticularis y mielitis transversa.

Complemento: LES se caracteriza por la presencia de miles de complejos inmunes que deben ser depurados con la participación del complemento, el que durante la actividad de la enfermedad es consumido (hipocomplementemia) en el 70% de los pacientes, siendo de gran valor diagnóstico porque indica exacerbación del lupus. Además, debe recordarse que las deficiencias del complemento hereditario predisponen al LES (C1q, C2, C4), la ausencia de un componente del complemento no siempre refleja consumo, por eso se debe medir más de un componente del complemento C3, C4, C50, antes de señalar que hay hipocomplementemia por actividad de la enfermedad (Ver tabla 3-10)(96).

Otros anticuerpos: el anticuerpo p-Ribosomal se encuentra aproximadamente en el 15% de pacientes con LES, se asocia a compromiso neuro-psiquiátrico y renal. Con la técnica de la IFI se observa un patrón citoplasmático. Los Anticuerpos anti-histona están presentes en el 90% de pacientes con LES inducido por drogas y se acompaña de anti-ADN desnaturalizado. Los Anticuerpos anti-C1q se observa en pacientes con NL (97). El Test de Coomb antiglobulina directa es positivo en 10% de pacientes con esta enfermedad. Finalmente, el FR anti-IgG puede ser encontrado en el 15% a 20% de personas con LES, sin que exista afección articular.

Tabla 3-10: Auto-anticuerpos y significancia clínica en el LES

Auto-anticuerpo	Prevalencia en LES (%)	Asociación clínica
Anti-ADN	60	95% de especificidad para LES; fluctúa con la actividad de la enfermedad, asociada con glomerulonefritis.
Anti-Sm	20-30	99% de especificidad para LES; asociada con anticuerpos anti-U1RNP.
Anti-U1RNP	30	Anticuerpo asociado con enfermedad mixta del tejido conectivo y en menor frecuencia de glomerulonefritis.
Anti-Ro/SSA	30	Asociado con síndrome de Sjögren, fotosensibilidad, SCLE, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito.
Anti-La/SSB	20	Asociado al síndrome de Sjögren, SCLE, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito, anti-Ro/SSA.
Anti-histona	70	Asociado con lupus inducido por drogas.
Anti-fosfolipídico	30	Asociada a la trombosis arterial y venosa. Morbilidad en el embarazo.

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein´s. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1363.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las enfermedades que pueden ser consideradas en el diagnóstico diferencial corresponden a: enfermedad del tejido conectivo no diferenciada, AR, síndrome de Sjögren primario, SAF, FM con ANA positivo, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus inducido por drogas y enfermedad tiroide autoinmune. Pacientes con fiebre o linfadenopatía/esplenomegalia deben ser diferenciadas de una enfermedad infecciosa o linfoma. Los ganglios de los pacientes con LES son pequeños y es muy raro que midan >2cm, la esplenomegalia es moderada. Un paciente con linfadenopatía prominente y esplenomegalia masiva debe sospecharse en un Linfoma No-Hodgkin.

Hay que tener en cuenta ante la presencia de manifestaciones neurológicas, eventos cerebrovasculares, infecciones y enfermedad neurológica autoinmune, esclerosis múltiple o enfermedad de Guillain-Barré. En pacientes con síndrome pulmonar-renal tener en cuenta el síndrome Goodpasture o vasculitis asociada a los Anticuerpos Anti-citoplasma del Neutrófilo (ANCA). Hay que recordar en el diagnóstico diferencial las glomerulonefritis post-infecciones producidas por el estreptococo, estafilococo, endocarditis bacteriana subaguda o hepatitis C. Existe un porcentaje de 10% a 20% de pacientes con enfermedad del tejido conectivo no diferenciada que evolucionarán a LES en los primeros cinco años (42).

LUPUS Y EMBARAZO

El LES afecta especialmente a mujeres en edad fértil. En la actualidad, la mejoría en la supervivencia y calidad de vida ha conducido al incremento de los embarazos, por lo que se considera que la fertilidad en la mujer con lupus es normal. En el pasado la recomendación fue evitar el embarazo por las complicaciones maternas o fetales. Sin embargo, una planificación cuidadosa, así como el seguimiento y tratamiento por un equipo multidisciplinario han logrado resultados maternos y fetales exitosos, aunque las complicaciones todavía están presentes, principalmente cuando existe actividad lúpica, AAF, los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB e hipertensión arterial materna antes del embarazo (98).

Previo al embarazo debe existir una evaluación que permita tener en cuenta que la infertilidad puede ser por la enfermedad o por la ciclofosfamida, es necesario para optimizar el bienestar materno-infantil, identificar los factores de riesgo como hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar, compromiso renal o cardíaco y SAF. Las recomendaciones básicas para planificar el embarazo en una paciente lúpica son las siguientes:

- Enfermedad inactiva 6 meses antes de la concepción.
- Información adecuada a la paciente y su pareja para una decisión responsable.
- Equipo de evaluación conformado por: reumatólogo, gineco-obstetra y nefrólogo.
- No presentar compromiso neurológico.
- Determinar los ANA, anti-ADN, C3 y C4, antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y β 2 glicoproteína I).
- Función del riñón normal o alteración leve: creatinina <1.5mg, depuración creatinina >50 ml/min y proteinuria <1g en 24h.

No es aconsejable el embarazo cuando existe actividad lúpica, trombosis arterial, enfermedad pulmonar restrictiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (creatinina >2.8 mg/dl) y evento cerebrovascular. El riesgo de mortalidad materna es del 30% cuando existe hipertensión pulmonar (99).

Medicación: los medicamentos seguros durante el embarazo son: GCs, HCQ, ciclosporina y AZA, para evitar las exacerbaciones de la enfermedad. El MTX, micofenolato de mofetilo o la ciclofosfamida son teratogénicos y se deben suspender 3 meses antes del embarazo, reemplazándolos con AZA. El AINE a utilizar es el diclofenaco sódico hasta la semana 32 por el riesgo de cierre prematuro de los ductos. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) deben evitarse por falta de datos de seguridad durante el embarazo. Los IECA deben suspenderse, ya que puede provocar malformaciones congénitas, se recomienda sustituirlo con nifedipino, labetalol o alfametildopa.

Reactivación durante el embarazo: se ha reportado en varios estudios hasta de un 50%, dependiendo del nivel de actividad antes de la concepción y el tratamiento previo con HCQ; últimamente se ha señalado menos frecuencia de la reactivación con brotes leves (100). Es importante no confundir con manifestaciones propias del embarazo como edema de manos, artralgias, Síndrome del Túnel Carpiano (STC) y elevación de la VSG. Si existen manifestaciones cutáneas, artralgias o serositis se recomienda dosis bajas de prednisona e HCQ; en compromiso renal y neuropsiquiátrico dosis altas de prednisolona y AZA. Hay estudios que señalan que el brote renal puede ser del 25% (101). Se recomienda terapia antiagregante con dosis bajas de aspirina para prevenir preclamsia.

LUPUS EN HOMBRES

Pueden existir diferencias en el espectro clínico del LES que afecta a hombres al comparar con mujeres. En los hombres existe una alta frecuencia de anemia hemolítica, compromiso renal, convulsiones, positividad al anticoagulante lúpico, bajos niveles del complemento y mayor morbilidad. Sin embargo, no existen

diferencias en las tasas de supervivencia ni en las causas de muerte con respecto a las mujeres (90).

En el estudio de la cohorte GLADEL se observó que el inicio del lupus en varones ocurre entre los 31-40 años, en las mujeres el inicio es más temprano entre los 21-30 años, sin que existan diferencias en relación al nivel socioeconómico, etnia, educación ni cobertura médica. Los hombres presentaron más frecuentemente fiebre, pérdida de peso y manifestaciones neurológicas. El compromiso renal fue más prevalente en hombres en 58.5% versus 44.6% en mujeres, al igual que algunas alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia o inmunológicas como anti-cardiolipinas IgG y C3 bajo (102).

LUPUS NEONATAL

El término lupus neonatal proviene de la observación temprana de lesiones de piel en recién nacido, muy similares a las lesiones del LECS. Se presenta por el paso desde la madre a través de la placenta de los anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB al feto. Puede ocurrir en madres con LES o con Síndrome de Sjögren. Compromete múltiples órganos y sistemas que incluyen la piel, corazón, hígado y sistema hematopoyético; la complicación más severa es el bloqueo cardíaco congénito, que tiene una mortalidad del 20% y ocurre en el 2% de pacientes con anticuerpos anti-Ro y anti-La.

Estudios in vitro han demostrado que durante el desarrollo del feto los cardiocitos sufren apoptosis que resulta de la expresión de Ro/SSA y La/SSB en la superficie de las células. La unión de los anticuerpos con los cardiocitos produce inflamación y luego fibrosis del nodo atrioventricular y otras estructuras del corazón. El daño del corazón fetal ocurre entre las 16 y 24 semanas de gestación, por lo que se recomienda a madres anti-Ro y anti-La, la monitorización del feto desde la semana 16 del embarazo. La progresión del bloqueo cardíaco grado I o II puede evitarse con los GCs fluorinados como la dexametasona; sin embargo, su uso es cuestionado por el riesgo de retardo en el crecimiento del feto, oligohidramnios y supresión adrenal (103).

El rash cutáneo común se manifiesta en el lupus neonatal con lesiones anulares del LECS que se observa en cuero cabelludo, cara, tronco y extremidades, con la predilección por el área periorbital, apareciendo luego de la exposición a los rayos ultravioleta. Ocurre entre la 4 a 6 semana de vida y desaparecen espontáneamente en 6 meses, tiempo en el que están presentes los anticuerpos maternos Ro/SSA y La/SSB en la circulación del recién nacido (104).

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAF)

En los pacientes con LES un 30% a 40% tienen los AAF y una proporción importante desarrollan SAF, para su diagnóstico se requiere un evento clínico (trombosis o morbilidad del embarazo) y la presencia de los AAF o anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I IgG e IGM o la prueba del anticoagulante lúpico. El SAF puede ocurrir como un diagnóstico aislado o estar asociado a LES u otra enfermedad sistémica autoinmune.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA EL SAF

Trombosis vascular: uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venoso o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe confirmarse con estudio de imagen, doppler o histológico, con excepción de trombosis venosa superficial. Para confirmar la alteración histológica debe estar presente la trombosis sin evidencia de inflamación de la pared vascular.

Morbilidad obstétrica:

- Una o más muertes idiopáticas de un feto morfológicamente normal a partir de las 10 semanas de gestación. La morfología normal confirmada por ecografía o examen directo del feto.
- Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal a partir de las 34 semanas de gestación, debido a preeclampsia o eclampsia grave, o una insuficiencia placentaria severa.
- Tres o más abortos idiopáticos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación, una vez excluidas otras causas como anomalías en la anatomía materna, alteraciones hormonales o cromosómicas paternas o maternas.

Criterios de laboratorio:

- Anticoagulante lúpico presente en plasma, en dos o más ocasiones, separados al menos por 12 semanas, determinadas de acuerdo a las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- Anticuerpos anticardiolipinas de isotipo IgG o IgM en sangre, presente a título moderado o alto (p.ej. >40 GPL o MPL o superior al percentil 99) en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas determinados mediante técnica de ELISA para ACC dependiente de β 2GPI.
- Anticuerpos anti β 2GPI de isotipo IgG o IgM en sangre, presentes a título moderado o alto (p.ej., título superior al percentil 99) en dos ocasiones, separadas al menos por 12 semanas, determinados mediante técnica de ELISA.

La clasificación definitiva se establece con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio (105). Debe evitarse la clasificación como SAF si entre el episodio clínico y la deter-

minación positiva de los AAF han transcurrido menos de 12 semanas o más de cinco años. También sospechar de SAF con otros criterios clínicos como livedo reticularis, trombocitopenia (usualmente 50.000-100.000 plaquetas/mm³), anemia hemolítica autoinmune, lesiones valvulares cardíacas (vegetaciones o engrosamiento), síndromes parecidos a la esclerosis múltiple, corea u otras mielopatías.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES tiene varios objetivos: 1) inducir una rápida respuesta dirigida a controlar la actividad de la enfermedad con disminución del daño orgánico; 2) mantener la terapia orientada a sostener la respuesta y prevenir la exacerbación; 3) prevenir y tratar las comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis) y el daño inducido por drogas.

MEDIDAS GENERALES

Educación: es fundamental una adecuada relación médico-paciente y su entorno; para informar de manera detallada y clara al paciente y sus familiares sobre el tipo de enfermedad que padece, las posibles causas y el pronóstico, a fin de evitar interpretaciones equivocadas.

Protección solar: se recomienda a los pacientes que eviten la exposición a los rayos solares, especialmente a los de tipo A (UVA) y a los rayos ultravioletas solares o artificiales (UVB), tanto directamente o indirectamente (agua de la piscina o del mar, arena, nieve, aparatos de rayos UVA, tubos fluorescentes, etc.). El paciente debe utilizar prendas de vestir apropiadas y aplicarse protector solar con factor de protección 50 por lo menos 1 hora antes de la exposición y después del baño.

Actividades cotidianas: durante la actividad de la enfermedad, el paciente debe evitar realizar trabajo que genere cansancio físico o mental, reposar y dormir suficientes horas. La reanudación de las actividades, serán de manera progresiva. Hay que indicar situaciones que pueden exacerbar la enfermedad como aborto, infecciones o intervenciones quirúrgicas (106).

Hábitos y alimentación: el paciente debe evitar el hábito tabáquico y mantener una alimentación equilibrada. La presión arterial no debe superar los 130/80 y el LDL plasmático de 100mg/dl. Para conseguir estos valores se recomiendan los IECA, ARA II y las estatinas. Si el paciente tiene un elevado riesgo vascular debe tomar ácido acetilsalicílico (ASA 100 mg/día), en caso de hiperuricemia prescribir alopurinol o febuxostat y alimentos con baja cantidad de purinas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: hay medicamentos que son la base del tratamiento de los pacientes con LES:

Glucocorticoides: constituyen la piedra angular del tratamiento como terapia de inducción y manejo de las exacerbaciones de la enfermedad y tienen una dramática mejoría en la severidad y pronóstico del lupus. Se utilizan por vía oral o parenteral. Los esquemas de GCs varían de bajas dosis (0.1-0.2mg de prednisona/kg/día) a moderada (0.2-0.5mg/kg/día) o alta (0.5-1mg/kg/día) dependiendo del órgano afectado. El tratamiento de pulsos de metilprednisolona de 500 a 1.000mg al día por 1-3 días, propuesto desde 1970, es efectivo en paciente crítico con afectación renal, del SNC, trombocitopenia, artritis severa y pleuropericarditis (107), aunque en la dosis todavía no existe acuerdo para lograr un rápido control de la enfermedad; sin embargo, hay que recordar que su uso prolongado y especialmente a dosis altas en LES pueden provocar efectos indeseables.

Antipalúdicos: han demostrado en varias evidencias que se deben utilizar de manera permanente en todos los pacientes diagnosticados con LES para evitar los brotes; además, poseen efecto antitrombótico, mejoran el perfil metabólico y reducen la mortalidad. Su utilidad ha sido plenamente confirmada en manifestaciones articulares y cutáneo-mucosa. De los antipalúdicos que se recomiendan está la HCO a dosis de 400 mg por día por una semana y luego 200 mg por día, si existe intolerancia a la HCO se puede optar por la cloroquina en 250 mg diarios (45).

Metotrexato: es un fármaco utilizado como ahorrador de los GCs en LES de leve a moderado, en particular para las manifestaciones articulares y cutáneas de la enfermedad. Se administra en dosis de 15 a 25mg por semana vía oral o parenteral, debiendo acompañarse de ácido fólico de 1 a 2mg al día, para minimizar la toxicidad del MTX (108).

Ciclofosfamida: es un agente alquilante que agota los linfocitos y reduce la producción de auto-anticuerpos en el lupus. El 20% del medicamento se elimina por los riñones y la modificación de las dosis son necesarias en pacientes con insuficiencia renal. El estudio del NIH demostró que la ciclofosfamida es efectiva en la NL, con seis pulsos mensuales de 750-1.000 g/m² seguido de pulsos trimestrales durante al menos 1 año después de la remisión, acompañado de pulsos de metilprednisolona y GCs (109).

El otro esquema propuesto por el Euro-Lupus, recomienda seis pulsos de ciclofosfamida de 500 mg cada 15 días, en combinación con tres dosis diarias de 750 mg de metilprednisolona vía venosa, y luego continuar con AZA de mantenimiento (110), demostró una eficacia comparable al tratamiento con dosis al-

tas del NIH. La ciclofosfamida se usa en trombocitopenia grave (<20.000 plaquetas), enfermedad neurológica, vasculitis abdominal, hemorragia alveolar, neumonitis aguda y enfermedad cutánea extensa.

Micofenolato de mofetilo: es un inhibidor del monofosfato deshidrogenasa de inosina, indispensable para la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina. Tiene efecto citostático selectivo sobre linfocitos, inhibe la proliferación de linfocitos T y B. La dosis vía oral es de 1 a 3 g/día. Varios estudios han demostrado eficacia similar a la ciclofosfamida, tanto en la inducción y en el mantenimiento de la NL (111, 112). Los efectos adversos son moderados y raramente conllevan a la suspensión del fármaco, que incluyen las manifestaciones gastrointestinales como diarrea, náusea, vómito, hepatitis y anemia. El micofenolato es teratogénico y no debe administrarse durante el embarazo.

Azatioprina: fármaco que inhibe la conversión de bases de purina como la inosina en ribonucleótidos de adenina y guanina. En la práctica clínica es utilizado como ahorrador de GCs en LES. La AZA (2 a 2.5 mg/kg/día) es seguro a largo plazo sin aumento significativo en el riesgo de infección, aunque se asocia con un riesgo mayor de malignidad. Se administra en NL leve que no puede tolerar ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo, trombocitopenia moderada y serositis. Es recomendado como régimen de mantenimiento de la NL luego de la inducción con ciclofosfamida (113). Como eventos adversos molestias gastrointestinales, elevación de enzimas hepáticas, toxicidad de la médula que es reversible, leucopenia 4.5%, trombocitopenia 2%, debe evitarse el uso concomitante de alopurinol que bloquea la xantina oxidasa incrementando la toxicidad.

Rituximab: anticuerpo monoclonal de ratón/humano quimérico que se dirige a la proteína anti-CD20, actúa en células B en desarrollo, excepto en las células madre hematopoyética y célula plasmática. Produce destrucción de linfocitos B a través de diversos mecanismos: lisis mediada por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis. La dosis recomendada es de 1.000 mg en los días 0 y 14 seguido de micofenolato de mofetilo. Ha demostrado efectividad en la NL refractaria/recidivante, así como en casos severos del LES con compromiso del SNC y hematológico. El rituximab es bien tolerado, con reacciones leves como escalofríos o reacciones anafilácticas durante la infusión que se evitan con antihistamínicos y GCs; se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante o desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (114).

Belimumab: anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al factor activador de células B (BlyS siglas en inglés), citoquina

que estimula la supervivencia, desarrollo y diferenciación de las células plasmáticas. Los niveles de BlyS están incrementados en pacientes con LES. Algunos estudios han demostrado efectividad en pacientes con lupus, disminución de la actividad serológica y reducción de la dosis de GCs (115). Se recomienda en pacientes con LES activo persistente, hipocomplementemia y anticuerpos anti-ADN. Faltan datos para indicación en NL severa y compromiso SNC. Efectos adversos se reportan en el sitio de administración y trastornos psiquiátricos, especialmente la depresión e insomnio.

Tacrolimus: inhibidor de la calcineurina 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina A. Se reporta efectividad del tacrolimus en pacientes con lupus musculoesquelético y compromiso de piel en dosis de 1 a 3 mg/día durante 1 año; además, se ha descrito combinación con micofenolato de mofetilo para tratamiento de la NL grave o resistente. Como efectos adversos se conocen: nefrotoxicidad reversible, cardiomiopatía, ansiedad, convulsiones, delirio, diabetes e hiperlipidemia (116).

Inmunoglobulina intravenosa y recambio de plasma: son opciones que pueden ser requeridas principalmente en casos de enfermedades autoinmunes refractarias y en algunos pacientes con LES muy severo. El recambio de plasma es una técnica de depuración de la sangre extracorpórea mediante la cual se eliminan las sustancias del plasma, extrayéndose de éste un volumen variable que es sustituido por elementos de reposición (117). Pacientes con hemorragia pulmonar y SAF catastrófico se podrían beneficiar del recambio antiplasmático (118). En la bibliografía se plantea como una terapia coadyuvante que debe ir acompañada de dosis altas de GCs y ciclofosfamida.

TRATAMIENTO DE ACUERDO AL ÓRGANO AFECTADO

Cutáneas

Rash malar: el rash malar leve y fotosensible, usualmente responden a profilaxis de la exposición al sol, la aplicación del protector solar debe realizarse 20 minutos antes de la exposición con factor de protección mayor de 50. Los GCs tópicos, tacrolimus tópico y antimaláricos son los tratamientos de primera línea. El uso de GCs tópico reduce el enrojecimiento y descamación (119).

Lupus discoide: se recomiendan los GCs fluorados al 0.05% que son más efectivos que la hidrocortisona de baja potencia al 1% con una tasa de respuesta del 27% vs 10% respectivamente (120). Debe ser administrado con períodos de descanso (dos semanas si y una semana no), para evitar la atrofia de la piel y telangiectasias. Si no mejora, se sugieren GCs orales de 0.25 a

0.50mg/kg/día o deflazacort hasta 30mg por 15 días, disminuyendo las dosis progresivamente y puede combinarse con HCO o cloroquina. En casos severos de lupus crónico hay mejores resultados con HCO + quinacrina (121).

Lupus Cutáneo subagudo: utilizar antipalúdicos con los GCs tópicos, si no hay mejoría pasar los GCs a la vía oral con dosis de 0.25 a 0.50mg e incrementar la HCO a 400mg/día. Otra opción puede ser la talidomida de 50 a 100mg/día, si no existe respuesta cambiar a inmunosupresores AZA 100mg/día o MMF entre 500 y 1250mg/día. Debe abandonarse el hábito de fumar. En casos de lupus tumidus y vasculitis urticarial se ha reportado buena respuesta al tocilizumab (anti-IL-6) (122, 123).

Artritis: se prescriben antipalúdicos y AINE en ausencia de contraindicaciones, si no mejora en dos a tres semanas, asociar GCs a 10mg/día. En caso de persistir la artritis por más de seis semanas, descartar primero una artritis infecciosa e iniciar dosis de MTX 15mg/semanal vía subcutánea, de acuerdo a la respuesta incrementar hasta 25mg por semana (124). Si existe respuesta inadecuada a los DMARD es una opción el belimumab.

Miositis: se recomienda prednisona de 0.5mg a 1mg/kg/día y luego reducir de forma progresiva a 7.5mg/día, si la respuesta es parcial asociar un inmunosupresor AZA de 2mg/kg/día. Es necesario recordar que la miopatía del LES produce dolor a la palpación en los músculos y elevación de las enzimas, en tanto que en la miopatía por GCs y antipalúdicos no es habitual estas alteraciones y mejoran con la reducción de las dosis.

Osteoporosis: es negligente pensar que las pacientes jóvenes con LES están protegidas por sus hormonas y que el consumo de GCs no disminuye la masa ósea. Los pacientes con lupus tienen incremento del riesgo de OP comparado con la población general por la duración de la enfermedad. Hay disminución de la masa ósea también por el uso de los antimaláricos, cigarrillo, falla ovárica y reducción de ejercicios. Esta comorbilidad no puede ser descuidada y debe ser tratada con vitamina D3, suplementos de calcio, ejercicios y dejar de fumar. Para evitar casos de NOA es recomendable en pacientes con LES utilizar dosis altas de GCs en cortos períodos y luego disminuir a dosis de mantenimiento (42).

Manifestaciones neuro-psiquiátricas

Representan un desafío clínico porque con frecuencia los síndromes psiquiátricos son ambiguos, por lo que primero hay que descartar una causa secundaria de afectación del SNC por

infección (viral, bacterias oportunistas, tuberculosis), fármacos, hipertensión endocraneana o SAF.

La cefalea cuando no está relacionada a la actividad del LES responde bien a los analgésicos convencionales. Al ser parte de la exacerbación de la enfermedad el tratamiento será el que corresponda al brote (125). El trastorno psicológico o depresivo moderado requiere tratamiento psiquiátrico específico sin GCs, deben recordarse los casos de psicosis por corticoides, situación que obliga a disminuir la dosis de los mismos o cambiar a deflazacort. En tanto que la psicosis moderada puede responder a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día asociado a un anti-psicótico.

En la mononeuritis y poliradiculopatía desmielinizante crónica se recomienda el uso de prednisona con dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día. Para los casos de Vasculitis del SNC, son recomendables los GCs en más de 1mg/kg/día y pulsos de 500mg de ciclofosfamida por vía venosa. En las crisis convulsivas del LES debe administrarse prednisona de 0.5 a 1mg/kg/día (126). El evento cerebral isquémico a determinar si es trombótico o embólico, responde bien a los corticoides y tratamiento con anticoagulación y antiagregación plaquetaria; además, si se confirma la presencia de SAF, es imperativa la anticoagulación (127).

Los casos severos que afectan al SNC con convulsiones, trastornos en la conciencia con psicosis y catadonia, mielitis transversa o neuromielitis óptica y neuropatía periférica, se recomiendan pulsos de metilprednisolona diarios de 0.5 a 1g durante 5 días y completar con prednisona 1mg/kg/día, hasta cumplir tres semanas, junto a pulsos de ciclofosfamida. En aquellos casos refractarios debe considerarse el recambio plasmático o rituximab a dosis semanales de 375mg/m² durante cuatro semanas y asociarse medicación antimicrobial y antipsicótica específica.

Morbilidad cardiovascular

Los biomarcadores HDL o PCR elevadas en pacientes con lupus se asocian al engrosamiento de la íntima de la carótida. Hay que controlar estrictamente la dislipidemia y sus factores de riesgo (objetivo C-LDL <100mg/dl y triglicéridos <150mg/dl) (128, 129). Es recomendable que la hipertensión arterial esté <130/80mmHg con IECA o bloqueadores del receptor de la angiotensina. En pacientes con miocarditis lúpica severa administrar pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. Al detectar en la valvulopatía lúpica una endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis de Libman-Sacks es imperativo la anticoagulación para evitar trastornos embolígenos.

Alteración pulmonar

Se debe descartar una infección respiratoria concomitante, en caso de existir duda de infección dar tratamiento de antibióticos empíricos de amplio espectro.

Pleuritis y pericarditis (Serositis): iniciar con AINE, si no existe mejoría a las 48 horas debe optarse por prednisona 0.5-1mg/kg/día dependiendo de la gravedad, en caso de no responder con los GCs agregar un inmunosupresor (MTX, AZA o micofenolato de mofetilo). Se recomienda la colchicina (1mg/8-12 horas) en pacientes con cuadro recidivante. Cuando hay taponamiento pericárdico y compromiso hemodinámico, debe realizarse pericardiocentesis (127).

La neumonitis lúpica se trata con prednisona a dosis de 1 mg/kg y ciclofosfamida vía venosa en pulsos, en casos graves agregar bolos de metilprednisolona y rituximab, pudiendo ser una opción el recambio plasmático (130). En hemorragia pulmonar por el alto riesgo de mortalidad, iniciar con pulsos de metilprednisolona y continuar con prednisona a dosis de 2 mg/kg más la ciclofosfamida, en casos refractarios al tratamiento anterior se debe optar por el rituximab y/o recambio plasmático. Los casos de tromboembolismo pulmonar deben tratarse con anticoagulantes en dosis adecuadas que permitan un Índice Internacional Normalizado (INR) de entre 2-3, la duración del tratamiento es indefinido.

Manifestaciones hematológicas

Las citopenias son comunes, usualmente moderadas en LES y responden al tratamiento convencional. Se requiere una exhaustiva valoración clínica y de laboratorio para excluir fármacos u otras causas secundarias.

Anemia: el tratamiento depende de la causa. Debe evaluarse el beneficio de administrar hierro oral o parenteral, transfusiones o eritropoyetina. Para la anemia hemolítica autoinmune, administrar prednisona de 0.5-1 mg/kg/día, si no responde iniciar pulsos de metilprednisolona (500 - 1.000 mg por 3 días) y AZA de 100 mg/día o micofenolato de mofetilo; en casos refractarios optar por recambio plasmático con inmunoglobulinas y rituximab (131).

Trombocitopenia: por actividad lúpica con cifras entre 30.000-50.000 plaquetas/mm³, responde a dosis de GCs de 0.5-1 mg/kg/día. Por debajo de 30.000 plaquetas se recomienda prednisona 1 mg/kg/día, si no hay respuesta inmunoglobulinas intravenosas y rituximab. Si el paciente requiere dosis de GCs

superiores a 7.5 mg, debe administrarse AZA o micofenolato de mofetilo. En neutropenia con <500 neutrófilos, administrar prednisona 1 mg/kg/día, agregar inmunoglobulinas intravenosas si no hay respuesta. Se recomienda también el factor estimulante de colonias granulocíticas.

Síndrome Antifosfolípido asociado a LES: iniciar anticoagulación con heparina (sódica endovenosa con perfusión continua o en bolos) o heparina de bajo peso molecular, debiendo mantenerla hasta que el INR se sitúe entre 2 y 3, luego continuar indefinidamente con anticoagulación oral (por ejemplo, warfarina). Con relación a la tromboprofilaxis secundaria, en trombosis venosa mantener el INR 2 a 3 por tiempo indefinido, con trombosis arterial anticoagulación con INR de 2.5-3.5 (132, 133).

Manifestaciones renales

Se debe iniciar el tratamiento lo más temprano posible, puesto que el retraso genera un mal pronóstico con falla renal e impacto en la sobrevida y calidad de vida del paciente. El daño renal es un predictor de mortalidad en LES asociado a exacerbaciones recurrentes con pobres resultados a largo plazo (134). En la mayoría de casos una biopsia renal es esencial para guiar la terapia. Las lesiones glomerulares han sido clasificadas por la ISN.

Lo primero en el tratamiento es la inducción para conseguir la remisión precoz que dura entre 3 a 6 meses y luego continuar con el tratamiento de mantenimiento para evitar brotes con mínimos efectos adversos. El uso de inmunosupresores dependerá de la alteración histológica y de la gravedad, ya que no todos los pacientes con NL requieren un tratamiento agresivo; los Tipos I y II podrían ser tratados con protección renal óptima (IECA e HCQ) sin requerir inmunosupresor, en contraste con pacientes con enfermedad proliferativa clase III y V. La lesión tipo II se inicia con 0.5mg/kg/día por 2 semanas más AZA, se reduce la dosis de mantenimiento si tiene una respuesta completa; si hay una respuesta parcial o se exacerba el cuadro, pasar a tratamiento tipo III y IV.

Lesión tipo III y IV: de acuerdo al Protocolo NIH (109) administrar bolo de metilprednisolona 750-1.000mg/día durante 3 días, seguido de 0.5 a 1mg/kg/día por 4 semanas, más pulsos de ciclofosfamida 750 a 1g/m² de superficie corporal mensuales por 6 meses; o el Protocolo Eurolyupus 500mg de ciclofosfamida cada 15 días por 3 meses o micofenolato de mofetilo de 2 a 3g/día (110). En el tratamiento de mantenimiento si hay respuesta reducir los esteroides en forma progresiva a menos 10 mg en los primeros 3-6 meses; y a partir del sexto mes, sustituir con micofenolato de mofetilo 2 g/día o por AZA 2mg/kg/día.

En el tratamiento de mantenimiento, cuando hay buena respuesta clínica, caracterizada por: descenso de la proteinuria <0.5 g, mejoría de la función renal, negativización de los anti-ADN y normalización del complemento; se pueden reducir gradualmente los GCs de 7,5mg a 5mg/día e iniciar tratamiento inmunosupresor con AZA 2mg/kg/día. En NL severa aplicar ciclofosfamida por vía intravenosa cada 4 meses por 1 año. Con una respuesta parcial, sustituir al micofenolato de mofetilo por ciclofosfamida o viceversa. Si persiste la actividad, optar por el tacrolimus o rituximab (67).

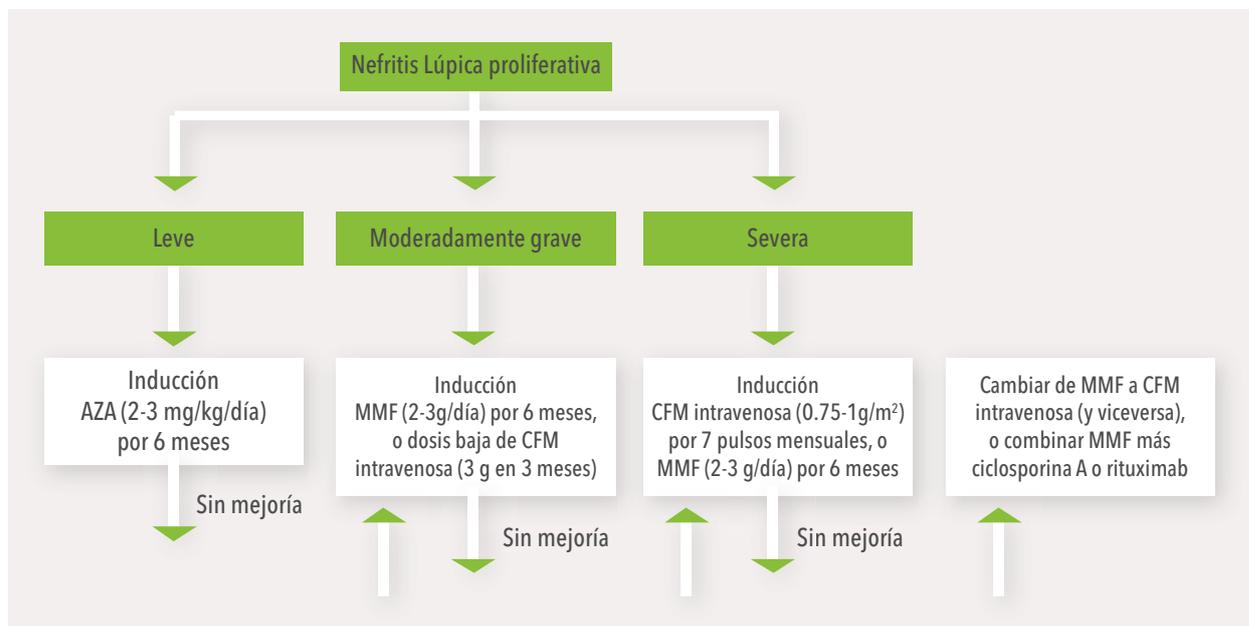
Lesión tipo V: en la inducción considerar GCs oral de 0.5 mg/kg/día, en casos severos bolo de metilprednisolona 250-750 mg/día durante 3 días, seguido de prednisona 0.5 mg/día por 4 semanas más micofenolato de mofetilo 2 g/día o ciclofosfamida igual al tipo IV. En casos moderados AZA 2 mg/kg/día o tacrolimus 0.05 mg/kg/día. En la lesión tipo VI tratar las manifestaciones extra-renales con control estricto de la función renal. Al haber mejoría entre los 3 a 6 meses, reducir la prednisona a 10 mg/día y continuar con el mismo inmunosupresor por 3 años. Lo contrario, si no mejora o hay reactivación administrar tacrolimus o rituximab.

Si ocurre deterioro progresivo de la función renal hay que valorar el inicio de la diálisis y trasplante renal. Aproximadamente

del 10% al 20% de pacientes con LES desarrollarán enfermedad renal terminal (135). Los pacientes en diálisis podrían continuar con terapia inmunosupresora como la ciclofosfamida o metilprednisolona administrado 10 horas antes de la diálisis; los pacientes con LES en diálisis tienen una tasa de supervivencia del 80% al 90% por 5 años. Independientemente del tipo de diálisis, la mayoría de pacientes experimentan una disminución en la actividad del lupus. El trasplante renal es una alternativa viable para pacientes con enfermedad renal terminal (67).

En el tratamiento de la NL se evitará el deterioro de la función renal, debiendo controlarse los factores de riesgo como tensión arterial por debajo de 130/80 mmHg y proteinuria menor a 0.5 g/dl con IECA o ARA II; se pueden asociar diuréticos de AZA o antagonistas del calcio. En las dislipidemias, el objetivo es un LDL por debajo de 100 mg/dl, prescribiendo estatinas a dosis adecuadas, supresión del tabaco y control de la diabetes mellitus. En pacientes con antecedentes de trombosis renal o AAF, se recomienda el uso de ASA (100 mg/día). Debe continuarse con HCO, hay evidencia de que contribuye a controlar mejor la enfermedad y evitar los rebotes (Ver Figura 3-3).

Figura 3-3: Recomendaciones tratamiento LES para Nefritis Lúpica Proliferativa



Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1378.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- LES es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, afecta entre los 16 a 55 años, es 12 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

- La patogénesis del lupus es compleja e incluye factores genéticos, hormonales y medio ambiente; la edad, género, etnia y los rasgos inmunológicos influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

- No hay criterios de diagnóstico o rasgos patognomónicos de la enfermedad. El diagnóstico se hace a partir del cuadro clínico y analítico, existen instrumentos validados para evaluar la actividad de la enfermedad como el SLICC/ACR.

- Hay significativa mejoría de la supervivencia de los pacientes con LES; sin embargo, persiste una alta mortalidad relacionada con factores como: actividad sostenida de la enfermedad, estatus económico bajo, infecciones, enfermedad cardiovascular y malignidad.

- Los GCs son fármacos para tratar LES; sin embargo, su uso en dosis altas por mucho tiempo causa daño, por lo que debe limitarse al menor tiempo posible; la metilprednisolona en el tratamiento del lupus agudo contribuye a reducir el pico de dosis de GCs.

- Los antimaláricos deben utilizarse en todos los pacientes con LES, incluso en ausencia de manifestaciones de actividad clínica. Evita la exacerbación de la enfermedad, controla los lípidos y glucosa, tiene propiedades antitrombóticas, limita el riesgo cardiovascular y puede continuarse durante embarazo.

- En la NL la inducción puede ser con ciclofosfamida con el esquema de Eurolypus a dosis bajas o en el NIH con dosis altas; el micofenolato de mofetilo es una alternativa. De mantenimiento se puede utilizar AZA o micofenolato de mofetilo; sin embargo, con estos esquemas la remisión completa es sólo del 30% luego de la inducción y la recaída del 40%.

- El rituximab es una opción en la NL refractaria, aunque existen algunos resultados contradictorios. El belimumab es el primer biológico para tratamiento del LES, se ha demostrado buena respuesta en 2 estudios, aunque falta que se posea; existe expectativa por nuevos biológicos que están en curso como el inhibidor del INF tipo I.

- El trasplante renal es una opción en los pacientes con afección renal terminal, la recurrencia de NL luego del trasplante es rara y la supervivencia es buena comparada con la población general.

- La falta de adherencia a la terapia puede contribuir al fracaso del tratamiento. Los pacientes con LES deben modificar su estilo de vida controlando dieta, peso, evitando fumar y manteniendo un tratamiento específico con estatinas y antihipertensivos. El tratamiento con GCs genera un alto riesgo de infecciones, se recomienda vacuna contra el estreptococo pneumoniae y tratamiento de la OP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doria A, Laccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic Lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119:1497-9.
2. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369(9561):587-96.
3. Peláez-Ballestas I, Sanín L, Moreno-Montoya J, Álvarez- Nemegeyi J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;86:3-8.
4. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutiérrez C et al. Prevalence of Rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American Population. A community based study using the COPCORD model. *Perú. Rev Peru Reumatol.* 2009;15:40-46 .
5. Rodríguez-Senna E, De Barros A, Silva E, Costa I, Pereira L, Ciconelli R et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31:594-597.
6. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador. A WHO-COPCORD study. *Rheumatol Int.* 2016;36:1195-2014.
7. Sánchez E, Webb RD, Rasmussen A, et al. Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3722-9.
8. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):847-58.
9. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance date from a Latin American cohort. *Lupus.* 2013;22(9):899-907.
10. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Hachuel L, et al. Anti-malarials exert a protective effect while Mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1293-8.
11. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, et al. Familiar aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1.177 lupus patients from de GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1138-47.
12. Pons-Estel GJ, Saurit V, Alarcón GS, et al. The impact of rural residency on the expression and outcome of systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2012; 21(13):1397-404.
13. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus en Minority populations: Nature vs. Nurture.* *Lupus* 1999;8(3):197-209.
14. Ugarte-Gil M, Pons-Estel G, Molineros J, et al. Disease features and outcomes in United States lupus patients of Hispanic origin and their Mestizo counterparts in Latin America: a commentary. *Rheumatology.* 2016;55(3):436-440.
15. Riveros A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus.* 2017;26(7):698-706.
16. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35:311-318.
17. Grennan DM, Parfitt A, Manolios N, et al. Family and twin studies in systemic lupus erythematosus. *Dis Markers.* 1997;13:93-98.
18. Pe'er I, Yelensky R, Altshuler D, et al. Estimation of the multiple testing burden for genomewide association studies of nearly all common variants. *Genet Epidemiol.* 2008;32:381-385
19. Price P, Witt C, Allcock R, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8 DR3) with multiple immunopathological diseases. *Rev. Immunol.* 1999;167:257-274.
20. Mevorach D. Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus the role of C1q and the complement system. *Apoptosis.* 2010;15(9):1114-1123.
21. Santer D, Hall B, George T, et al. C1q deficiency leads to the defective suppression fo IFN-alpha in response to nucleoprotein containing immune complexes. *J Immunol.* 2010;185(8):4738-4749.
22. Stetson DB, Ko JS, Reinjns MA, et al. Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell.* 2008;134(4):587-598.
23. Hedrich CM, Tsokos GC, Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends Mol Med.* 2011;17(12):714-24.
24. Deng Y, Tsao BP; Advances in Lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(5):482-492.
25. Cervino AC, Tsinoremas NF, Hoffman RW. A genome-wide study of lupus: preliminary analysis and data release. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:131-139.
26. Alarcón-Riquelme ME, Ziegler JT, Molineros J, et al. Genome-Wide Association Study in an Amerindian Ancestry Population Reveals Novel Systemic Lupus Erythematosus Risk Loci and the Role of European Admixture. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:932-943.

27. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, et al. Klinefelter syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gen-dose effects from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2511-2517.
28. Sparks J, Costenbader K. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):637-657.
29. Hardy GA, Sieg S, Rodríguez B, et al. Interferon- α is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. *PLoS One.* 2013;8(2):e56527.
30. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):849-857.
31. Williams E, Gadola S, Edwards C. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology.* 2009;48(7):716-720.
32. Tsokos G, Lo M, Costa P, Sullivan K. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-730.
33. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of Surface structures on apoptotic keratinocytes, *J Ex Med.* 1994;179(4):1317-30.
34. Dieker J, Berden JH, Bakker M, Briand J-P, Muller S, Voll R, et al. Autoantibodies against Modified Histone Peptides in SLE Patients Are Associated with Disease Activity and Lupus Nephritis. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0165373.
35. Sacre K, Criswell L, McCune J. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R155.
36. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by INF-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science.* 2001;294(5546):1540-3.
37. Dorner T, Lipsky P. Beyond pan-B-cell-directed therapy - new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(11):645-657.
38. Lech M, Anders H. The pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2103;24(9):1357-1366.
39. Pons-Estel BA, Catoggio IJ, Cardiel MH, Soriano ER, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine.* 2004;83(1):1-17.
40. Mola. M; Dias Moya.G: Síntomas generales. En: *Lupus Eritematoso Sistémico 3ed.* España. MRA. Ediciones, 2002: 93-98.
41. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzas GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br. J Dermatol.*2003;149:131-137.
42. Bijlsma J, Hachulla E. (edit). *Textbook on Rheumatic Diseases.* Third Edition. EULAR, 2018.
43. Cervera R, Khamashta M, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299-308.
44. Inés L, Silva C, Galindo M, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: systemic lupus international collaborating clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care & Research.*2015;67(8):1180-1185.
45. Okon L, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):391-404.
46. Callen JP. How frequently are drugs associated with the development or exacerbation of subacute cutaneous lupus?. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):89-90.
47. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol,* 2012;166(1):29-35.
48. Perniciaro C, Randle H, Perry H. Lupus eritematoso discoide hipertrófico parecido al carcinoma de células escamosas. *Dermatol Surg.* 1995;21:255-257.
49. Walling H, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Soy J Clin Dermatol.* 2009;10:365-381.
50. Gronhagen C, Gunnarsson I, Svenungsson E, et al. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(10):1187-1194.
51. Alarcón Segovia D, Cetina JA. Lupus hair. *Am J Med Sci.* 1974;267:241-242.
52. Fabbri P, Amato L, Chiarini C, et al. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study. *Lupus.* 2004;13:455-462.
53. López J, Moret Y, Villaroel M, et al. Manifestaciones bucales del Lupus Eritematoso. Revisión de la Literatura. *Acta Odontológica Venezolana.* 2007;45(2):1-7.

54. Khatibi M, Shakoopour AH, Moosavian J, et al. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(12):1312-1315.
55. Lawowits R, Schumacher HR. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1971;74:911-921.
56. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2013;48:157-165.
57. Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclin D1 antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:77-83.
58. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus*. 2005;14:385-390.
59. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD. Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1981;246:766-768.
60. Record J, Beukelman T, Cron R. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:20-26.
61. Gentiletti A. Compromiso músculo-esquelético en el Lupus Eritematoso Sistémico. En: *Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos Clínicos y Terapéuticos*; Battagliotti CA, Gentiletti A, Pons-Estel BA, VDB. 1992.
62. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Mazzantini M, Di Munno O, Mosca M. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*. 2016;(3):1-5.
63. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2009;48:542-545.
64. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against rheumatism and European renal association - European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82.
65. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12.
66. Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus*. 1998;7:618-621.
67. Hahn BH, McManon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;674(6):797-808.
68. Giannico G, Fogo A. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):138-145.
69. Weening JJ, D'Ágati VD, Schwartz MM, et al; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis, Renal Pathology Society Working Group of the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-530.
70. Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología. Primer Consenso Argentino sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica. *Rev Arg Reumatol*. 2011;22(4):06-37.
71. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Iseberg DA. Respiratory manifestation of systemic lupus erythematosus old and new concepts. *Bes Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-80.
72. Matthay RA, Swarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine*. 1975;54:397-409.
73. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18:777-784.
74. Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):866-72.
75. Bin J, Bernatsky S, Gordon C, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer*. 2007;56(3):303-6.
76. Crozier IG, Li E, Milne MJ, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol* 65:1145-1148, 1990.
77. Zuily S, Huttin O, Mohamed S, et al. Valvular heart disease in antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol Rep*. 2013;15(4):320.
78. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, et al. Transthoracic versus trans-esophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2008;35:224-229.
79. MacMahon M, Staggs BL, Grossman JM, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in woman with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2014;66(1):130-139.
80. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*.

2010;6:358-367.

81. Mitsikostas D, Sfikakis P, Goadsby P. Un metaanálisis para el dolor de cabeza en el lupus eritematoso sistémico: la evidencia y el mito. *Cerebro*; 2004;(5):1200-1209.

82. Oomata A, Fang H, Petri M, et al. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five year study period. *Arthritis Rheum*.2014;66(4):1000-1009.

83. Carmona-Fernandez D, Santos MJ, Canhao H, et al. Anti-Ribosomal P protein IgG autoantibodies in pacientes with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med*.2013;11-98.

84. Hocheberg MC, Boyd RE, Aheran JM, et al. Systemic lupus erythematosus a review of the clinic-laboratory features and immunopathogenic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine*. 1985;64:285-295.

85. Sultan S, Ioannu Y, Isenberg D. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):917-932.

86. Ko S, Lee T, Cheng T, et al. CT findings at lupus mesenteric vasculitis. *Acta Radiol*. 1997;18(1):115-120.

87. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(6):512-518.

88. Arévalo J, Lowder C, Muci-Mendoza R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(6):404-410.

89. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(2):116-121.

90. Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons-Estel BA, Berbotto GA, Pons-Estel GJ En: *Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y Terapéuticos*. Primera Edition. 2013. Ed. Arcangel Maggio, Industria gráfica. Buenos Aires, Argentina.

91. Rivero SJ, Días-Jounen E, Alarcon-Segovia D, Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum*. 1978;21:295-305.

92. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int*. 2000;50(4):304-312.

93. Aringer M, Costenbader K, Dalkh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400-1412.

94. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille j, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):71-81.

95. García Carrasco M, Ramos Casals M, Font Franco J, Vives Puiggrós J. Interpretación de las pruebas inmunológicas en pacientes con síndrome de Sjögren. En: Ramos Casals M, Editor. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona. Edit. Masson; 2002, p. 445-465.

96. Leffter J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1601-6.

97. Sherer Y, Gorstein A, Frizler MJ, Shoenfield Y. Autoantibody explosions in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2004;34(2):501-37.

98. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2006;20(4):685-94.

99. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of deliver and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1133-7.

100. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*.2002;41(6):643-50.

101. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*.2002;40(4):713-20.

102. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-american inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005;14(12):938-46.

103. Ardoin S, Schanberg L. The management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005;1(2):82-92.

104. Cimaz R, Spence D, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr*. 2003;142(6):678-683.

105. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

106. Zirkzee E, Steup G, Schouffoer A, et al. Health care in systemic lupus erythematosus (SLE): the patient's perspective. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1279-1287.

107. Franchin G, Diamond B. Pulse steroids: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2006;5(2):111-113.

108. Fortin P, Abrahamowics M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind,

- randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1796-1804.
- 109.** Austin H, Klippel J, Balow J, et al. Therapy of Lupus Nephritis. *N Eng Med*, 1986;314:614-619.
- 110.** Houssiau Fa, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.*2002;46(8):2121-2131.
- 111.** Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Ann Soc Nephrol*, 2009;20(5):1103-12.
- 112.** Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95.
- 113.** Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis results from de MAINTAN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.*2010;69(12):2083-2089.
- 114.** Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Systemic Lupus erythematosus: a therapeutic challenge for the XXI century. *Clin Rheumatol.* 2014;33(4):441-50.
- 115.** Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.
- 116.** Mok C, Hang K, Hung C, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: An open-labeled pilot study. *Clinical Nephrology-Epidemiology-Clinical Trials.* 2005;68(2):P813-817.
- 117.** Pagnoux C, Korach J, Guillevin L. Indications for plasma Exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. First Published. 2005;24(11):871-7.
- 118.** Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, et al. Case reports of the use of immunoadsorption or plasma Exchange in High-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. First Published. 2009;13(2):157-60.
- 119.** Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):e179-193.
- 120.** Jessop S, Whitelaw D, Delamere F. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD002954.
- 121.** Cavazzana I, Sala R, Bazzani C, et al. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine. *Lupus.* 2009;18(8):735-739.
- 122.** Makol A, Michel C, Gibson L. successful used of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2012;18(2):92-95.
- 123.** Furie R, Khamashta M, Merrill J, Werth V. Anifrolumab, an Anti-Interferon α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-386.
- 124.** Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014;23(3):225-235.
- 125.** Bertsias G, Ioannidis J, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-2082.
- 126.** González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, et al. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2008;59:320-323.
- 127.** Cervera R, Espinoza G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Cid M. *Enfermedades Autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento 5ª. Edición.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
- 128.** Schoenfeld S, Kasturi S, Costenbader K. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95.
- 129.** Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:7-12.
- 130.** Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1269-1674.
- 131.** Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
- 132.** Cervera R, Tektonidou M, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and Non-criteria APS manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-173.

- 133.** Ruiz G, Cuadrado M, Ruiz I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force in the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
- 134.** Bruce IN, Hanly JG, O'Keefe AG, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2016;55(2):252-62.
- 135.** Faurschou M, Dreyer L, Kamper L, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):873-880.

FIBROMIALGIA

INTRODUCCIÓN

La Fibromialgia (FM) se ha descrito desde hace siglos, en un inicio se la conocía como “reumatismo muscular” para diferenciarla del “reumatismo articular” (1). Es importante la descripción que realizó William Balfour en 1824, quien señaló la hipersensibilidad focal conocida como puntos sensibles; Gowers en 1904 definió el término fibrositis que ocurre a partir de un proceso inflamatorio del tejido conectivo fibroso, que explica los puntos sensibles. Hench y Boland observaron que los pacientes con reumatismo muscular no presentaban miositis o fibrositis, sino un reumatismo psicógeno, consideraron que eran susceptibles a los cambios del medio externo con una actitud tensa, defensiva y ansiosa; describieron también que la fatiga empeora con el ejercicio, que se acompaña de ardor y hormigueo (2).

Luego de algunos estudios patológicos que no mostraron evidencia de inflamación en las áreas sensibles, se puso en duda la hipótesis de la fibrositis y se adoptó el término Fibromialgia. Yunus en 1981 realizó una descripción clínica con signos y síntomas de la FM, que fue reconocido por la Asociación Médica Americana en 1987 (3). El ACR en el año 1990 publicó los criterios de clasificación, fundamentalmente a partir de la presencia de dolor generalizado y puntos sensibles que permitió distinguir la FM de otras enfermedades reumatólogicas (4). Estos criterios fueron revisados en 2010, eliminando los puntos dolorosos, poniendo más énfasis en el dolor generalizado y síntomas asociados (5), posteriormente se hicieron modificaciones para facilitar estudios epidemiológicos (6)

DEFINICIÓN

En la actualidad se puede definir la FM como una enfermedad que se caracteriza por dolor músculo esquelético crónico, generalizado o difuso e inexplicable, que frecuentemente está asociado a trastornos en el sueño, fatiga debilitante, depresión o ansiedad, sin identificar una causa alternativa (7). Los pacientes tienen un procesamiento sensorial alterado que se expresa con alodinia generalizada (dolor provocado por estímulo inocuo que no suele ser doloroso) e hiperalgesia (dolor exagerado provocado por un estímulo nocivo). Los pacientes refieren antecedentes personales de migraña, síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial, dolor pélvico o visceral, entre otros trastornos (8).

EPIDEMIOLOGÍA

La FM es considerada la segunda patología reumática más común después de la artrosis. Utilizando los criterios de diagnóstico del ACR de 1990, se estima una prevalencia mundial del 2% de la población. En Wichita-Kansas, se realizó un primer estudio a través de una encuesta por correo y luego evaluación médica, estableciéndose una prevalencia del 2% con 3.4% mujeres y 0.5% en hombres (9). En otro estudio de prevalencia realizado en Londres y Ontario (Canadá) se encontró el 4.9% en mujeres y 1.6% en hombres (10).

Aplicando los criterios del ACR del 2010, se han ejecutado varios estudios, así en Olmstead (Minnesota) encontraron una prevalencia del 6.4%: en mujeres 7.7% y hombres 4.4% (11). Utilizando el internet en una encuesta aplicada en Japón se encontró

una prevalencia del 2.1%, más frecuente en mujeres con el 2.3% y hombres con el 0.85%. (12). Otros países como Italia con el 2.2%, Turquía el 3.6%, Brasil el 2.5% (13). En Cuenca (Ecuador) el 2% (14), en Saraguro-Ecuador en población indígena el 1.8% (15). Hay un incremento de la FM con la edad hasta los 70 años, luego disminuye paulatinamente; puede afectar a los diferentes grupos de edad, aunque es más prevalente o frecuente entre los 30 a 50 años.

Se observa en el sexo femenino de 10:1 en relación con los hombres; esta situación es similar a las observadas en el dolor crónico (16). En una cohorte de aproximadamente 1000 pacientes con ART controlados por reumatólogos, la incidencia de FM fue de 6.77 por 100 personas/año en el primer año después del diagnóstico y disminuyó a 3.58 por 100 personas/año en el segundo año (17).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La etiopatogenia de la FM todavía no está completamente esclarecida, se han planteado varios mecanismos y causas como anomalías en el sistema nervioso autónomo y neuroendocrino, sensibilización central, factores genéticos, psicológicos y otros (18). Los factores psicosociales pueden influir, algunos autores como Casale han propuesto el concepto de resiliencia como un elemento protector para ser menos vulnerables ante los eventos adversos de la vida (19).

Factores Genéticos: algunas investigaciones han planteado que la genética es un factor importante en la susceptibilidad de la FM. Una publicación describe agregación familiar, los familiares de primer grado de personas con FM tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad (OR, 8.5; IC del 95% 2.8-27) (20); sin embargo, otros estudios realizados en gemelos sugieren una modesta influencia genética en la concordancia del dolor crónico generalizado, describen en gemelos monocigotos el 30% y en dicigotos 16% (21).

Se ha planteado como poco probable que exista un gen específico o un conjunto de genes que esté asociado a la FM. Al igual que en las enfermedades autoinmunes, existirían genes de vulnerabilidad que interactúan con factores ambientales para la expresión clínica del dolor. La disminución de la fuerza en mujeres con FM se asocia con polimorfismo genético, el gen receptor de serotonina HTR2A, el genotipo GG y el alelo G, se asocian con mayor riesgo de desarrollar enfermedad y reducción de la fuerza en miembros inferiores al comparar con el grupo control (22).

Inmunidad: hay una hipótesis que la inmunidad juega un papel importante en la patogénesis de la FM, debido a que los desencadenantes de autoinmunidad como infecciones y traumatismos, se encuentran entre los factores que preceden a su aparición. La FM podría estar relacionada con vacunas (aluminio), implantes mamarios de silicona, como parte de un síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. Se han encontrado vínculos entre auto-anticuerpos y FM, un tercio de pacientes con FM y síndrome Sicca dieron positivo para biomarcadores del Síndrome de Sjogren y fueron positivos para uno o más anticuerpos específicos (23).

La disfunción autónoma: algunos estudios demuestran alteraciones de la función autónoma, especialmente la variabilidad de la frecuencia cardíaca; es decir, predominio del sistema nervioso simpático, una característica compartida con otros síndromes dolorosos (24). Varias investigaciones han interpretado que existe descenso parasimpático, hallazgo asociado con la tendencia a exhibir conductas defensivas (25).

La hiperactividad simpática que puede relacionarse con trastornos del sueño, fatiga, ansiedad, ojo seco, fenómeno de Raynaud; se ha observado una mayor prevalencia en pacientes con antecedentes de situaciones traumáticas en la infancia o adolescencia como abuso sexual o accidentes automovilísticos por una secreción excesiva de adrenalina después de estos acontecimientos; los nervios encargados de transmitir el dolor se tornan sensibles a la adrenalina (26).

Alteración neuroendocrina: ciertas investigaciones sugieren anomalías en los sistemas de respuesta al estrés como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) en FM, todavía no está claro si estas anomalías constituyen una causa o consecuencia de esta enfermedad. Un estudio de pacientes sin dolor crónico generalizado pero que estaban en riesgo debido a las altas tasas de trastornos psicológicos y somatización proporcionó pruebas de que la disfunción del eje HPA puede preceder al dolor crónico (27) y se asoció con el desarrollo posterior de la enfermedad con dolor generalizado (28).

Se ha observado una disfunción del eje HPA que inicia en el hipotálamo con la liberación de la hormona corticotropina (CRH), actuando sobre la hipófisis que estimula la secreción de adrenocorticotrópica (ACTH), la misma que produce la liberación del cortisol en las suprarrenales e inhibe la CRH; de esta manera, se trastorna el ciclo circadiano y generan alteraciones de tipo fisiológico que inician los síntomas de FM (18).

Sensibilización Central (SC): es la sensibilización anormal de las vías del dolor que conduce a hipersensibilidad tanto para estímulos nocivos como no nocivos periféricos; se interpreta como un cambio en la relación entre la intensidad y la percepción del estímulo como nocivo o doloroso (29). En la FM los estímulos percibidos como inocuos (presión y calor) los pacientes expresan dolor (alodinia), los estímulos dolorosos se sienten con mayor intensidad y duración (hiperalgesia) (30) así como menor tolerancia al dolor. Durante la sensibilización central, las neuronas de segundo orden y de orden superior presentan eventos transcripcionales y transduccionales que conducen a una mayor sensibilidad.

La SC ocurre por una reducción de los mecanismos de inhibición del dolor, principalmente en la médula espinal y cerebro. La sustancia P, un neuromodulador del dolor, está tres veces más elevado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con FM que en los controles y puede jugar un papel importante en la extensión del dolor muscular; la intensidad del dolor en pacientes con FM está correlacionada con niveles elevados de metabolitos de neurotransmisores de glutamato y aspartato (31).

Yannus indica otras condiciones que pueden compartir con la FM. Síntomas como cefalea, dificultades en la concentración y memoria, trastornos del sueño, ansiedad y depresión se debe a SC, por lo que se propuso el término de Síndrome de Sensibilidad Central (SSC) siendo la FM el prototipo; otros síndromes que corresponden a este grupo son: fatiga crónica, intestino irritable, trastorno articular témporo-mandibular, cefalea tensional o migraña, entre otros (30).

Inhibición del Dolor: la inhibición del dolor endógeno se ve afectado por anomalías en los niveles de neurotransmisores en el SNC. En la FM y lumbalgia se han reportado niveles bajos de metabolitos de serotonina en el LCR y suero. Otros estudios demostraron una deficiencia en el control inhibitorio descendente de la estimulación nociva en personas con FM. Normalmente, los mecanismos inhibidores endógenos se activan en respuesta a estímulos nociceptivos e involucran vías inhibitorias serotoninérgicas, noradrenérgicas y opioidérgicas. Las personas con FM exhiben reducción en estas vías (32).

Se ha señalado un incremento de varios neurotransmisores que ejercen influencia sobre el procesamiento del dolor del SNC, facilitan la transmisión del dolor y conducen a un incremento del mismo, o la percepción sensorial (glutamato o factor de crecimiento nervioso) y una disminución de los neurotransmisores que generalmente inhiben el dolor o el procesamiento sensorial (serotonina, norepinefrina, ácido gama-aminobutírico (GABA). (Ver Figura 4-1).

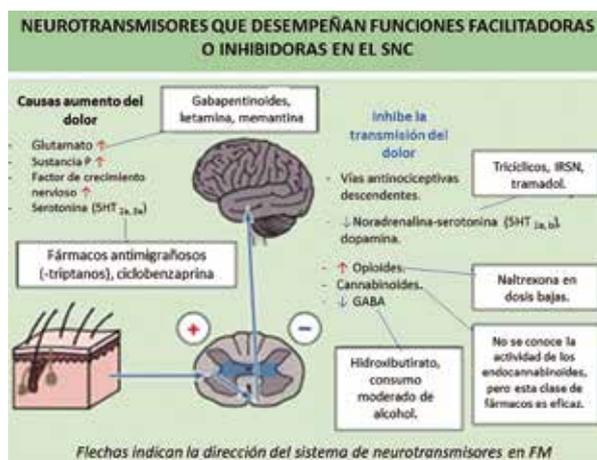


Figura 4-1. Neurotransmisores conocidos por desempeñar funciones facilitadoras o inhibitorias en el SNC. Fuente: Hochberg M, Gravalles E, Silman A, et al. Rheumatology. Seventh Edition. Elsevier, 2019, p. 738.

Factores Psicológicos y sociales: pueden contribuir a la patogénesis de la FM. Estos pacientes son proclives a tener cualquier trastorno psiquiátrico, incluyendo depresión, distimia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, pánico y fobia. Los trastornos psiquiátricos pueden interactuar con el sistema neuroendócrino como parte de una reacción del estrés. Existirían factores desencadenantes comunes con una fisiopatología compartida para ambas; es decir, los mismos neurotransmisores que afectan la transmisión del dolor, afectan también el estado de ánimo, la fatiga, memoria y sueño (33).

Otros factores: se ha evidenciado una alteración del estado oxidativo en el músculo, que conlleva a un estrés oxidativo, im-

portante en la etiología de la FM, hay reportes de variación de la homeostasis de tiol/disulfuro (disminución de los niveles de tiol y elevación de los niveles de disulfuro) existiendo una correlación significativa con las puntuaciones del cuestionario de impacto de la FM (FIQ siglas en inglés) que incluye la fatiga (34).

FACTORES DE RIESGO

Varios son los factores de riesgo para presentar FM; una revisión sistemática de 21 artículos científicos señala como principales factores: estrés, hepatitis C, ocupación y traumatismos (colisión de vehículos motorizados), entre otros (35, 36).

Estrés: se produce por un conjunto de alteraciones fisiológicas a nivel cerebral que reflejan la desregulación hormonal y activación autonómica anormal; así, cualquier situación que provoque estrés por varias semanas exacerbaría la FM. El estrés post traumático como consecuencia de un accidente grave, genera trastorno psicológico y de ansiedad; los pacientes que padecen este síndrome tienen 3 veces más probabilidades de presentar FM que la población general; al igual, en ciertos estudios se ha demostrado la relación de la FM con el estrés laboral con un RR de 4.1 (95% IC: 2-9,6); actividades como la agricultura tienen mayor riesgo de FM si el paciente tiene enfermedad reumática (35).

Infección y trauma: cierto tipo de infecciones pueden desencadenar FM como la hepatitis C, el virus de Epstein-Barr, enfermedad de Lyme, fiebre Q, hepatitis viral (36) y coronavirus (37, 38). Con relación al trauma, en un estudio de casos y controles se encontró que los pacientes con antecedentes de trauma físico y sexual tenían 3.1 veces más probabilidades de presentar FM y en otro estudio de cohorte los pacientes que tenían antecedentes de violación y maltrato infantil, tenían mayor prevalencia de FM (35).

La FM se observa con frecuencia como una comorbilidad de otras afecciones como dolor crónico por artrosis, AR y LES. Entre el 15% a 30% de personas con estos procesos reumáticos tienen criterios de FM, lo que sugiere que existen las mismas anomalías fisiopatológicas en el procesamiento del SNC (39)

Factores socio- demográficos: la falta de recursos económicos contribuye a exacerbar los síntomas y deterioro funcional de pacientes con FM. En un estudio de 288 pacientes desempleados, con bajo nivel educativo e ingresos económicos deficientes, tuvieron mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (16). En el modelo biopsicosocial se ha planteado que el dolor y su impac-

to, representa la combinación de procesos psicológicos, estado de ánimo, factores ambientales, pérdidas económicas que contribuirían en la expresión clínica de la enfermedad. Otro factor de riesgo reconocido es el género, las mujeres tienen de 7-8 veces más probabilidades de presentar FM que los hombres (40).

La obesidad, inactividad física, insatisfacción laboral son factores de riesgo potencialmente modificables que podrían contribuir al desarrollo de FM; así mismo, factores cognitivos como la catastrofización (sensación de que el dolor es muy intenso asociado a un mal pronóstico de recuperación) y el miedo al movimiento, constituyen elementos de pobre pronóstico y otras expresiones de dolor crónico (41).

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con FM se caracterizan por presentar principalmente dolor músculo-esquelético generalizado, fatiga, alteraciones del sueño, trastornos cognitivos y depresión.

Dolor músculo-esquelético: los pacientes refieren dolor generalizado "en todo el cuerpo", no siempre pueden localizar con precisión la ubicación del mismo y en algunos casos reportan que se mueve de un lugar a otro; señalan que es profundo, que se origina en los huesos o músculos. El dolor de inicio puede ser localizado, luego se generaliza y en ausencia de signos de inflamación se plantea una sensibilización central. El hecho de que la FM se asocie al dolor crónico sin ningún daño tisular periférico obvio, ha dado lugar al concepto de dolor nociplástico; es decir, dolor que surge por una nocicepción alterada (alodinia) (42). El dolor se localiza por encima y por debajo de la cintura, acentuándose con la presión, se agrava con la actividad física y empeora con el clima. Puede estar acompañado de parestias o disestesias que siguen una distribución no dermatómica.

Fatiga: puede presentarse hasta en un 75% de pacientes, afectando la realización de actividades cotidianas, en algunos casos incluso llega a necesitar silla de ruedas (43). Es el síntoma más difícil de evaluar y tratar cuando al mismo tiempo presenta depresión, sueño interrumpido, efectos adversos de la medicación o comorbilidades. Describen rigidez matutina que dura horas y se incrementa en las tardes o noches (26). En un estudio realizado en 100 pacientes con FM (ACR 1990) y un grupo control de 70 individuos con dolor generalizado, se evidenció 4 síntomas que diferenciaban del grupo control: severidad del dolor, fatiga marcada que dura 24 horas después de una actividad mínima, debilidad y sensación de hinchazón de glándulas del cuello (auto-reportado) (44).

Alteraciones del ciclo del sueño: se caracteriza por presentar un sueño no reparador, despertar cansado y temprano por la mañana, insomnio, alteraciones en la conciliación o presentar un sueño interrumpido y superficial. Se ha descrito una disminución del registro de ondas lentas e intrusión de ondas alfa en el ritmo delta durante la fase no REM (45); aunque el ritmo alfa-delta no es privativo de la FM y se podría inducir en controles sanos al interrumpir la fase IV (46).

Alteraciones cognitivas: en muchos pacientes con FM se evidencia disminución de la concentración o pérdida de la memoria reciente, fenómeno denominado Fibrofog, que suele mejorar a medida que superan la fatiga o el dolor intenso, no se asocia a alteraciones demenciales ni imagenológicas (26, 43). Se han descrito otros síntomas somáticos como los gastrointestinales: epigastralgia, pirosis, meteorismo, síntomas del intestino irritable; neurológicos: cefalea, mareos, bradipsiquia, pérdida de la fuerza; urinarios: tenesmo, polaquiuria, dismenorrea, cistitis; hemodinámicos: hipotensión ortostática, fenómeno de Raynaud, palpitaciones; dermatológicas: sequedad, erupciones cutáneas; alta incidencia del dolor cardíaco, fluctuaciones en el peso, intolerancia al calor y frío, rinitis e hiperacusia vasomotora (47).

Depresión: la FM se asocia significativamente con la depresión, aunque todavía hay desacuerdos en una relación causal. Está presente hasta en el 70% de pacientes y en un 40% depresión mayor, muchas veces se confunde el diagnóstico porque tienen síntomas similares como disminución del umbral de dolor, ansiedad, deterioro cognitivo, lo que contribuye a una baja calidad de vida y del funcionamiento físico (43). En un estudio de casos y controles, se ha encontrado que la probabilidad de sufrir algún nivel de depresión es mayor en mujeres con FM que en controles sanos al aplicar un instrumento que es independiente de la edad (48).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FM se basa en la historia clínica, constituye la más común de las enfermedades crónicas con dolor generalizado, sin alteraciones en la analítica; con frecuencia es sub-diagnosticada, se ha demostrado que el diagnóstico temprano mejora la satisfacción del paciente y reduce la utilización de los sistemas de salud (18, 43). Por las dificultades para el diagnóstico se han requerido acuerdos entre los expertos que permitieron consensuar los criterios de diagnóstico. Así, en el año 1990 el ACR propuso los siguientes (4):

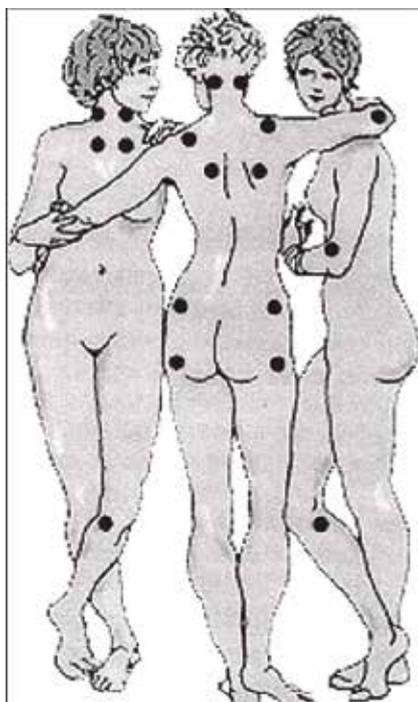
1) Historia de dolor generalizado presente al menos durante tres meses, localizado en ambos lados del cuerpo por encima y debajo de la cintura.

2) Dolor en 11 de los 18 puntos dolorosos (Tender Points TP) (Ver Tabla 4-1 y Figura 4-2) a la palpación digital en ambos lados del cuerpo que corresponden a occipucio, cervical, trapecios, supraespinoso, segunda costilla, epicóndilos laterales, glúteo, trocánter mayor y rodillas (Ver foto 4-1 y 4-2); se considera positivo cuando causa dolor solo en el punto sensible aplicando una presión de 4 kg suficiente para producir un cambio de coloración del lecho ungueal de rosado a pálido. Los criterios tienen una sensibilidad del 88.4% y especificidad de 81.5% (Ver Tabla 4-2) (18, 26, 43)

Tabla 4-1. Zonas de los puntos gatillo de la FM.

Occipucio: dolor en la inserción del músculo suboccipital, bilateral.
Cervical bajo: parte anterior del espacio intertransversal entre C5-C7, bilateral
Trapezio: punto medio del borde superior, bilateral
Supraespinoso: encima de la espina escapular, cerca del borde medio, bilateral
Segunda costilla: a nivel de la segunda costo-condral, bilateral.
Epicóndilo lateral: 2 cm distales a los epicóndilos, bilaterales
Glúteo: en cuadrante superior externo de las nalgas, bilateral
Trocánter mayor: posterior a la prominencia trocantérica, bilateral
Rodilla: en panículo graso medial proximal al espacio articular, bilateral.

Figura 4-2. Puntos dolorosos de la FM



Fuente: Pacheco-Rodríguez D. Fibromyalgia. In: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. Rheumatology for Primary Care Physicians REUMA. 2nd. Edition, Chilean Society of Rheumatology; 2015, p. 187-210.



Foto 4-1. Zonas de punto gatillo de la fibromialgia



Foto 4-2. Puntos dolorosos supraespinosos.

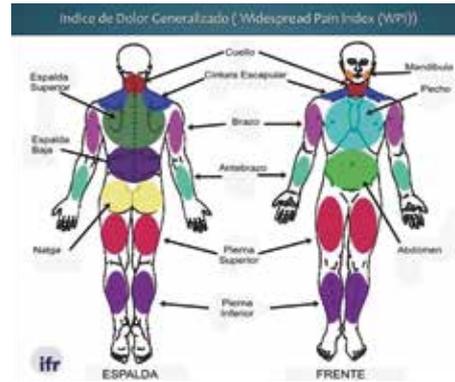
Los criterios de 1990 contribuyeron al diagnóstico de FM; sin embargo, para algunos investigadores eran motivo de controversia e incertidumbre, por lo que un grupo de expertos bajo la dirección del ACR, proponen nuevos criterios de diagnóstico en el 2010, que con algunas modificaciones fueron publicadas en el 2011. En estos nuevos criterios se incluyen, además del dolor, síntomas comunes como fatiga, trastornos del sueño y problemas cognitivos (18, 43, 49).

La revisión de estos criterios eliminó los puntos sensibles, consideró de menor importancia el dolor generalizado y atribuyó un mayor énfasis a los síntomas asociados (5). Una modificación adicional a estos criterios permite su uso en estudios epidemiológicos (6). El examen de los puntos sensibles se reemplaza con un Índice de Dolor Generalizado (WPI siglas en inglés) e Índice de Severidad de los Síntomas (SSS siglas en inglés).

El WPI indica en qué región del cuerpo el paciente ha experimentado dolor durante la última semana, existen 19 regiones del cuerpo y se da 1 punto por cada área, la puntuación está entre 0-19, este número es el índice de dolor generalizado y es uno de los parámetros que se requieren para el diagnóstico de FM (Ver Figura 4-3) (49).

La segunda parte del formulario corresponde a la evaluación de los síntomas del paciente, dividiéndose en SS-Parte 1 y SS-Parte 2. La parte 1 puntúa los síntomas específicos en una escala de 0-3 con un máximo de 9 puntos e incluye: fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos; parte 2 puntúa los síntomas generales en la última semana con escala de 0-3 con un puntaje máximo de 3 que incluye presentar más de 25 síntomas. Los números obtenidos en SS-Parte 1 y 2 suman en total entre 0-12. La interpretación para el diagnóstico de FM se establece con la puntuación de WPI y SSS, existiendo 2 opciones: WPI > 7 y SS > 5; la otra WPI 3-6 y SS > 9 (49).

Figura 4-3. Puntos de Dolor – Índice de Dolor Generalizado (WPI)



Fuente: Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Preliminary diagnostic criteria of the American College of Rheumatology for fibromyalgia and the measurement of the severity of symptoms. Arthritis care Res. 2010; 62: 600-610 (5).

Tabla 4-2. Criterios de diagnóstico de FM del ACR 2010

CRITERIOS	
Un paciente satisface los criterios de diagnóstico para la fibromialgia si se cumplen las siguientes condiciones:	
1) WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 , o, WPI entre 3 y 6 y SSS ≥ 9 .	
2) Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses.	
3) El paciente no tiene un trastorno que de otra manera explicaría el dolor.	
COMPROBACIÓN	
1) WPI: tenga en cuenta la cantidad de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la semana pasada, teniendo en cuenta que no debe incluir dolores producidos por otras enfermedades que sepa que sufre (artritis, lupus, artrosis, tendinitis, etc.).	
Cintura escapular izquierda	Pierna inferior izquierda
Cintura escapular derecha	Pierna inferior derecha
Brazo superior izquierdo	Mandíbula izquierda
Brazo superior derecho	Mandíbula derecha
Brazo inferior izquierdo	Pecho (tórax)
Brazo inferior derecho	Abdomen
Nalga izquierda	Cuello
Nalga derecha	Espalda superior
Pierna superior izquierda	Espalda inferior
Pierna superior derecha	

Cuente el número de áreas que ha marcado y anótelo aquí: _____

Observará que el valor WPI oscila entre 0 y 19:

2) SS-Parte 1

Indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, utilizando las siguientes escalas, que se puntúan entre 0 (leve) al 3 (grave):

Fatiga:

0 = no ha sido un problema

_____ 1 = leve, ocasional

- _____ 2 = moderado, presente casi siempre
- _____ 3 = grave, persistente, he tenido grandes problemas

Sueño no reparador

- _____ 0 = no ha sido un problema
- _____ 1 = leve, ocasional
- _____ 2 = moderado, presente casi siempre
- _____ 3 = grave, persistente, he tenido grandes problemas

Síntomas cognitivos

- _____ 0 = no ha sido un problema
- _____ 1 = leve, ocasional
- _____ 2 = moderado, presente casi siempre
- _____ 3 = grave, persistente, he tenido grandes problemas

Sume el valor de todas las casillas marcadas y anótelo aquí: _____

Observará que el valor SS-Parte 1 oscila entre 0 y 9.

3) SS-Parte 2

Marque cada casilla que corresponda a un síntoma que ha sufrido durante la semana pasada:

<input type="checkbox"/>	Dolor muscular	<input type="checkbox"/>	Pitidos al respirar (sibilancias)
<input type="checkbox"/>	Síndrome de Colon irritable	<input type="checkbox"/>	Fenómeno de Raynaud
<input type="checkbox"/>	Fatiga /agotamiento	<input type="checkbox"/>	Urticaria
<input type="checkbox"/>	Problemas de comprensión o memoria	<input type="checkbox"/>	Zumbido en los oídos
<input type="checkbox"/>	Debilidad muscular	<input type="checkbox"/>	Vómitos
<input type="checkbox"/>	Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>	Acidez de estómago
<input type="checkbox"/>	Calambres en el abdomen	<input type="checkbox"/>	Aftas orales (úlceras)
<input type="checkbox"/>	Entumecimiento/hormigueos	<input type="checkbox"/>	Pérdida o cambios en el gusto
<input type="checkbox"/>	Mareo	<input type="checkbox"/>	Convulsiones
<input type="checkbox"/>	Insomnio	<input type="checkbox"/>	Ojo seco
<input type="checkbox"/>	Depresión	<input type="checkbox"/>	Respiración entrecortada
<input type="checkbox"/>	Estreñimiento	<input type="checkbox"/>	Pérdida de apetito
<input type="checkbox"/>	Dolor en la parte alta del abdomen	<input type="checkbox"/>	Erupciones /rash
<input type="checkbox"/>	Náuseas	<input type="checkbox"/>	Intolerancia al sol
<input type="checkbox"/>	Ansiedad	<input type="checkbox"/>	Trastornos auditivos
<input type="checkbox"/>	Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	Moretones frecuentes (hematomas)
<input type="checkbox"/>	Visión borrosa	<input type="checkbox"/>	Caída del cabello
<input type="checkbox"/>	Diarrea	<input type="checkbox"/>	Micción frecuente
<input type="checkbox"/>	Boca seca	<input type="checkbox"/>	Micción dolorosa
<input type="checkbox"/>	Picores	<input type="checkbox"/>	Espasmos vesicales

Cuente el número de síntomas marcados, y anótelo aquí: _____

Si tiene 0 síntomas, su puntuación es 0

Entre 1 y 10, su puntuación es 1

Entre 11 y 24, su puntuación es 2

25 o más, su puntuación es 3

Anote aquí su puntuación de la SS-Parte 2 (entre 0 y 3): _____

Suma de su puntuación SS-Parte 1 + SS-Parte 2 = _____

Compruebe que la puntuación se encuentra entre 0 y 12 puntos: _____

Fuente: Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Preliminary diagnostic criteria of the American College of Rheumatology for fibromyalgia and the measurement of the severity of symptoms. Arthritis care Res. 2010; 62: 600-610 (5).

Los criterios del 2010/2011 han sido motivo de evaluaciones por diferentes grupos de investigadores, así Stewart y cols., cuestionan la validez clínica de estos criterios por no explicar fisiopatología subyacente, depender de síntomas autoinformados, carecer de recomendaciones concluyentes ante la presencia de enfermedades reumatológicas superpuestas e insuficiente diferenciación de síndromes dolorosos funcionales (50). Frente a las limitaciones del ACR 2010/2011, Wolf y cols., propusieron en el 2016 aumentar la especificidad redefiniendo a la FM como un síndrome de dolor generalizado (dolor de todo el cuerpo con al menos 4 de 5 regiones corporales) (51, 52).

Stewart y cols., manifiestan que la FM sigue apareciendo como un diagnóstico no clínico y proponen los indicadores ABC de FM: A-algesia; B-patrón de distribución del dolor bilateral, multicocular, simétrico axial; y, C-síntomas de angustia crónica. El indicador B (dolor bilateral, simétrico axial) ayuda a seleccionar la FM como trastorno de dolor generalizado dentro del espectro del síndrome de dolor funcional. Aplicando estos indicadores mejora la especificidad en el diagnóstico de FM, siendo superior a los criterios del 2010 que tiende a sobrediagnosticar la FM, considerando a esta enfermedad como una patología clínica tangible y compleja con hiperalgesia generalizada (50).

Laboratorio: para descartar o confirmar otras comorbilidades que pueden tener una sintomatología similar a la FM, se recomienda solicitar algunas pruebas analíticas como: hemograma, VSG, FR, anti-CCP, ANA, TSH, T3, T4, CPK, vitamina D, PCR, pruebas de función renal y hepática, radiografías u otras modalidades imagenológicas (18).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante para el diagnóstico diferencial que se realice un examen clínico completo, con pruebas de laboratorio específicas. Recordar que fármacos como las estatinas pueden simular una FM. Entre las patologías a diferenciarse están el hipotiroidismo; las Spa seronegativas que mejora el dolor con el ejercicio; polimialgia reumática que se presenta en adultos mayores; trastorno depresivo mayor diagnosticado con test adecuados (Ver Tabla 4-3); en casos de sospecha de artritis inflamatoria o una enfermedad autoinmune sistémica, se solicitaran pruebas serológicas y de laboratorio apropiadas (53).

La FM se presenta con frecuencia con otras enfermedades reumatológicas. En un estudio de 835 pacientes, la prevalencia de FM fue del 13.4% en LES, 12.6% en EA, 12% en Síndrome de Sjögren, 10.1% en Artrosis, 6.9% en Polimialgia Reumática y 6.6% en AR (54). Un estudio poblacional sueco que evaluó a 44.897 personas, encontró una coexistencia de dolor crónico generalizado con fatiga crónica (OR 23.53; IC del 95%, 19.67 a 28.16), síntomas depresivos (OR 5,26; IC del 95%, 4.75 a 5.82) y síndrome del intestino irritable (OR 5.17; IC del 95%, 4.55 a 5.88) (55).

Entre las enfermedades psiquiátricas que pueden estar asociadas a FM se incluyen: síndrome depresivo mayor, trastornos de ansiedad: pánico, estrés postraumático y fobia social; trastorno obsesivo compulsivo, abuso de sustancias y enfermedad bipolar (56, 57). En un estudio de 108 personas con FM y 228 personas sin la enfermedad, la razón de probabilidades para las personas con FM con trastorno bipolar fue de 153 (IC del 95%, 26 a 902; $P < 0.001$); cualquier trastorno de ansiedad, 6.7 (IC 95%, 2.3 a 20; $P < 0.001$); uso de sustancias, 3.3 (95% CI, 1.1 a 10; $P = 0.040$); y síndrome depresivo mayor, 2.7 (IC 95%, 1.2 a 6.0; $P = 0.13$) (56,58)

Tabla 4-3. Diagnóstico Diferencial de mialgias difusas

DIAGNÓSTICO	HALLAZGOS
Inflamatorio	
Polimialgia reumática	VSG elevado y/o PCR
Espondiloartropatías seronegativas	Imágenes anormales
Enfermedades del tejido conectivo	Serologías positivas
Vasculitis sistémica	Inflamación sistémica, daño en los órganos terminales
Infeccioso	
Hepatitis C	Anticuerpos positivos

Virus de inmunodeficiencia humana	Anticuerpos positivos
Enfermedad de Lyme	Anticuerpos positivos
Parvovirus B19	Anticuerpos positivos
Virus de Epstein Barr	Anticuerpos positivos
No inflamatorio	
Enfermedad degenerativa de la articulación/columna vertebral	Imágenes anormales
Fibromialgia	Alodinia/hiperalgesia generalizada
Dolor miofascial	Alodinia localizada/hiperalgesia
Hiper movilidad articular	Hiper movilidad articular
Miopatías metabólicas	Biopsia muscular anormal
Endocrino	
Hipo o hipertiroidismo	Pruebas anormales de la función tiroidea
Hiperparatiroidismo	Calcio sérico elevado
Enfermedad de Addison	Cortisol sérico anormal
Deficiencia de vitamina D	Vitamina D baja en suero
Enfermedades neurológicas	
Esclerosis múltiple	Examen neurológico anormal e imágenes
Dolor neuropático	Causa razonable o imagen anormal
Enfermedades psiquiátricas	
Trastorno depresivo mayor	Detección de depresión positiva
Drogas	
Estatinas	Historia de exposición
Inhibidores de aromatasa	Historia de exposición

Fuente: Crofford LJ. Fibromyalgia. En: Firestein G, Budd R, Gabriel S, Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition Vol. II, Elsevier, 2017, p. 768-783.

TRATAMIENTO

Dada la heterogeneidad de la etiopatogenia, la terapia de la FM representa un desafío para los médicos. En base a las recomendaciones de EULAR debe priorizarse el tratamiento no farmacológico (58). Se justifica esta opción por la rentabilidad, confianza y disponibilidad, un ejemplo de esto constituye el ejercicio físico, que ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad, recomendándose a todo paciente con FM. La intervención farmacológica

tiene un nivel de evidencia débil por bajo cumplimiento y efectos secundarios, como los fármacos que no controlan las alteraciones del sueño. En situaciones especiales de cuadros severos, los pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento multimodal.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En las estrategias para el tratamiento de la FM, que tiene un mecanismo multifactorial (16), se ha planteado educación del paciente y su familia para una mejor comprensión de la enfermedad, autoayuda y novedosas terapias que incluyen realidad virtual, terapia cognitiva conductual, terapia de conciencia corporal básica, música grupal e intervención con imágenes.

Realidad virtual: modula la percepción del dolor al influir en la atención, concentración y emociones; por lo tanto, actúa sin modificar la vía nociceptiva. La realidad virtual puede representar un factor adicional que distrae eficazmente a los pacientes que sufren de dolor agudo y crónico como la FM, dolor por miembro fantasma y dolor específico por enfermedades anteriores (59).

Terapia de conciencia corporal básica (BBAT siglas en inglés): representa un programa de entrenamiento de la conciencia del movimiento, que instruye a los pacientes como moverse correctamente en el espacio y tiempo, incrementando la conciencia de la coordinación corporal (49). En una investigación aleatorizada en pacientes con FM, fueron asignados a BBAT y a un grupo control, luego de 24 semanas el grupo intervenido mostró una disminución significativa del dolor y la ansiedad frente al grupo control (60).

Terapia Cognitiva-conductual (TCC): se basa en estrategias de afrontamiento, control emocional y psicología cognitiva aplicada a grupos focales, que han demostrado muy buenos resultados en contrarrestar los trastornos del estado de ánimo, pensamientos negativos, falta de autoestima y discapacidad en pacientes con FM (61). En un estudio realizado a través de medios digitales, en seis ensayos controlados aleatorios sobre su eficacia, se demostró una reducción significativa en alteraciones del estado de ánimo y discapacidad, a los seis meses se observó un alivio del dolor en el 50% comparado con el grupo control. En otro estudio con TCC en enfermedades crónicas se reportó un efecto en la ansiedad y modulación de los síntomas de depresión; actualmente hay nuevas opciones con aplicaciones móviles (62, 63).

Intervención de música e imágenes grupales (GrpMI siglas en inglés): los pacientes con FM a quienes se les aplica técnicas de relajación, se podría agregar una intervención de música e imágenes grupales, para mejorar el bienestar psicológico, capacidad funcional, percepción del dolor, ansiedad y depresión. En un estudio aleatorizado se observó puntuaciones más altas de bienestar psicológico y estado de ansiedad más bajo después del tratamiento con GrpMI, sugiriendo que esta técnica podría ayudar a disminuir la intensidad del dolor y el estado de depresión (64).

Ejercicio físico: es la piedra angular del manejo no farmacológico de la FM; aunque las intervenciones específicas no están correctamente estructuradas. En un estudio para observar la validez terapéutica de las intervenciones con ejercicios se encontró que es baja por descripciones incompletas de las intervenciones; existiendo una pobre concordancia entre la alta validez terapéutica y el cumplimiento de los ejercicios con alivio del dolor, por lo que falta estandarizar las prescripciones de ejercicios para FM (65). En otro estudio aleatorizado prospectivo en 52 semanas, que compara el Tai-Chi con ejercicio aeróbico, los pacientes de los grupos de Tai-Chi mejoraron en forma significativa más que el grupo de ejercicio aeróbico al evaluar con el FIQ, no se informaron eventos adversos (66, 67).

Otras opciones terapéuticas: se han descrito terapias complementarias e integrativas para FM como sanación espiritual, terapia de masajes, tratamientos quiroprácticos, té verde y aromaterapia (68). Dailey y cols., en un estudio utilizando la Estimulación Nerviosa Transcutánea (TENS siglas en inglés) en pacientes con FM, durante 4 semanas, observaron mejoría significativa del dolor provocado por el movimiento en comparación con el grupo placebo (69). Otras alternativas terapéuticas reportadas han sido los suplementos dietéticos con enzima Q10, ingesta de carnitina y antioxidantes; uso de ozono, fisioterapia acuática y balneoterapia que activa el sistema inhibitorio descendente del dolor e incrementa las betaendorfinas (70).

Podemos concluir que hay varias opciones no farmacológicas disponibles que muestran resultados prometedores en FM y a futuro hay una posibilidad de que el apoyo psicológico y fisioterapia, se dispongan en los hogares con dispositivos portátiles y en plataformas de internet, que contribuirían a la adherencia al tratamiento y reducción de costos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

De los fármacos que han respondido favorablemente al tratamiento de la FM, están los inhibidores de la recaptación mixta de serotonina y norepinefrina como duloxetina y milnaciprán; los fármacos para el dolor neuropáticos como gabapentina y pregabalina; compuestos tricíclicos amitriptilina y ciclobenzaprina, que tienen evidencias sólidas (1A) de eficacia en la FM (Ver Tabla 4-4). Los fármacos aprobados por la FDA son: pregabalina, duloxetina y milnaciprán, que actúan sobre el dolor, la fatiga, trastorno del sueño, estado de ánimo deprimido y salud reducida; excepto pregabalina para el estado de ánimo depresivo, duloxetina para la fatiga y milnaciprán para trastornos del sueño. En estudios de comparación no hay diferencias entre estos fármacos para el alivio del dolor del 30% y porcentaje de abandono por eventos adversos (71).

Tabla 4-4. Recomendaciones para tratamiento farmacológico.

CLASE	FÁRMACO	NIVEL DE EVIDENCIA	EFFECTOS ADVERSOS
Compuestos tricíclicos	Amitriptilina, ciclobenzaprina.	1A	Boca seca, aumento de peso, estreñimiento, sensación de aturdimiento, evitar en pacientes mayores.
Inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina	Duloxetina, milnacipran.	1A	Náuseas, palpitaciones, dolor de cabeza, fatiga, taquicardia, hipertensión.
ISRS	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina.	1A	Náuseas, disfunción sexual, aumento de peso, trastornos del sueño.
Gabepentínoides	Gabapentina, pregabalina.	1A	Sedación, mareos, aumento de peso, edema periférico.
Cannabinoides	Nabilona, dronabinol.	3C	Sedación, mareos, boca seca.
AINE		5D	Efectos adversos gastrointestinales, renales, cardiovasculares.
Opioides	Tramadol, otros opioides.	2D, 5D	Sedación, estreñimiento, adicción, hiperalgesia inducida por opioides.

Fuente: Crofford LJ. Fibromyalgia. En: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition Vol. II, Elsevier (59).

Compuestos tricíclicos: la amitriptilina y la ciclobenzaprina pueden utilizarse en el tratamiento de la FM. La amitriptilina es el antidepresivo más estudiado para reducir el dolor, problemas de sueño y fatiga; sin embargo, se ha cuestionado la calidad metodológica de los estudios (72). La respuesta ocurre a las 6 u 8 semanas, debe iniciarse con dosis bajas, no se han observado beneficios aumentando la dosis a 50mg/d. En un artículo de García el nivel de evidencia para la amitriptilina es 1A, se recomienda una dosis de 10 a 50mg/d, especialmente en casos de dolor severo incontrolado y problemas de sueño (73). Los efectos adversos más comunes son somnolencia, sequedad de boca y aumento de peso.

Duloxetina: un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, reporta una reducción del dolor y síntomas en el 30% de los casos. Hay informes de efectos positivos modestos sobre el sueño y la función. Se recomienda una dosis de 60mg/d para aquellos pacientes con ansiedad y depresión que no respondieron a la amitriptilina, nivel de evidencia 1A (74). Efectos secundarios de este fármaco incluyen náuseas, palpitaciones, dolor de cabeza, fatiga, taquicardia e hipertensión (7).

Milnaciprán: es un antidepresivo que beneficia la reducción del dolor, mejora la fatiga y calidad de vida, aunque no soluciona los problemas de sueño. En una revisión de 6 estudios con 4000 participantes que recibieron milnaciprán en dosis de 100

a 200mg/d o placebo durante 8 a 24 semanas, produjo alivio del dolor moderado y reducción de un 30% en la intensidad del mismo frente al grupo control (75). Se han reportado efectos adversos como náusea, palpitaciones, cefalea, fatiga, taquicardia, hipertensión y estreñimiento (7). Este fármaco se recomienda para personas con fatiga y problemas de memoria, aunque puede precipitar la hipertensión.

Pregabalina: el anticonvulsivante se utiliza en el tratamiento de la FM y síndromes dolorosos crónicos. En una actualización donde se revisaron 8 estudios, 5 con pregabalina y 3 con otros anticonvulsivantes, el promedio de la fase de tratamiento fue de 13 semanas, la calidad de evidencia fue insuficiente de la gabapentina, lacosamida y levetiracetam. Se reportó una reducción del dolor con pregabalina en el 50% al comparar con placebo (RR 1.59 con IC 95% 1.33 - 1.90) y un beneficio pequeño sobre problemas del sueño, se reporta como evento adverso el mareo (72).

Gabapentina: anticonvulsivante al igual que la pregabalina, su efecto analgésico se produce a través de la reducción de los neurotransmisores implicados en el procesamiento del dolor, ejemplo glutamato y sustancia P. Estos fármacos en un inicio se autorizaron como epilépticos pero ahora se usan en el tratamiento del dolor crónico. En un estudio realizado por Arnold y cols., refiere una mejoría del dolor en el 30% y efecto modesto

sobre el problema del sueño, se recomienda una dosis de 800 a 2400mg/d. Como eventos adversos la sedación, aumento de peso y mareo (7, 76).

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): se utilizan para tratar los síntomas de la FM e incluyen la fluoxetina, paroxetina y sertralina. Un metanálisis de los beneficios de la fluoxetina estableció efecto moderado sobre el dolor, sueño y fatiga (77). Como efectos secundarios se reportan náuseas, disfunción sexual y aumento de peso (7). La paroxetina y fluoxetina a dosis de 20 a 40mg/d se describen en 2 guías y se las considera como beneficiosas para la ansiedad comórbida o depresión (78).

Cannabinoides: derivan de la planta Cannabis Sativa L., su efecto es interactuando con el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1-R), expresado en las células neuronales y el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2-R) presente en células del sistema inmune (79). El cannabis contiene una variedad de componentes psicoactivos que incluye el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) el cual altera la nocicepción, cognición y función motora unido al CB1-R; y, el cannabidiol (CBD) que actúa como un antagonista de CB2-R y agonista del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT) que modifica el estado de ánimo y cognición (80).

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, para observar efectos analgésicos del cannabis en pacientes con FM, se utilizaron 3 variedades diferentes de cannabinoides: Bedrocan con más contenido de THC y menos CBD; Bediol con una composición casi similar entre THC-CBD; y Bedrolite que tiene más contenido CBD que THC; y un placebo que no contiene THC ni CBD. Los resultados revelaron respuestas analgésicas pequeñas después de 1 sola inhalación, especialmente con variedades ricas en THC (Bedrocan) y exclusivamente en el modelo del dolor por presión evocado. Ninguno de los tratamientos activos fue más eficaz para reducir las puntuaciones del dolor espontáneo que el placebo. Entre los efectos adversos importantes se señalaron tos durante la inhalación, dolor de garganta y náusea (80).

AINES: anti-inflamatorios no esteroides, no se ha demostrado su eficacia para el tratamiento del dolor en la FM, pues algunos ensayos no reportan beneficio terapéutico sobre placebo (81). Hay pruebas que sugieren que algunos fármacos utilizados para el dolor periférico como los AINES y opioides no sólo son ineficaces, sino que pueden exacerbar los síntomas. El uso de opioides en FM ha demostrado resultados engañosos, aunque el tramadol podría reducir moderadamente el dolor (58, 82). La naltrexona, un antagonista opioide, ha logrado resultados prometedores en el dolor relacionado con la FM, debido al aumento del tono en-

dorfinérgico por bloqueo transitorio de los receptores opioides en el SNC (83).

Combinación de fármacos: por la variabilidad de la expresión clínica de la FM puede requerir estrategias de terapia combinada de fármacos. Una revisión sistematizada evaluó la eficacia y seguridad de terapias combinadas vs. monoterapias o placebo. Los autores seleccionaron 16 estudios con 1474 pacientes, las combinaciones más comunes fueron amitriptilina con fluoxetina, tramadol con paracetamol y AINES con benzodiacepina. La combinación de terapia parecería tener mayor ventaja sobre el dolor que el tratamiento con un solo fármaco, con leves efectos secundarios informados, aunque los resultados estuvieron sesgados por la variabilidad de la muestra y heterogeneidad de los diseños (84).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

<p>- La fibromialgia es frecuente, afecta al 2% de la población (Cuenca-Ecuador), la relación mujer-hombre es de 7 a 1, altera la capacidad física y reduce la calidad de vida, es comparable con la AR.</p>
<p>- La fibromialgia se manifiesta por dolor generalizado que ocurre en pacientes con umbral de dolor disminuido (hiperalgesia), y dolor con estímulos normalmente inocuos (alodinia). El dolor puede ir acompañado de otros síntomas como fatiga, trastorno del sueño, disfunción cognitiva, deterioro funcional, colon irritable, rigidez, depresión y otros.</p>
<p>- El dolor músculo-esquelético en la fibromialgia es mantenido y ampliado centralmente, evidenciando un proceso alterado del dolor en la médula espinal y el cerebro.</p>
<p>- La fatiga es una característica clínica de la fibromialgia y a veces puede superponerse con el síndrome de fatiga crónica.</p>
<p>- Además del dolor, el sueño no reparador, fatiga, ansiedad, depresión, tienen un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud.</p>
<p>- El diagnóstico de fibromialgia se da en base a los síntomas y exclusión de otras enfermedades. Es importante utilizar los criterios de clasificación del 2010 del ACR, que incluye el índice de dolor generalizado por más de tres meses y una escala de severidad de los síntomas. Se pueden aplicar también los criterios de clasificación de 1990 a partir de los puntos dolorosos.</p>
<p>- En pacientes que padecen enfermedades reumáticas, hay mayor prevalencia de fibromialgia que en la población general, y muchas veces impide una adecuada evaluación de actividad de la enfermedad.</p>
<p>- Es común la alteración del sueño en fibromialgia, se ha confirmado con la polisomnografía que reduce la calidad del sueño e incremento del insomnio.</p>
<p>- Diagnosticada la fibromialgia hay que establecer un plan de tratamiento general que identifique los mecanismos causantes de dolor músculo-esquelético, con intervenciones no farmacológicas, como ejercicio gradual y baños de agua caliente, rehabilitación, soporte psicológico y fármacos como amitriptilina pregabalina o duloxetina.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Inanici F, Yunus MB. History of Fibromyalgia: past and present. *Curr Headache Pain Rep.* 2004; 8: 369-378.
2. Crofford L. Fibromyalgia. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology.* Tenth Edition Vol. II, Elsevier, 2017, p. 768-782.
3. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-171.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Re.* 2010;62:600-610.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38:1113-1122.
7. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311:1547-1555.
8. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 944-952.
9. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.
10. White KP, Speechley M, Harth M, et al. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* 1999;26:1570-1576.
11. Vincent A, Laht BD, Wolfe F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res.* 2013;65:786-792.
12. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, et al. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1093-1101.
13. Senna E, De Barros A, Silva E, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7
14. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador. A WHO-COPCORD study. *RheumatolInt.* 2016;36:1195-2014.
15. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A cross-sectional community-based study –Journal Clinical Rheumatology-JCR 2019 Epub ahead of print (publicación electrónica antes de imprimir). doi: 10.1097 / RHU.0000000000001131.
16. Berrocal-Kasay A. Fibromyalgia: a diagnosis that must be timely. *Rev. MedHered.* 2014;25:93-97
17. Lee YC, Lu B, Boire G, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:949-954.
18. Chavez Hidalgo D. Update on Fibromyalgia. *MedLeg Costa Rica.* 2013;30(1):83-88.
19. Casale R, Sarzi-Puttini P, Botto R, et al. Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(116):S105-113.
20. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al. A population based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med.* 2009;39:497-505.
21. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1682-1686.
22. De Lima LO, Zicarelli CAM, Matsumura AS, et al. Lower limb muscle strength and serotonin receptor gene polymorphism as factors associated in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol.* 2019;59:59.
23. Applbaum E, Lichtbroun A. Novel Sjogren's autoantibodies found in fibromyalgia patients with sicca and/or xerostomia. *Autoimmun Rev.* 2019;18:199-202.
24. Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, et al. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J ClinRheumatol.* 2014;20:146-150.
25. Eisenlohr-Moul TA, Crowford LJ, Howard TW, et al. Parasympathetic reactivity in fibromyalgia and temporomandibular disorder: associations with sleep problems, severity of symptoms and functional impairment. *J Pain.* 2015; 16:247-257.
26. Gobierno Federal de los Estados Unidos Mexicanos. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Fibromialgia en el Adulto. Consejo de Salubridad General, 2009.

27. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, et al. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis and the relationship with generalized chronic pain and its history. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R992-R1000.
28. McBeth J, Silman AJ, Gupta A, et al. Moderation of psychosocial risk factors through hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis dysfunction in the beginning of generalized chronic skeletal muscle pain: findings of a prospective study of cohort based on the population. *Arthritis Rheum* 2007;56:360-371.
29. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, et al. Perception of harmful and innocuous thermal stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic and catastrophic approach. *Pain*. 2003;102:243-250.
30. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic generalized pain. *Best practices Res Clin Rheumatol*. 2011;25:155-164.
31. Hidalgo FJ. Fibromialgia. Consideraciones etiopatogénicas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011; 18(6): 342-350.
32. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
33. Thieme K, Turk DC, Gracely RH, et al. The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *J Pain*. 2015;16:186– 196.
34. Tuzcu A, Baykara RA, Alisik M, et al. Alteration of thiol/disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medic*. 2019;62:12-18.
35. Yagiz On, A. Fibromyalgia or chronic widespread pain: Does it matter? *Itch&Pain* 2016;3:1-10.
36. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*. 2008;8:41-43.
37. Salaffi F, Giorgi V, Sirotti S, et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; noviembre 16. Online ahead of print.
38. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020; november 13. Doi:10.106/j.mayocpipo.2020.08.002. online ahead of print.
39. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):291-302.
40. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. Prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38:19-28.
41. Hasset AL, Cone JD, Patella SJ, et al. The role of catastrophizing in pain and depression in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2493-2500.
42. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33:101415.
43. Pacheco-Rodríguez D. Fibromyalgia. In: Pacheco-Rodríguez D, editor *Pacheco-Rodríguez D. Rheumatology for Primary Care Physicians REUMA*. 2nd. Edition, Chilean Society of Rheumatology; 2015, p. 187-210.
44. White KP, Speechley M, Harth M, et al. Epidemiology study of fibromyalgia in London: comparison of demographic and clinical characteristics in 100 random cases of fibromyalgia in the community versus controls. *J Rheumatol*. 1999;26:1577-1585.
45. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedict-Silva A. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44:222-230.
46. Dauvilliers Y, Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin*. 2001;31(1):18-33.
47. Walitt B, Fitzcharles M, Hasset A, et al. The longitudinal outcome of fibromyalgia: A study of 1555 patients. *J Rheumatol*. 2011;38:2238-2246.
48. Palomo-López P, Becerro R, Iglesias E, et al. Relationship of depression scores and ranges in women who suffer from fibromyalgia by age distribution: a case-control study. *World-views Evid Based Nurs*. 2019;16:211-220.
49. Atzeni F, Talotta R, Masala I.F, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019;37:S3-S10.
50. Stewart J, Mailler S, Muller D, et al. Rethinking the criteria for fibromyalgia in 2019: the ABC indicators. *J Pain Res*. 2019;10(12):2115-2124.
51. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329.
52. Wolfe F, Egloff N, Häuser W. Widespread pain and low widespread pain index scores among fibromyalgia positive cases assessed with 2010/2011 fibromyalgia criteria. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1743-1748.
53. Arnold LM, Clauw DJ, McCarbert BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Pro*. 2011;86:457-464.
54. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34:1275-1280.
55. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, et al. Chronic generalized pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med*.

2006;166:1649-1654.

56. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, et al. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1219-1225.

57. Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9:79-86.

58. MacFarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318-328.

59. Pourmand A, Davis S, Marchak A, et al. Virtual Reality as a Clinical tool for pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(8):53.

60. Bravo C, Skjaerven LH, Espart A, et al. Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract*. 2019;35(10):919-929.

61. Bernardy K, Klose P, Welsch P, et al. Efficacy, acceptability and safety of internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2019;23:3-14.

62. Mehta S, Peynenburg VA, Hadjistav H. Internet-delivered cognitive behavior therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med*. 2019;42(2):169-187.

63. De la Vega R, Roset R, Galán S, et al. Fibroline: A mobile app for improving the quality of life of Young people with fibromyalgia. *J Health Psychol*. 2018;23:67-78.

64. Torres E, Pedersen IN, Pérez JI. Randomized trial of a group music and imagery method (GrpMI) for women with fibromyalgia. *J Music Ther*. 2018;55:186-220.

65. Álvarez-Gallardo I, Bidonde J, Busch A, et al. Therapeutic validity of exercise interventions in the management of fibromyalgia. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(5):828-838.

66. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ*. 2018; 360:k851.

67. Ostrovsky Da. Tai Chi may be more effective for improving fibromyalgia symptoms than aerobic exercise. *Explore (NY)*. 2018;14:391-392.

68. Mohabbat AB, Mahapatra S, Jenkins SM, et al. Use of complementary and integrative therapies by fibromyalgia patients: a 14-year follow-up study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3:418-428.

69. Dailey DL, Vance CG, Rakel BA, et al. A randomized controlled trial of TENS for movement-evoked pain in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2019;72(5).

70. Guidelli GM, Tenti S, Nobile E, et al. Fibromyalgia syndrome and spa therapy: myth or reality? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5:19-26.

71. Hauser W, Fetzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11:505-521.

72. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, et al. Comparative efficacy, and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:532-543.

73. Eich W, Hauser W, Arnold B, et al. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. *Schmerz*. 2012;26:247-258.

74. García Á, Martínez N, Hernández S, et al. Abordaje clínico de la fibromialgia: síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática. *Reumatol Clin*. 2016;12(2):65-71.

75. Hauser W, Urrutia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD010292.

76. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1336-1344.

77. Perrot S, Russel IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain*. 2014;18(8):1067-1080.

78. Fitzcharles MA, Ste.Marie P, Goldenberg DI, et al. Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2012;18:119-126.

79. Pertwee R, Cascio M. Known pharmacological actions of delta-9-tetrahydrocannabinol and of four other chemical constituents of cannabis that activate cannabinoid receptors. In: Pertwee R, editor., editor. *Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press, 2014.

80. Van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(4):860-869.

81. Lautenschlager J. Present state of medication therapy in fibromyalgia síndrome. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:32-36.

82. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, et al. Opioid use in fibromyalgia: A cautionary Tale. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:640-648.
83. Metyas S, Chen CL, Yeter K, et al. Low dose naltrexone in the treatment of fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14:177-180.
84. Thorpe J, Shum B, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2) CD010585

ARTRITIS PRODUCIDA POR CRISTALES

Los cristales en las articulaciones pueden inducir monoartritis, oligoartritis y poliartritis. Una de las primeras enfermedades reconocidas por el depósito de cristales fue la gota. Descrita como podagra en el año 2640 a.C., que luego Hipócrates la describió como "la enfermedad intransitable" (1). Con el transcurrir de los años se pudo demostrar las alteraciones bioquímicas con producción de urato monosódico en la patogénesis de la gota, posteriormente se develaron otras artropatías inducidas por microcristales como la pseudogota reportada por McCarty en 1960.

El examen de líquido sinovial con la microscopia de luz polarizada permite la observación de los cristales, es prueba fundamental para un correcto diagnóstico e identifica cristales de Urato Monosódico (UMS), Cristales de Pirofosfato de Calcio (CPC) u otros cristales, a partir de lo cual se establecerá el mejor tratamiento (Ver fotos 5-1, 5-2).



Foto 5-1. Líquido sinovial normal.



Foto 5-2. Líquido sinovial inflamatorio leve (1), moderado (2) y severo (3).

Se han identificado artropatías inflamatorias por otros cristales como fosfato de calcio, oxalato de calcio, hidroxipatita e incluso los GCs. Todavía el diagnóstico de estas patologías no se realiza correctamente, el tratamiento es irregular sin el conocimiento y seguimiento de los pacientes, lo que conduce a que se transformen en artropatías crónicas dolorosas deformantes que deterioran la calidad de vida (Ver fotos 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9).

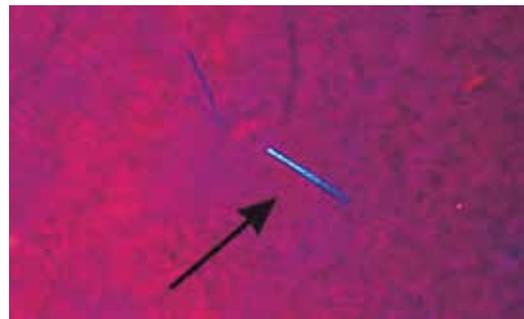


Foto 5-3. Cristal de ácido úrico.

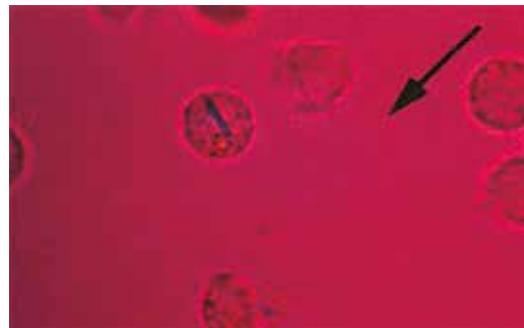


Foto 5-4. Cristal de ácido úrico al interior del leucocito polimorfo nuclear (patognomónico de la gota).

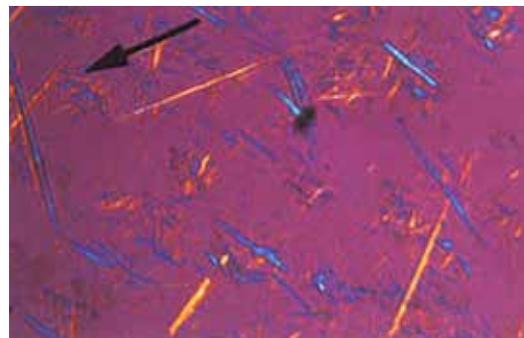


Foto 5-5. Cristales de ácido úrico en forma de agujas.

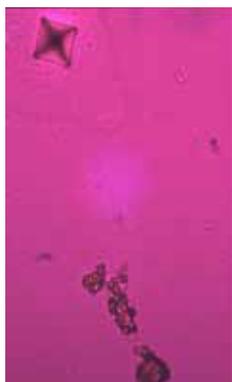


Foto 5-6. Cristal de oxalato de calcio.

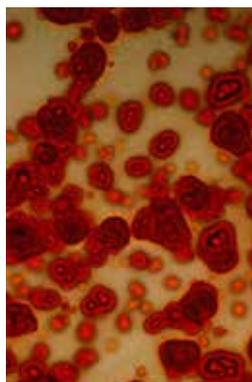
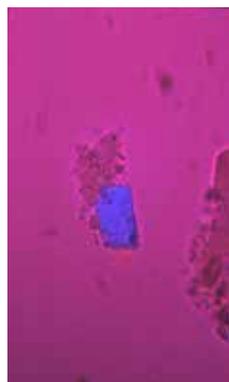


Foto 5-7. Cristales de hidroxapatita.



Fotos 5-8. Cristal de colesterol.

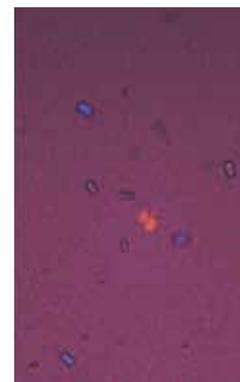


Foto 5-9. Cristales de fosfato de calcio.

GOTA

INTRODUCCIÓN

La gota es una condición inflamatoria que resulta de la precipitación de los cristales de UMS en articulaciones y otros tejidos. Los cristales se forman como consecuencia de la hiperuricemia con valores en suero de >6.8 mg/dl (2). Se le conoce también como la "enfermedad de los reyes", caracterizada por ataques recurrentes de artritis aguda en los que se puede identificar en los leucocitos del líquido sinovial cristales de UMS, como "sello" de la enfermedad. Existen depósitos de cristales de UMS alrededor de las articulaciones denominados tofos que deforman las mismas, pudiendo comprometer al riñón a nivel glomerular, tubular e intersticial, produciendo nefrolitiasis por UMS.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad metabólica que afecta más a varones en la etapa media de la vida en promedio de 40 años; además, mujeres posmenopáusicas y ancianos. Se considera a la gota como la artritis inflamatoria más común en los Estados Unidos (1). En países occidentales afecta del 1% a 2% de los adultos, variando con la edad y el sexo, así el 7% en hombres sobre los 65 años y 3% en mujeres sobre 85 años (3). En Reino Unido se incrementó la prevalencia de gota en el 2.49% (4), en Francia 0.9% (5), Colombia 0.56% (6), México 0.3% (7) y en el estudio COPCORD de Cuenca 0.4% (8).

Factores del medio ambiente: existe una relación bien definida entre el consumo de alcohol y la gota, el etanol en amplios estudios epidemiológicos está asociado con el desarrollo de la hiperuricemia y ataque de gota; el alcohol promueve la depleción de volumen y retención de uratos dependiendo de la bebida ingerida. La cerveza tiene mayor riesgo por ser rica en purinas en forma de guanosina, incluso sin etanol puede elevar los uratos en suero (9). Cantidades moderadas de vino no aumentan la frecuencia de gota. En contraste el consumo de vino (bajo en purinas) no incrementa los niveles de ácido úrico (10). La alimentación con carnes y mariscos aumenta la hiperurice-

mia y gota, en tanto que disminuye con el consumo de lácteos como la leche una vez al día y yogur (11, 12). Los alimentos como champiñones, lentejas, espinacas y coliflor no se asocian con la enfermedad. La hiperuricemia sube con el consumo de edulcorantes; los refrescos endulzados con fructosa o jugo de frutas tienen niveles más altos de urato sérico e incrementan la incidencia de gota. El aumento de la prevalencia de esta patología durante las últimas décadas, ha ocurrido en paralelo con un mayor uso industrial de la fructosa, en lugar de la glucosa; sin embargo, la ingesta de purina modifica los valores de urato máximo 1 mg/dl (13).

Factores genéticos: se reconoce a la gota como un trastorno familiar cuya incidencia se reporta entre 11% y el 80%. Las concentraciones de urato sérico estarían determinadas por rasgos poligénicos. Existe una genética identificada en las formas raras de hiperuricemia como la deficiencia de la hipoxantina fosforibosiltransferasa, la nefropatía por hiperuricemia familiar o la hiperactividad de la fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa, que aparecen en la niñez y adultos jóvenes; sin embargo, en la mayoría de los casos, el mecanismo de hiperuricemia es dado por una deficiente excreción del ácido úrico (14).

Mediante la metodología del GWAS, los genes identificados como importantes en los niveles de ácido úrico son SLC2A9/GLUT9 y ABCG2 (15). Algunos polimorfismos como el SLC2A9, disminuyen los niveles séricos de urato, mejoran la excreción renal y protegen de la gota en mujeres, en tanto que el polimorfismo ABCG2, rs2231142, se ha asociado con mayor incidencia de gota solo en hombres, falta todavía esclarecer la participación de otros genes en la presencia de la gota.

HIPERURICEMIA

En un sentido absoluto físico-químico, la hiperuricemia ocurre cuando la concentración de urato en suero excede el límite de la solubilidad del urato monosódico de 6.8 mg/dl, con un valor de urato sérico en exceso de 7 mg/dl, existe mayor riesgo de artritis gotosa y cálculos renales. El ácido úrico (urato monosódico) es un producto de degradación del metabolismo de las purinas, la patogénesis de la gota requiere de la formación excesiva de uratos en capacidad de precipitar, formar cristales y generar una respuesta inflamatoria.

La hiperuricemia y el urato inhiben la síntesis del óxido nítrico vasodilatador, induce la proliferación de células musculares lisas que estimulan las vías de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas) y acelera la síntesis de la ciclooxigenasa-2 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, lo que contribuye a la vasoconstricción arterial (16, 17). Estimula el sistema renina-angiotensina en el riñón e induce la inflamación intersticial promoviendo la hipertensión arterial, en contraste la hiperuricemia podría proteger de la demencia, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple y Huntington (18, 19, 20). También, la hiperuricemia promueve la resistencia a la insulina en células adiposas, reduce la síntesis de 1.25 (OH) vitamina D3 (21) y podría servir como biomarcador de la artrosis.

Producción de uratos: existe un equilibrio entre la producción y eliminación de uratos. La hiperuricemia es el resultado de la sobreproducción de urato, deficiente excreción o una combinación de ambos. La mayoría de personas tienen valores en suero entre 4 y 6.8mg/dl, con una reserva de 1000 mg (22). La ingesta de purinas contribuye en el 10% del total de ácido úrico del cuerpo. Son sintetizadas en el hígado. Las purinas son difíciles de sintetizar por lo que durante su degradación ocurre procesos de reutilización, por vías alternas o de rescate del ARN y ADN, con enzimas como las adenosina-fosforibosil-transferasa (APRT) y la hipoxantina-guanina-fosforibosil transferasa (HGPRT), al final de este proceso bioquímico, la enzima xantina-oxidasa actúa en la oxidación de la hipoxantina a xantina y xantina a ácido úrico.

Causas de sobreproducción de ácido úrico: puede ocurrir por errores innatos en el metabolismo de las purinas que conducen a la sobreproducción de uratos. Un incremento de la enzima fosforibosil pirofosfato sintetasa (PRPP) acelera la biosíntesis de purinas. La deficiencia de la HGPRT genera deterioro en el rescate de purina y aumento del sustrato para la generación de ácido úrico. La deficiencia completa de HGPRT produce el síndrome de Lesch Nyhan, ligado al cromosoma X, se caracteriza por retraso mental, nefrolitiasis, automutilación y elevación de ácido úrico con ataques de gota. Las deficiencias de glucosa-6-fosfatasa disminuyen la excreción renal de urato y causa hiperuricemia (23). Puede ocurrir depósito de cristales de ácido úrico de forma oculta o en forma de masas (tofos), sin manifestaciones clínicas de la gota (24).

Factores secundarios que producen hiperuricemia: están las enfermedades con recambio de células eritropoyéticas, mielopoyéticas y linfopoyéticas, anemia hemolítica autoinmune, anemia megaloblástica, enfermedad de células falciformes, policitemia vera, talasemias, leucemias, linfomas, mieloma (25); la trombocitosis se ha asociado con hiperuricemia. Al igual los tumores sólidos, el síndrome de lisis tumoral, enfermedades para proteínas, quimioterapia, pacientes con psoriasis, sarcoidosis y estado epiléptico presentan niveles altos de urato monosódico. El ejercicio vigoroso y prolongado puede inducir la elevación transitoria del ácido úrico; además, miopatías metabólicas y mitocondriales.

Excreción de urato: los humanos no tienen la capacidad de metabolizar el urato por lo que debe ser eliminado, participando del mismo el tracto gastrointestinal y los riñones. Por el intestino se elimina entre el 20% al 30% de la carga del ácido úrico diario, incrementándose de manera compensatoria en los casos de insuficiencia renal. El riñón es el órgano principal de excreción del urato, existe un mecanismo complejo, el urato en forma de anión entra en el torrente circulatorio, el 100% ingresa a la arteriola aferente y procede la ultrafiltración en el glomérulo, luego en el túbulo proximal ocurre la reabsorción de urato del 90% a 98%, después la secreción del urato reabsorbido se transfiere al túbulo, excretándose el 10% (26).

Existen transportadores de iones orgánicos conocidos como (OAT) que contribuyen a los movimientos del urato en ambas direcciones a través del túbulo proximal (27). Entre las causas renales de hiperuricemia tenemos la mutación que activa al transportador URAT 1, aumentando la reabsorción e hiperuricemia, con riesgo de insuficiencia renal aguda o crónica y enfermedades sistémicas. Los niños tienen bajos niveles de urato, en adultos se incrementa siendo mayor con la edad y en hombres, en las mujeres se eleva el ácido úrico luego de la menopausia,

los estrógenos y progesterona pueden promover la excreción de urato (28). Los andrógenos aportan a la hiperuricemia infiriendo lo señalado por Hipócrates que los "eunucos no tienen gota".

Las enfermedades sistémicas como la insuficiencia glomerular ya sea aguda o crónica promueve la hiperuricemia, enfermedad hepática o renal, infarto de miocardio y deshidratación. Los fármacos como la metformina, antihipertensivos, espironolactona y salicilatos a dosis bajas promueven la hiperuricemia y gota; en tanto, que los salicilatos a dosis altas son uricosúricos. Los antituberculosos pirazinamida, etambutol, reducen la excreción de urato tubular y promueven la hiperuricemia, la ciclosporina causa lesión túbulo intersticial y hialinosis arterial.

Entre las toxinas que pueden producir hiperuricemia está el plomo que es común en la producción cervecera, en recipientes revestidos de plomo o radiadores de automóviles. Como efecto adverso en riñón conduce a la fibrosis intersticial y perivascular, así como a la degeneración glomerular y tubular produciendo la gota saturnina. La dieta tiene efectos significativos en los niveles séricos de urato e hiperuricemia, son fuente de purinas los alimentos como mariscos o carnes rojas en particular vísceras, efecto contrario produce el consumo de hojas verdes (11).

Formación de cristales transición de la hiperuricemia a la gota: la formación de cristales implica procesos físico-químicos, regulado por proteínas del líquido sinovial e inmunoglobulinas, el urato cristalizado induce ataque de gota. El 98% de ácido úrico se encuentra en forma de urato monosódico monohidratado. En concentraciones superiores a 6.8 mg/dl, los uratos superan su límite de solubilidad, potenciando la precipitación de cristales en forma de aguja con respuesta inflamatoria; una minoría con hiperuricemia desarrollan la gota (28); existen otros factores que influyen en la formación de cristales de urato. En modelos in vitro se señalan factores medioambientales como el pH, la temperatura, contenido de sal y la vibración de moléculas grandes (29).

El urato se precipita en zonas de pH y temperatura baja, lo que justificaría que el ataque de gota ocurre en la primera MTF en el 90%; otro factor sería la biología de las articulaciones, algunos autores sostienen que el urato se excreta más lentamente en ciertas articulaciones, produciendo una concentración de urato dentro del espacio articular (30). Una vez que se forman los cristales de urato en el endotelio fenestrado de la membrana sinovial sirve como trampa de cristales evitando que se dispersen o disuelvan en la circulación. Otros autores plantean que la precipitación de cristales ocurre por el envejecimiento del cartílago (artrosis) o por cambios en propiedades químicas de los glucosaminoglicanos y proteoglicanos.

Un estudio demostró que posiblemente los condrocitos lesionados de la artrosis pueden secretar urato en el líquido sinovial produciendo excesos locales de urato, en correlación con incremento de IL-18 e IL-1Beta (31). Varias investigaciones han planteado que la cristalización de uratos es un proceso autoinmune asistido, el anticuerpo IgG se une a los monómeros de urato monosódico, que permite el apilamiento de los cristales a pesar de las fuerzas de dispersión que existen en el fluido sinovial. Un estudio señala el papel de anticuerpos IgM específicos de cristales de urato en la nucleación y formación de cristales de urato. Los cristales pueden depositarse tanto en el cartílago como en el sinovio; por lo tanto, un trauma local puede desplazar cristales desde el cartílago al espacio articular e iniciar la respuesta inflamatoria (32).

Respuesta inflamatoria a los cristales de UMS: los cristales de ácido úrico activan los leucocitos sinoviales complementarios y residentes, incitando el flujo de neutrófilos que promueven mayor inflamación. En la forma cristalina el ácido úrico es potente desencadenante de inflamación. McCarty y Faires en 1960 se autoinyectaron cristales de urato en sus articulaciones de rodillas y experimentaron brotes de inflamación aguda. En la clínica, el diagnóstico de gota se hace tras la aspiración de la articulación, el examen de líquido sinovial con microscopía de luz polarizada y la observación de cristales de UMS, neutrófilos y cristales intracelulares confirmando la actividad fagocítica (33).

Las superficies polianiónicas de los cristales de ácido úrico, brindan oportunidades para la precipitación de C3 y posterior activación de los componentes del complemento, algunos autores han demostrado la capacidad de los cristales de ácido úrico para activar el complemento de suero empobrecido en C2, lo cual confirma la activación de la vía alternativa, existe también activación del complemento por la vía clásica. Los cristales de urato poseen la capacidad de unirse a los anticuerpos con una activación adicional de la vía clásica, dependiente de la PCR e independiente de la Ig. Un resultado de la activación del complemento es la formación del complejo de ataque de membrana (34) y la generación de C5a, este último es un vasodilatador y quimioatrayente para células inflamatorias como los neutrófilos.

Los cristales de ácido úrico interactúan y estimulan un amplio rango de células inflamatorias a través de varios mecanismos como el reconocimiento de los cristales vía receptores TLR, interacción entre los cristales de colesterol en la membrana celular y mecanismos de fagocitosis directa. Los cristales de ácido úrico activan varias moléculas de señalización intracelular como PI3K, el ERK, fosfolipasas C y D, generando alteraciones del citoesqueleto, producción de citoquinas, inducción de fagocitosis

y superóxido (35). El inflammasoma NLRP3 (complejo molecular citosólico) se activa con la presencia de cristales de ácido úrico, estimulando la generación de IL-1 β (36). De persistir el proceso inflamatorio, se transforma en gota crónica y tofácea, las citoquinas contribuirán a la destrucción del hueso y cartílago.

Iniciación y propagación de la gota: la gota tiene una sintomatología casi explosiva, de una respuesta inflamatoria que determina cambios celulares, con la formación de cristales existen mediadores celulares ya disponibles, así como células que son capaces de generar respuestas a los cristales de urato que ya están ubicadas dentro de la articulación. La interacción de los cristales con los tejidos locales es facilitada en parte por la IgG y la opsonización del complemento. El macrófago se activa y fagocita el cristal, se producen citoquinas como la IL-1 β , TNF, IL-6 y la quimoquina IL-8 (37), así como la liberación de MMP potencialmente destructora de tejidos y radicales de oxígeno tóxicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la evolución de la gota se pueden reconocer tres etapas: hiperuricemia asintomática, crisis de gota con período intercrítico asintomático y gota tofácea; sin embargo, una reciente evidencia ecográfica identifica la presencia de microtofos intraarticulares en pacientes con "hiperuricemia asintomática", por lo que algunos autores sugieren una fase adicional de "depósitos de UM asintomáticos" después de hiperuricemia asintomática y antes de ataque agudo o exacerbaciones intermitentes (38).

Hiperuricemia asintomática: el nivel de ácido úrico es alto; sin embargo, la artritis o nefrolitiasis producida por la gota todavía no se ha manifestado. La mayoría de personas con hiperuricemia son asintomáticos, esta alteración del ácido úrico podría persistir por 15 años antes del primer ataque de gota. Según el estudio de Framingham de 1950-2002, con seguimiento de 28 años, se presentó una incidencia de gota en 4.0 en hombres y 1.4 en mujeres por 1000 personas al año (39, 40).

Si los valores de ácido úrico son iguales o superiores a 8mg/dl, la tasa de incidencia anual de gota en hombres es de 32.9 y en mujeres de 27.3 por 1000 personas-año. La nefrolitiasis aparece con ácido úrico muy elevado e incremento de la excreción urinaria. Se ha descrito que del 10% al 40% de sujetos con gota tienen más de un ataque de cólico renal antes del primer evento articular (41). La fase de hiperuricemia asintomática culmina con el primer ataque de urolitiasis o artritis gotosa.

Artritis gotosa aguda: se produce en la mayoría de los casos entre los 40 y 60 años en varones y en mujeres luego de los 60 años. Un cuadro articular inflamatorio antes de los 25 años

debemos sospechar en un defecto enzimático o la presencia de fármacos como la ciclosporina que inducen el ataque. El cuadro de ataque agudo de gota es de dolor articular de inicio rápido, intenso, tumefacción con eritema, que alcanza su máxima intensidad entre 6 a 12 horas, por la noche al acostarse la persona está asintomática, pero durante la madrugada inicia el cuadro doloroso inflamatorio severo. El primer ataque es monoarticular, usualmente afecta la primera articulación MTF (podagra) o dedo gordo del pie en un 85% al 90% (42).

Otras articulaciones y tejidos afectados pueden localizarse a nivel tarsal y subtalar del pie, tobillo, rodilla, codo, MCF o interfalángicas de la mano, la inserción del tendón de Aquiles, las bolsas de olecranon o del tendón patelar (41). Los ataques agudos rara vez afectan hombros, caderas, columna vertebral, bursas y tendones. Puede existir predilección por articulaciones previamente afectadas como los nódulos de Heberden en mujeres mayores (43). El dolor es incapacitante y limitante, que incluso puede despertar al paciente durante las noches y se asocia con pocos síntomas constitucionales (Ver fotos 5-10, 5-11).



Fotos 5-10, 5-11. Ataque agudo de gota en la primera MTF. Tumefacción y color violáceo sobre la articulación.

En un 10% de pacientes la gota puede ser de presentación oligoarticular y en otros casos el ataque de gota aguda puede involucrar más articulaciones y ser poliarticular, se acompaña de fiebre, especialmente en ancianos. Los episodios al inicio tienden a ser autolimitados de 3 a 10 días, con descamación de la piel eritematosa. La forma sistémica de inflamación se presenta con

fiebre, leucocitosis y VSG muy elevada, pudiendo aparecer como un proceso séptico. Es importante señalar que la mayoría de veces, la gota tiene naturaleza episódica, donde los cuadros se alternan con largos períodos intercríticos que no tienen síntomas.

Los pacientes con gota pueden tener un curso muy variable, con el tiempo los ataques se tornan frecuentes con intervalos más cortos, duraderos, que se resuelven de forma incompleta. Otra presentación es que la inflamación gotosa se vuelve menos aguda con artritis crónica de bajo grado. La presencia de gota, luego de la prescripción de terapia para la disminución de uratos está bien establecida (44). En personas de edad avanzada se ha reportado incremento de los niveles de ácido úrico con ciertos fármacos que inducen gota como los diuréticos, ciclosporina o heparina (45).

El diagnóstico se basa en la observación de los cristales en líquido sinovial, obtenido mediante la aspiración de la articulación (artrocentesis) que sufre ataque de gota. Los cristales tienen forma de aguja con birrefringencia negativa, al examen con microscopía de luz polarizada compensada, dependiendo de la proyección del analizador, se observan los cristales de color amarillo o azul, contribuyendo al diagnóstico definitivo de gota (46). Debe plantearse diagnóstico presuntivo de gota cuando existe la triada de artritis monoarticular aguda, hiperuricemia y respuesta dramática a la terapia con colchicina (47). (Ver Fotos 5-12, 5-13, 5-14).



Foto 5-12. Artritis y deformidad en rodillas por gota.



Foto 5-13. Ataque de gota en tobillo.



Foto 5-14. Artrocentesis en rodilla.

La ecografía es una opción para diagnosticar la gota aguda. Los cristales que flotan en el líquido sinovial aparecen como pequeños agregados ecoicos. En la superficie del cartílago se observa como una banda superficial, hiperecoico e irregular llamada "signo de contorno doble" o formación de hielo con urato, identificándose en el 92% de las articulaciones gotosas y en ningún paciente con otro tipo de artritis (48). Es visible un característico material tofáceo no homogéneo rodeado por un borde anecoico. La RNM resulta más efectiva que la ecografía para detectar erosiones gotosas, en pacientes con gota con radiografías normales (49).

Gota intercrítica: se aplica este término para referirse al período entre ataques de gota. La mayoría de personas presenta un segundo ataque entre 6 meses a 2 años; sin embargo, existen algunos que nunca tienen un segundo ataque. Gutman reporta que el 62% presentó recurrencia en 1 año, 16% en 1 a 2 años, 11% en 2 a 5 años y 4% en 5 a 10 años; no se presentó ataque de gota en un 7% en 10 años o más (50). En el seguimiento de pacientes con gota se ha observado que los ataques posteriores son menos explosivos y la recuperación es completa. Hay cambios radiográficos que pueden presentarse en el período intercrítico en pacientes con hiperuricemia grave aunque no tenga tofos. Se pueden observar cristales en articulaciones asintomáticas, a menudo asociadas con leucocitosis leve de líquido sinovial, lo que indica un potencial daño articular entre los ataques de gota.

Artritis gotosa crónica: los pacientes pueden presentar una fase de gota poliarticular crónica, sin dolor ni períodos intercríticos. En estos casos la gota puede confundirse con otros cuadros de artritis. El tiempo entre el ataque inicial y los síntomas crónicos es variable y puede oscilar entre los 3 y 42 años, con un promedio de 6 y 11 años entre el primer ataque y la artritis crónica. La historia de la gota se caracteriza por inflamación crónica y depósito de cristales en forma de tofos; incluso en la gota intercrítica

existe inflamación de bajo grado. En este proceso se activan las interleuquinas, quimiocinas, proteasas y oxidantes; resisten a la fagocitosis de los cristales por los leucocitos y puede llevar a la sinovitis crónica, con pérdida del cartílago y erosión ósea (Ver fotos 5-15 y 5-16).



Fotos 5-15, 5-16. Gota crónica con hiperpigmentación y deformidad a nivel de la primera MTF.

Gota Tofácea: ocurre frente a la incapacidad crónica de eliminar el urato tan rápido como se produce, los cristales de urato se precipitan en el cartílago, membrana sinovial, tendones, tejidos blandos y otros lugares. Se correlaciona con la duración y severidad de la hiperuricemia y se localiza con más frecuencia en muñecas, dedos, oído externo, rodilla, bursa olecraneana y tendón de Aquiles. Los tofos producen tumescencia irregular asimétrica; el proceso de formación avanza insidiosamente. Los grandes tofos subcutáneos pueden llevar a deformidades grotescas, en particular de manos y pies. En ciertos casos la piel brillante, tensa, delgada puede ulcerarse y extruir material blanco, calcáreo pastoso compuesto de cristales de urato (Ver fotos 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21).



Foto 5-17. Gota tofácea severa sobre las IFP e IFD.



Foto 5-18. Tofos sobre la IFD.



Foto 5-19. Gota tofácea sobre la primera MTF.



Foto 5-20. Gota tofácea sobre la primera MTF, con presencia de úlcera.



Foto 5-21. Tofos en hélix y antihélix.

GOTA Y COMORBILIDADES

La gota se asocia con la obesidad e ingesta alimenticia excesiva, se ha demostrado que los pacientes con gota presentan hipertrigliceridemia e intolerancia a la glucosa. Los sujetos con gota que ingieren alcohol en exceso tienen triglicéridos en suero más altos que los sujetos de control con obesidad y los que tienen gota y no beben alcohol (51). Del 2% al 50% de pacientes con diabetes mellitus presentan hiperuricemia, informándose de artritis gotosa entre el 0.1% al 9% de los mismos. Se ha notificado hiperuricemia del 22% al 38% de los pacientes con hipertensión no tratada. La hiperuricemia puede ser un indicio potencial de hipertensión en varones adolescentes (52). Un cuarto de pacientes con gota clásica, presentan hipertensión arterial, aunque la misma no se relaciona con la duración de la enfermedad. La in-

suficiencia renal se asocia frecuentemente con hiperuricemia y gota. La hiperuricemia es causa muy frecuente de nefrolitiasis.

DIAGNÓSTICO

La prueba de oro para el diagnóstico del ataque de gota se realiza con el análisis microscópico del líquido sinovial extraído de las articulaciones afectadas, identificando la presencia de cristales de uratos y cristales intracelulares en forma de aguja con birrefringencia negativa. También se puede confirmar el diagnóstico al examen microscópico en el material aspirado del tofo. Los cristales de urato monosódico se podrían encontrar en articulaciones asintomáticas durante el período intercrítico, por lo que se debe realizar la artrocentesis luego del ataque agudo de gota (53) (Ver fotos 5-22, 5-23).



Foto 5-22. Líquido sinovial de paciente con gota tofácea.

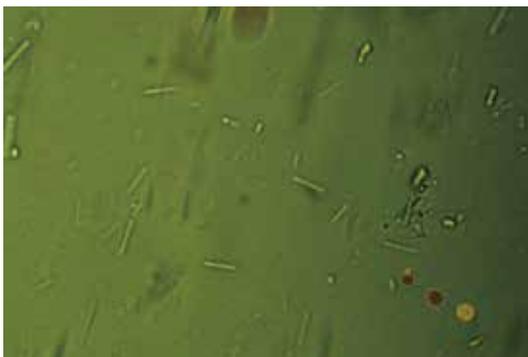


Foto 5-23. Cristales de ácido úrico en líquido sinovial observada con microscopia de luz normal.

En los primeros ataques de la gota los rayos X de articulaciones comprometidas no son de mucha ayuda, excepto si se sospecha de una fractura. En los casos de gota crónica avanzada los rayos X permiten observar las erosiones periarticulares, con esclerosis marginal y bordes proliferantes de hueso (Ver fotos 5-24 y 5-25). La ecografía permite identificar los cristales de urato monosódi-

co a lo largo de la superficie del cartílago articular, así también en el tejido sinovial y los tendones. Los cristales de ácido úrico que flotan en el líquido sinovial se observan como pequeños agregados ecoicos (54). La ecografía puede ser de utilidad para realizar la artrocentesis en lugares difíciles.



Foto 5-24. Erosiones en sacabocados en MCF.



Foto 5-25. Proliferación ósea en medio pie y calcáneo.

LIMITACIONES DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico de la gota por la presentación típica ha sido clínico, respaldado por los criterios de clasificación de la ACR de 1977 (Ver tabla 5-1); sin embargo, se ha descrito que en atención primaria los signos y síntomas contribuirían al diagnóstico de gota, aunque no hayan podido ser identificados los cristales (55). Se debe tener presente otras formas de afectación como la gota oligoarticular o poliarticular, gota en mujeres que cursa con ataques menos dolorosos en sitios inusuales, con ácido úrico normal y articulaciones parcialmente inflamadas. En este contexto la gota se diagnostica si se busca de manera rutinaria los cristales de urato monosódico en todas las artritis no clasificadas como recomienda EULAR (46). Por otro lado, los niveles de ácido úrico en sangre tienen una sensibilidad y especificidad muy baja como para que sean aplicadas como prueba de diagnóstico, incluso los niveles de ácido úrico tienden a disminuir durante los ataques de gota (56).

Tabla 5-1. Criterios de diagnóstico de la ACR de la artritis gotosa aguda.

La presencia de cristales de urato característicos en el líquido articular, o un tofo que contiene cristales de urato por medios químicos o microscopía de luz polarizada, o la presencia de 6 de los siguientes fenómenos clínicos, de laboratorio y radiográficos:

- Más de un ataque de artritis aguda.
- Inflamación máxima desarrollada dentro de 1 día.
- Ataque de artritis monoarticular.
- Enrojecimiento articular observado.
- Primera articulación metatarsofalángica dolorosa o inflamada.
- Ataque unilateral que afecta la primera articulación metatarsofalángica.
- Ataque unilateral que afecta la articulación tarsal.
- Sospecha de tofo.
- Hiperuricemia.
- Hinchazón asimétrica dentro de una articulación (radiografía).
- Quistes subcorticales sin erosiones (radiografía).
- Cultivo negativo de líquido articular para microorganismos durante el ataque de inflamación articular.

Fuente: Wallace SL, Robinson H, Masi At, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 895-900 (57).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la gota depende del tipo de presentación clínica, así como de las características individuales que tiene el paciente durante el ataque de la enfermedad.

Objetivos:

1. Detener con celeridad el ataque agudo de gota.
2. Prevenir nuevos procesos inflamatorios agudos de gota.
3. Mantener en sangre la normalidad del ácido úrico, evitando la formación de nuevos cristales.
4. Recordar que puede presentarse un nuevo cuadro inflamatorio después de iniciar con altas dosis de tratamiento hipouricemiante.
5. Establecer las causas de la gota y afecciones asociadas, la más común el síndrome metabólico.

ATAQUE AGUDO

Se recomienda como medidas generales el reposo y la aplicación de hielo en las articulaciones afectadas. Los fármacos deberían servir para controlar la inflamación y el rápido alivio de los síntomas, los AINE, colchicina, GCs y biológicos que inhiben la

IL-1. El tratamiento temprano de la gota determina una resolución rápida del cuadro articular doloroso. La gota en un inicio es autolimitada y desaparece espontáneamente, con el tratamiento lo que conseguimos es acelerar una resolución rápida de los síntomas. El tratamiento puede ser con fármacos combinados entre sí.

Colchicina: según las guías clínicas de EULAR y ACR es lo recomendado para el ataque agudo de la gota, la presentación es de tabletas de 0.5mg, la evidencia sugiere iniciar con una dosis de 1mg, luego de una hora 0.5mg y continuar administrando 0.5mg cada 8 horas, luego con dosis bajas de colchicina de 0.5mg cada 12 horas por 1 a 2 semanas (58). La profilaxis de nuevos ataques debe ser 0.5mg por el lapso de 6 meses. No se recomienda la colchicina a pacientes que están tomando hipolipemiantes o claritromicina (59). Cerca del 40% presentan alivio del dolor del 50% dentro de las 24h. Como efectos adversos los pacientes pueden presentar diarrea y vómito. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado, de pacientes con dosis de 0.5mg 2 veces al día, se observó la presencia de menor número de crisis al comparar con placebo (60).

Glucocorticoides (GCs): un curso corto de GCs sistémico en dosis de 25mg a 30mg por 3 días y luego suspender rápidamente (61). Resultan una buena opción cuando existen contraindicaciones para la colchicina o los AINE, especialmente en casos de alteración hepática, renal y compromiso poliarticular. En un estudio que compara prednisolona 30mg diarios por 5 días frente a indometacina y diclofenaco vía muscular, se observó diferencia con prednisona y menos eventos adversos como hemorragia gastrointestinal 0% vs. 11%, dolor abdominal 0% vs. 30% (62,63). En el caso de GCS intrarticulares en un estudio no controlado se evidenció que la inyección intrarticular ayuda a mejorar y resolver en forma temprana la sintomatología de la gota; sin embargo, hay algunos casos de reporte anecdótico de ataques de rebote.

AINE: todos los AINE han mostrado una eficacia similar, la indometacina sería el de mejores resultados; sin embargo, no hay evidencia concluyente de ser el ideal. Utilizar los inhibidores de la COX2 es una opción al presentar contraindicación gastrointestinal. Se debe tener en cuenta los efectos adversos de los AINE como los cardiovasculares, interacciones medicamentosas o anticoagulantes, en estos casos utilizar el AINE excepcionalmente (64) (Ver tabla 5-2).

Tabla 5-2. Recomendaciones de la ACR para tratamiento de primera línea en ataque agudo de gota.

<p style="text-align: center;">ATAQUE AGUDO DE GOTA (monoarticular u oligoarticular leve a moderado)</p>	Opciones iniciales de tratamiento	Consideraciones del tratamiento	Manejo de seguimiento
	<p>Colchicina 1 mg seguido de 0.5 mg una hora después</p>	<p>Considerar alternativa si el paciente tiene historia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ataque de >36 horas de duración. • Intolerancia o alergia a la colchicina. • Historia previa de dosis aguda de colchicina en los últimos 14 días, en un paciente con colchicina diaria profiláctica. • Uso concomitante de CYP3A4 e inhibidores de p-glicoproteína. 	<p>Opción de continuar colchicina 0.5 mg/día o cada 12 horas hasta resolución completa del ataque.</p>
	<p>Prednisona 0.5mg/kg o equivalente</p>	<p>Considerar alternativa si el paciente tiene historia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes, en especial si está mal controlada. • Intolerancia conocida a la prednisona. • Hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva, en especial con control inadecuado. 	<p>Prednisona 5-10 días dosis completa y suspender, o 2-5 días dosis completa y realizar descenso gradual de 7 a 10 días o hasta terminar el ataque.</p>
	<p>Dosis máxima de AINE (por ejemplo: Indometacina 50 mg/día, naproxeno 500 mg/12hs, ibuprofeno 800 mg/8hs)</p>	<p>Considerar alternativa si el paciente tiene historia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades de úlcera péptica o gastritis. • Intolerancia a los AINE o alergias. • Insuficiencia renal en estadio 2 o más. • Hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva, en especial con control inadecuado. • Enfermedad cardiovascular conocida. 	<p>Continuar a dosis máxima hasta que el ataque desaparezca en su totalidad.</p>

Fuente: Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part. 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1447-61 (65).

HIPOURICEMIANTES

Alopurinol: ha sido utilizado como fármaco de primera línea para el tratamiento de disminución de uratos, representa una opción efectiva y segura. Es un análogo purínico de la hipoxantina que junto al metabolito activo oxipurinol inhibe competitivamente la xantina oxidasa, responsable de la transformación de la hipoxantina y xantina a ácido úrico, reduciendo la cantidad total de ácido úrico formado. La recomendación es iniciar con dosis bajas de 100mg por día y luego incrementar la dosis a 300mg para evitar los efectos adversos que puedan presentarse (66). En ciertos casos hay intolerancia cutánea del alopurinol en los primeros 3 meses, aunque es rara si la función renal está conservada, en algunos pacientes podría presentarse sarpullido, prurito, diarrea, citopenias y síndrome de hipersensibilidad (síndrome sistémico de erupción cutánea con eosinófilos), síndrome de Stevens-Johnson y epidermólisis tóxica.

Febuxostat: derivado del ácido tiazol carboxílico, inhibidor selectivo no purino de la xantina oxidasa, que se administra por vía oral y experimenta un metabolismo hepático. Debe iniciarse con una dosis de 40mg e incrementar a 80mg por día si el ácido úrico no está por debajo de 6mg/dL, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada el febuxostat a 80mg resultó mejor que el alopurinol 300mg, reduciendo el ácido úrico menos de 6mg/dL. Se ha reportado elevación de las transaminasas. No se recomienda en pacientes con enfermedad cardíaca severa. Este fármaco se excreta el 50% por vía renal y 50% por heces, por lo que no se requiere ajustar la dosis en pacientes con falla renal leve a moderada (67).

Ataques de gota refractarios: en pacientes que tienen ataques de gota refractarios se convierte en un serio problema, debido a que en la inflamación de la gota hay un importante papel de la IL-1 β , algunos autores han propuesto el uso de agentes biológicos que bloquean a esta citoquina, se reportan tres biológicos: canakinumab, rilonacept y anakinra. Dos estudios con canakinumab tipo aleatorio fueron aprobados por la EMA (64). Estos fármacos recientemente investigados en gota resultan opciones prometedoras en ataque agudo y profilaxis. Anakinra, que es un antagonista del receptor IL-1 es uno de los primeros de estos fármacos que ha demostrado eficacia en un estudio con 10 pacientes con gota aguda (68).

Conclusiones

- La artritis aguda provocada por microcristales de urato monosódico debe ser tratada de inmediato si no existe contraindicaciones.
- La gota es una de las artritis inflamatorias más comunes y puede asociarse con enfermedad renal y cardiovascular.

- La prueba de oro para el diagnóstico de gota es el estudio de líquido sinovial y la identificación de cristales de urato monosódico en forma de aguja con birrefringencia negativa.
- El ataque agudo de gota debe ser tratado con colchicina, anti-inflamatorios y en ciertos casos GCs.
- El alopurinol, análogo purínico de la hipoxantina es el fármaco recomendado para disminuir a menos de 6mg/dL el ácido úrico y movilizar los uratos de los tofos.
- El febuxostat, inhibidor selectivo de la xantina oxidasa es recomendable en pacientes con intolerancia e ineffectividad al alopurinol.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO DE CALCIO

INTRODUCCIÓN

Se han identificado con la edad tres tipos de cristales: oxalato de calcio en pacientes con oxalosis que están en tratamiento con diálisis, depósito de fosfato de calcio básico (BCP por siglas en inglés) principal causa de tendinitis o bursitis calcificada y los cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD por sus siglas en inglés). Los pacientes con artrosis pueden al mismo tiempo presentar cristales de pirofosfato de calcio CPPD y BCP en las articulaciones afectadas.

Terminología: EULAR recomienda abreviar el término cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio CPPD por cristales CPP, con el cual incluye a la artritis aguda por cristales de pirofosfato llamado "seudo gota", osteoartritis con enfermedad por cristales de CCPD conocida como "seudoartrosis" y artritis inflamatoria crónica por cristales de PPC denominada "seudoartritis reumatoide". Cuando hay calcificación del cartílago articular que es observado especialmente en pacientes con CPP se denomina condrocalcinosis (CC) y se muestra en las imágenes de rayos X como un "punteado blanquecino" sobre el fibrocartilago, que puede corroborarse con examen histológico (69).

EPIDEMIOLOGÍA

Es mayor la incidencia de artritis por pirofosfato de calcio y CC con la edad avanzada y la osteoartritis, en exámenes radiográficos realizados en muñecas, rodillas y pelvis, existe un incremento de la prevalencia de pirofosfato de calcio 15% entre 65 y 74 años, 36% entre 75 y 84 años y 44% en personas mayores a 85 años (70). Una encuesta radiográfica realizada en Framingham encontró CC en el 8.1% de pacientes mayores de 65 años (71). La incidencia se incrementa por traumatismos. Pacientes con enfer-

medad temprana CCPD es de tipo familiar o de carácter secundario. La calcificación del fibrocartilago meniscal ha sido detectada en aproximadamente el 15% en las edades de 80 a 89 años y 30% en mayores de 89 años (72).

CLASIFICACIÓN

La CPPD idiopática o esporádica se presenta en edad avanzada. La CPPD familiar ocurre a temprana edad y adultos mayores, es descrita en algunos países y grupos étnicos como Holanda, Francia, EEUU, Canadá, Japón, siendo más prevalente en Chile y España. Esta forma familiar se relaciona con el gen ANKH responsable del transporte del pirofosfato desde el compartimento intracelular al extracelular, una mutación de este gen activa la proteína transmembrana ANKH elevando los niveles extracelulares de pirofosfato, precipitando cristales que generan las manifestaciones clínicas (73). La forma secundaria de CPPD está asociada a enfermedades metabólicas como hiperparatiroidismo primario, hipomagnesemia, hemocromatosis, trauma articular y disminución de la densidad mineral del hueso cortical (74, 71, 72).

FISIOPATOLOGÍA

Los cristales de pirofosfato de calcio (CPP) precipitan en el fibrocartilago y cartilago de las articulaciones, produciendo una calcificación patológica y está asociada a una excesiva producción de calcio por pirofosfato (CaxPP) y cambios en la matriz extracelular, hidratación, envejecimiento y artrosis. El pirofosfato (PPi) en el suero es normal y elevado en el líquido sinovial de pacientes con CPPD (75).

Existen dos mecanismos que hacen factible llevar el PPi fuera de las células: el primero la enzima glicoproteína 1 hidroliza el nucleótido trifosfato extracelular, eximiendo al PPi fuera de la célula; el exceso del PPi es transportado fuera de la célula por el ANKH (76); el segundo mecanismo, la enzima fosfatasa alcalina metaboliza al PPi extracelular a ortofosfato, lo que explica el aumento de PPi y la incidencia de CPPD en la hipofosfatasa (77). La mutación del gen ANKH incrementa la excreción del PPi intracelular, esta mutación ha sido identificada en algunos casos de CPPD familiar. Se ha descrito también que la acción del ANKH puede estar incrementada por citoquinas como el factor de crecimiento transformante- β , y algunos polimorfismos del gen que podrían explicar la CPP idiopática.

Los cristales de CPP generan una respuesta inflamatoria aguda, similar a lo que ocurre con los cristales de urato monosódico, esto incluye la activación de la IL-1 que cumple una importante función en la activación de la inflamación (78) y podría representar una diana en el tratamiento. Los cristales de CPP pueden interactuar con los fibroblastos y producir metaloproteinasas y otros mediadores que comprometen la destrucción articular (79).

CUADRO CLÍNICO

Inicialmente la artritis por CPP se denominaba pseudo-gota previo al estudio por microscopía del líquido sinovial y la identificación de los cristales de pirofosfato de calcio y urato monosódico, que permitió distinguir las dos enfermedades. La mayoría de individuos con CPPD en los EEUU tienen CPPD primaria o secundaria, la primera se observa a partir de la quinta década de la vida y además puede presentarse por trauma repetitivo o menisectomía de rodilla. La CPPD familiar se manifiesta en la tercera y cuarta década de la vida, e incluso antes de los 20 años. Las manifestaciones clínicas de la CPPD varían ampliamente desde asintomática, que se descubre de forma casual en radiografías de adultos mayores; o simular una artrosis, gota o AR (80).

La CPPD es causa importante de artritis monoarticular en el adulto mayor y debe diferenciarse de otras causas de monoartritis como la artritis séptica o reactiva. Con frecuencia también se puede observar con episodios de hemartrosis por trauma. Generalmente afecta articulaciones grandes como la rodilla, le sigue en frecuencia tobillo, muñeca y hombro. Suele tener un inicio repentino y ser intensamente doloroso con eritema periarticular. En algunos casos es de origen migratorio o de tipo aditivo y autolimitado. En los adultos mayores, la CPPD puede simular condiciones como la gota, artritis infecciosa, artrosis primaria, AR o la polimialgia reumática. Los ataques agudos tienen una duración de 7 a 10 días (81).

Los factores precipitantes pueden ser la cirugía, enfermedad intercurrente, infusión con bifosfonato y trauma (82), y paratireoidectomía (83). El lavado de las articulaciones promueve el desprendimiento de cristales en el espacio articular (84). La infiltración con hialuronato intraarticular ha sido repetidamente reportado como factor precipitante (85), aunque cuestionado (86). La inflamación de una articulación grande puede ir acompañado de fiebre que simula infección. La artritis séptica en algunos casos coexiste con artritis por CPP (87).

La CPPD puede ser de carácter oligoarticular o poliarticular y ser leve o aguda. Si hay compromiso en las muñecas se manifiesta con eritema y tumefacción. Los ataques por cristales de CPP son intermitentes con largos períodos intercríticos; sin embargo, ciertos pacientes presentan ataques frecuentes, comprometiendo la misma articulación u otra diferente, asociada o no con artrosis. La artrosis sin CPP difiere muy poco de la artrosis con CPP. En varios estudios prospectivos no ha sido posible demostrar diferencias según la presencia de CPPD (88). Los CPP se identifican en el líquido sinovial de artrosis y podría ser solo un epifenómeno secundario o daño en el cartilago de la artrosis (89).

La CPPD puede simular una AR afectando de forma simétrica muñecas; además, articulaciones de manos y vainas tendinosas. Los reactantes de fase aguda están incrementados, a los rayos X se evidencia geodas en la epifisis, esclerosis subcondral y osteofitos, sin erosión marginal. El compromiso de hombros puede simular una polimialgia reumática. En el líquido sinovial se identificarán los cristales de CPP. La afectación de la primera MCF de apariencia normal podría sugerir asociación con CPPD (90). Se observan quistes subcondrales y alteración radioulnar con colapso del carpo. La presencia de osteofitos ha sido también asociada con CC (91).

Otra forma de presentación de la CPPD es una artropatía destructiva en mujeres de edad avanzada, afecta rodillas, cadera, columna, muñeca y hombro (92). En los rayos X aparece alteración del hueso subcondral, evolucionando a un cuadro de pseudo-artropatía de Charcot. Una artrosis de cadera rápidamente destructiva puede estar asociada a CPPD (93). En la columna se muestran depósitos asintomáticos en los discos vertebrales; si hay inflamación estaría asociado a cambios sugestivos de discitis infecciosa y la afección articular interapofisaria es responsable de erosión ósea, inestabilidad y espondilolistesis. También puede afectarse la columna cervical por depósito de cristales de CPP presentando dolor agudo en el occipucio (94). Al localizarse en el ligamento trasverso podría asociarse con erosión y fractura tipo II (95).

Los CPP pueden depositarse en tendones y fascias, se observan como una fina línea de calcificación en las radiografías. Por lo tanto, su apariencia es diferente de las opacidades observadas por el depósito de fosfato de calcio. Los tendones más comúnmente afectados son aquilianos, gastronémico, cuádriceps y fascia plantar (96). Para el diagnóstico el ultrasonido permite identificar los depósitos de CPP en tendones y fascias. En un porcentaje importante pueden resultar asintomáticos y se han reportado casos de ruptura de tendones extensores de atrapamiento del nervio asociados con CPPD. Pueden identificarse imágenes como depósitos tumorales en rodillas, dedos, caderas y articulaciones témporo-mandibulares (86).

DIAGNÓSTICO

La identificación de CPP en el líquido sinovial con microscopía de luz polarizada compensada es el "estándar de oro" para su diagnóstico (69). Los CPP se observan de forma romboidal o rectangular, con una birrefringencia débilmente positiva en muestras obtenidas de líquido o tejido con microscopía de luz polarizada. La sensibilidad es del 95.5% y la especificidad 86.5% para la detección de los cristales de CPP (97) (Ver foto 5-26).

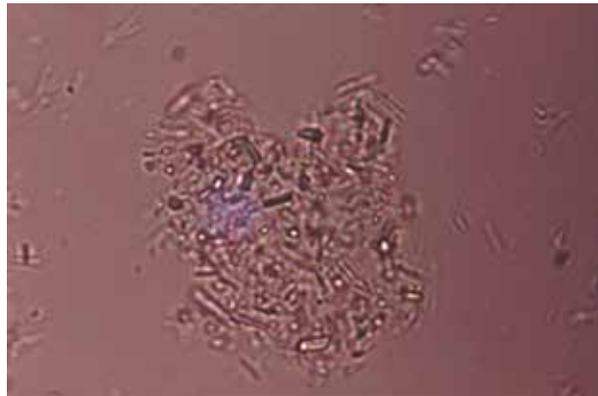


Foto 5-26. Cristales de Pirofosfato de Calcio.

La demostración de radiografía con CC fortalece un diagnóstico de CPPD, pero su ausencia en cambio no lo descarta (69), aunque puede ser de baja sensibilidad. Los depósitos de cristales de CPP muestran calcificaciones lineales con apariencia de rayas o vetas a nivel del fibrocartílago, siendo observadas más frecuentemente en rodillas, aunque podrían verse a nivel de sínfisis púbica, muñecas y hombros.

La ecografía músculoesquelética (MSU siglas en inglés) de alta resolución de la articulación afectada es más sensible que los rayos X simple en la detección de CPPD en particular en la muñeca (98) y en la rodilla (99). La presencia de bandas hiperecoicas dentro del cartílago hialino en su capa intermedia y manchas hiperecoicas en fibrocartílago son consistentes con el depósito de CPPD (54). Un patrón punteado compuesto por imágenes hiperecoicas delgadas, es común observarlos en tendones y cartílago fibroso. Se puede identificar también depósitos móviles nodulares, homogéneos e hiperecoicos en bursas y recesos articulares (98).

TRATAMIENTO

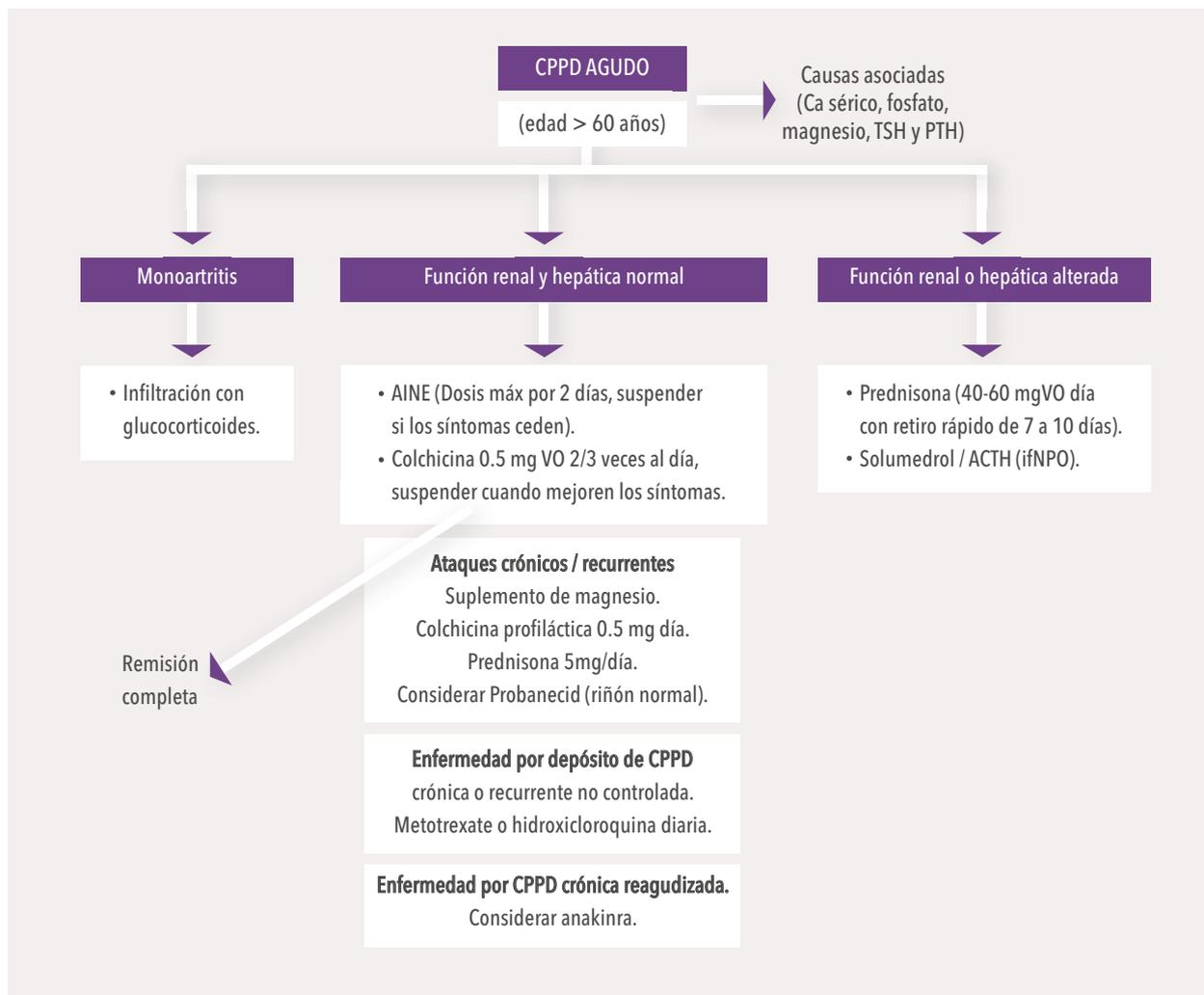
El tratamiento de la CPPD se asemeja al de la gota, no existen estudios que demuestren influencia de fármacos en los depósitos de CPPD; por lo tanto, el tratamiento es sintomático (87); se basa en el uso de colchicina y AINE; sin embargo, está limitado por la comorbilidad renal en ancianos, no recomendable la dosis de carga de colchicina (100). La colchicina bloquea la maduración inducida por cristales de IL-1 β in vitro; es decir, que además de inhibir la formación de microtúbulos, es probable que conduzca a la prevención de endocitosis de cristales y/o a la presentación de inflamasona (101) (Ver tabla 5-3).

La infiltración con corticoides es eficaz para el cuadro agudo de CPPD monoarticular, se puede prescribir GCs orales cuando está contraindicado el uso de los AINE y la colchicina. La suplementación con magnesio lleva a la reducción de la CC en un paciente

con hipomagnesemia (102). La adrenocorticotropina (ACTH) se ha usado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, sangrado digestivo e intolerancia a los AINE. Hay un reporte del uso de anakinra en una serie de casos de pa-

cientes con artritis causada por cristales CPP refractario mostrando eficacia, seguridad y buena tolerancia (103). La prevención de recurrencia de la CPPD se puede controlar con dosis bajas de colchicina (104).

Tabla 5-3. Propuesta de algoritmo para el manejo de la seudogota



Fuente: Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 571-575 (87).

El tratamiento de CPPD con artrosis no difiere del manejo de CPPD sin artrosis. La artritis inflamatoria crónica por cristales de CPP puede ser mejorado con bajas dosis de colchicina (105). La hidroxyclorequina en un estudio con grupo control mostró ser beneficioso; en tanto que con el metotrexate no resultó tan efectivo. La CPPD asintomática no requiere tratamiento. No hay evi-

dencia que el desbridamiento artroscópico sea una modalidad de tratamiento para la enfermedad por depósitos de CPPD. En pacientes con artrosis y CPPD puede ser útil el ácido hialurónico, aunque se ha asociado este fármaco con aumento de la artritis aguda por CPPD (106).

ENFERMEDAD DE DEPÓSITO DE FOSFATO BÁSICO DE CALCIO (BCP) O HIDROXIAPATITA (HA)

Son enfermedades poco diagnosticadas, los cristales BCP se observan con microscopía de luz si están en grupos que se identifican como monedas brillantes. Una técnica adecuada es la tinción de rojo de alizarina. Pueden coexistir con los cristales de CPPD y causar calcificación del cartílago articular (107). Parece que los cristales de BCP se previenen de forma activa por la presencia de los cristales CPP en la matriz; estos cristales pueden precipitar en los tejidos blandos y generar tendinitis.

Conclusiones

- El depósito de pirofosfato de calcio es una enfermedad que afecta a los adultos mayores. Es usualmente esporádica pero su presencia obliga a investigar hiperparatiroidismo primario, hemocromatosis e hipomagnesemia.
- El diagnóstico definitivo es obtenido por identificación de CPC en líquido sinovial o la demostración en rayos x de la CC en rodillas; es una prueba de baja sensibilidad, el ultrasonido es una mejor opción.
- El ataque agudo de la CPPD debe ser tratado de forma inmediata, opciones de primera línea incluyen AINE, colchicina y GCs sistémicos.
- En un paciente con artrosis se pueden demostrar los CPC, sin implicaciones en el pronóstico.
- El tratamiento de una artritis aguda con CPC puede aliviarse con la aspiración articular y la administración de los corticoides intra-articulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136-3141.
2. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current opinion in rheumatology.* 2014;26(2):186-91..
3. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (6): 223.
4. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015 74 (4):661-7.
5. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR. Serum urate and gout in 4663 young male workers. *Sem Hop* 1981;57:664-70. In French
6. Londoño J, Peláez I, Cuevo F, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD- Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de Prevalencia de Enfermedad Reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(4):245-246.
7. Peláez I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Grupo de estudio epidemiológico de Enfermedades músculo articulares (GEEMA). Epidemiology of the Rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions base on the COPCORD methodology. *J Rheumatol suppl.* 2011; 86:3-8.
8. Guevara S, Feicán A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador. A WHO-COPCORD study. *Rheumatol Int.* 2016; 36:1195-2004.
9. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, eta al. Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases. *Metabolism.* 2002;51: 1317-1323.
10. Choi HK, Curhan G. Beer, Liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:1023-1029.
11. Choi HK, Lui S, Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum;* 2005: 52:283-289.
12. Choi HK, Liu S, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004; 350(11): 1093-1103.
13. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 336(7639): 309-312.
14. Simkin PA: New standars for uric acid excretion: evidence for an inducible transporter. *Arthritis Care Res* 49:735, 2003.
15. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis though inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:2088-2093.
16. David BM, Charles YK, Kambiz Z-N. Renal Urate Transport. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2006;32(2):313-331.
17. A Alonso , LA Rodríguez , G Logroscino , et al. : Gota y riesgo de enfermedad de Parkinson: un estudio prospectivo. *Neurología.* 69 : 1696 - 1700 2007
18. M Mazzali, J Hughes, YG Kim, et al. : El ácido úrico elevado aumenta la presión arterial en la rata mediante un nuevo mecanismo independiente del cristal. *Hipertensión.* 38 : 1101 - 1106 2001
19. Kang DH, T Nakagawa, Feng L, et al. : Un papel para el ácido úrico en la progresión de la enfermedad renal. *J Am Soc Nephrol.* 13: 2888 - 2897 2002
20. Alonso S, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson`s disease: A protective effect? *Curr Rheumatol.* 2010; 12(2): 149-155
21. Chen W , MS Roncal-Jiménez , M Lanaspá , et al. : El ácido úrico suprime la actividad de 1 alfa hidroxilasa in vitro e in vivo. *Metabolismo.* 63 : 150 - 160 2013.
22. David BM, Charles YK, Kambiz Z-N. Renal Urate Transport. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2006;32(2):313-331.
23. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, et al. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann Intern Med* 70:155-206, 1969.
24. Howard RG, Pillinger MH, Gyfropoulos S, et al. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition concordance between readers. *Arthritis Care Res* 63: 1456-1462. 2011.
25. Smyth CJ: Disorders associated with hiperuricemia. *Arthritis Rheum* 18)6 suppl):713-719, 1975.
26. Hediger M, Johnson R, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20; 125-133.
27. So A. Thorens B: Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 120: 1791-1799, 2010.
28. WG Barr: Uric acid. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. Ed 3 1990 Butterworth Boston.

29. Fiddis RW; Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis. Suppl* 1983;12-15
30. Mc Gill NW, Dieppe PA. The role of serum and sinovial fluid components in the promotion of urate crystal formation. *J Rheumatol*. 1991;1042-1045
31. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2088-2093
32. Kanevets U, Sharma K, Dresser K, et al. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol*. 2009;182:1912-1918
33. Pascual E, Sivera F, Andres M. Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):161-9
34. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, et al. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2633-2639
35. Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, et al. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*. 1991;87:1375-1381
36. Hari A, Zhang Y, Tu Z, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by crystalline structures via cell surface contact. *Sci Rep*. 2014;4:7281-7288
37. Guerne PA, Terkeltaub R, Zuraw B, et al. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1443-1452
38. Kishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2688-96
39. Bhole V, de Vera M, Rahman M, et al. Epidemiology of gout in women: fifty two year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum* 62:1069,2010
40. Pascual E, Battle E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med*. 1999;131(10):756-759.
41. Canoso JJ, Yood RA. Acute gout bursitis: report of 15 cases. *Ann Rheum Dis*. 1979;38(4):326-328
42. Lioté F, Lancrenon S, Lanz S, et al. GOSPEL: prospective survey of gout in France. Part 1: design and patient characteristics (n = 1003). *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):464-470.
43. Lally EV, Zimmerman B, Ho G, et al.: Urate-mediated inflammation in nodal osteoarthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum*. 1989;32:86
44. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. A study comparing safety and efficiency of oral febuxostat and allopurinol in subjects with hyperuricemia and gout: The confirms trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R63.
45. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*. 2006;33:1341
46. Zhang W, Doherty M, Bardin T. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1312-1324.
47. Wallace SL, Berbsstein D, Diamond: Diagnostic value of the colchicine therapeutic trial. *JAMA*. 1999:525-1967
48. Wright SA, Filippucci EF, McVeigh C, et al. High resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:859
49. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology (Oxford)* 2009. 44:1442
50. Gutman AB: Gout Beeson PB, McDermott. *Textbook of medicine*. ed 12 1958 WB Saunders Philadelphia 595
51. S Tsutsumi, Yamamoto Y, Moriwaki, et al. : Disminución de las actividades de lipoproteína lipasa y triglicéridos lipasa hepática en pacientes con gota. *Metabolismo*. 50 : 952 2001
52. Denis G, Launay M. Intolerancia a los carbohidratos en la gota. *Metabolismo*. 1969; 18: 770.
53. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout – Part I Diagnosis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1301-1311.
54. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, et al. "Crystal clear" sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36(3): 197-202.
55. Janssens H, Fransen J, van de Lisdonk E, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170(3): 1120-1126.
56. Park YB, Park YS, Lee SC, et al. Clinical analysis of gouty patients with normouricaemia at diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(1):

90-92.

57. Wallace SL, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 895-900.

58. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 29-42.

59. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. Dosis alta versus baja de colchicina oral para el brote agudo temprano de gota: resultado de veinticuatro horas del primer estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de comparación de dosis de colchicina. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1060.

60. Borstad G, Bryant L, Abel M, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(12): 2429-2432.

61. Groff G, Frank W, Raddatz D. Systemic steroid therapy for acute gout. A clinical trial and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1990; 19(6): 329-336.

62. Man CY, Cheung I, Cameron P, Rainer T. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(5): 670-677.

63. Janssens H, Janssen M, van de Lisdonk E, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet.* 2008; 371(9627): 1854-1860.

64. Van Durme CM, Wechalekar MD, Landewé RB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of acute gout. *JAMA.* 2015; 313(22): 2276-2277.

65. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part. 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1447-61

66. Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part. 1. Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research.* 2012; 64(10): 1431-1446.

67. Mayer M, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005; 12(1): 22-34.

68. So A, Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Research & Therapy.* 2007; 9(R28).

69. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European league Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(4): 563-70.

70. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, Evison G. Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42(3): 280-284.

71. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology.* 2009; 48(7): 711-715.

72. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014; 40(2): 177-91.

73. Netter P, Bardin T, Bianchi A, et al. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Joint Bone Spine.* 2004; 71(5): 365-368.

74. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1992; 22(3): 188-202.

75. Doherty M, Chuck A, Hosking D, et al. Inorganic pyrophosphate in metabolic diseases predisposing to calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1297-1303.

76. Netter P, Bardin T, Bianchi A, et al. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Joint Bone Spine.* 2004; 71(5): 365-368.

77. Chuck A, Patrick M, Hamilton E, et al. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1989; 48: 571-576.

78. Martinon F, Pétrili V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006; 440(7081): 237-241.

79. Cheung H, Halverson M, McCarty D. Release of collagenase, neutral protease, and prostaglandins from cultured mammalian synovial cells by hydroxyapatite and calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *Arthritis Rheum.* 1981; 24(11): 1338-44.

- 80.** Canhao H, Fonseca J, Leandro M, et al. Cross-sectional study of 50 patients with calcium pyrophosphate dihydrate cristal arthropathy. *Clim Reumatol.* 2001; 20(2):119-122.
- 81.** McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate cristal deposition disease-1975. *Arthritis Rheum.* 1976; 19(3): 275-285.
- 82.** Wendling D, Tisserand G, Griffond V, et al. Acute pseudogout after pamidronate infusion. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(9): 1205-1206.
- 83.** White JC, Brandt F, Geelhoed G. Acute pseudogout following parathyroidectomy. *Am Surg.* 1988; 54(8): 506-9.
- 84.** Pasquetti P, Selvi E, Righeschi K, et al. Joint lavage and pseudogout. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (11): 1529-1530.
- 85.** Dilsa E, Infante R, Fahmy A, et al. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum.* 1999; 42, 1302-1303.
- 86.** Punzi L, Calò L, Schiavon F, et al. Chondrocalcinosis is a feature of Gitelman's variant of Bartter's syndrome. A new look at the hypomagnesemia associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998; 65:571.
- 87.** Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 571-575.
- 88.** Neogi T, Nevitt M, Niu J et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis Rheum.* 54, 1822-1828 (2006).
- 89.** Nalbant S, Martínez JA, Kitumnuasypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11(1): 50-4.
- 90.** Peter A, Simmen BR, Bruhlmann P, et al. Osteoarthritis of the scaphoidtrapezium joint: an early sign of calcium pyrophosphate dihydrate disease. *Clin Rheumatol.* 2001; 20: 20-4
- 91.** Neame RL, Carr AJ, Muir K, et al. UK comunity prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum dis.* 2003; 62(6): 513-518.
- 92.** Richards AJ, Hamilton EB. Destructive arthropathy in chondrocalcinosis articularis. *Ann Rheum Dis.* 1974; 33: 196-203.
- 93.** Menkes CJ, Decraemere W, Postel M, et al. Chondrocalcinosis and rapid destruction of the hip. *J Rheumatol.* 1985; 12: 130 - 3.
- 94.** Feydy A, Lioté F, Carlier R, et al. Cervical spine and cristal-associated diseases: imaging findings. *Eur Radiol.* 2006; 16(2): 459-68.
- 95.** Kakitubata Y, Boutin RD, Theodorou DJ, et al. Calcium pyrophosphate dihydrate cristal deposition in and around the atlantoaxial joint: association with type 2 odontoid fractures in nine patients. *Radiology,* 2000; 216(1): 213-9.
- 96.** Gerster JC, Varisco PA, Kern J, et al. CPPD cristal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006; 25(4): 468-469.
- 97.** Lumbreras B, Pascuel E, Frasquet J, et al. Analysis for crystals in sinovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4): 612-5.
- 98.** Frediani B, Filippou G, Falsetti P, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate cristal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4): 638-40.
- 99.** Barskova VG, Kudaeva FM, Bozhieva LA, et al. Comparison of three imaging techniques in diagnosis of chondrocalcinosis of the knees in calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology.* 2013; 52(6): 1090-1094.
- 100.** Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig.* 2014; 34(12): 845-55.
- 101.** Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in cristal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10(3): 218-27.
- 102.** Runeberg L, Collan Y, Jokinen EJ, et al. Hypomagnesemia due to renal disease of unknown etiology. *Am J Med.* 1975; 59(6): 873-81.
- 103.** Moltó A, Hang-Korng E, Richette P, et al. Efficacy of anakinra for refractory acute calcium pyrophosphate cristal arthritis. *Joint Bone Spine.* 2012; 79(6): 621-623.
- 104.** Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J. Rheumatol.* 1986; 13(4): 804-805.
- 105.** Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, et al.: A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002, 10:247-252.
- 106.** Disla E, Infante R, Fahmy A, et al. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intrarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(6): 1302-3.
- 107.** Carroll GJ, Stuart RA, Armstrong JA, et al. Hydroxyapatite crystals are a frequent finding in osteoarthritic sinovial fluid, bur are not related to increased concentration of keratan sulfate or interleukin I beta. *J Rheumatol.* 1991; 18(6): 861-866

REUMATISMO EXTRA-ARTICULAR

INTRODUCCIÓN

El Reumatismo Extra-articular (RE), tiene varias denominaciones como reumatismos de tejidos blandos (RTB) o síndrome doloroso regional apendicular (SDRA), constituye una serie de entidades clínicas que se originan en estructuras periarticulares como: bursas serosas, tendones, vainas sinoviales, ligamentos, aponeurosis y fascias, se incluyen en el grupo los síndromes de atrapamiento de nervios porque comparten la etiopatogenia por la asociación con el abuso biomecánico y la presentación clínica (1).

Los síndromes dolorosos regionales comparten al menos dos de las siguientes características: i) la localización del dolor en un área circunscrita de las extremidades; ii) la estructura anatómica afectada es periarticular como los tendones, bursas y ligamentos; y, iii) ocurre por abuso músculo-esquelético agudo o crónico. Estos cuadros de RE en tendones o bursas desde el punto de vista histopatológico no es inflamatorio sino una lesión angiofibroblástica. Son frecuentes en la consulta de atención primaria y de reumatología, no reviste gravedad; sin embargo, por su alta morbilidad causan pérdida de tiempo productivo, con exámenes, tratamientos y permisos médicos con reposo (2).

La prevalencia del RE es importante, en un estudio realizado en varias regiones de México se encontró una prevalencia del 5% de la población (3), en otro ejecutado en Cuenca-Ecuador fue de 5.7% (IC: 95% 5.08-6.38) (4), Gamboa en el Perú encontró el 14.8% (5), Reyes en Cuba reporta el 6.1% (6); una investigación realizada en varios grupos poblacionales indígenas de Latinoamérica encontró el 5.64%, (IC: 95%, 4.98- 6.37) (7), en la población indígena de Saraguro-Ecuador alcanzó el 5.8% (8). La variación observada en la prevalencia de estas entidades clínicas podría ser por heterogeneidad metodológica y diferencias étnicas, genéticas, sociodemográficas de las poblaciones estudiadas (3).

FACTORES DE RIESGO

Entre las causas más frecuentes del RE están traumas o micro traumas agudos o crónicos, abuso de movimientos repetitivos y posturas forzadas sobre tendones, entesis y bursas; ciertos deportes, el trabajo técnico-profesional o artesanal; en algunos casos son secundarios a defectos congénitos menores del aparato locomotor. Sin embargo, la bursitis y tenosinovitis se pueden expresar sin un evento traumático identificado como en los pacientes con AR, gota, entesopatías, espondilitis anquilosante (EA) y artritis reactiva (ARe) (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas entidades clínicas se orienta por el dolor periarticular al examinar palpando la estructura anatómica afectada o realizar determinados movimientos de la articulación en ausencia de otros signos y síntomas que representen compromiso articular (Ver Tabla 6-1). Es frecuente que los pacientes refieran dolor en la articulación adyacente, por lo que se debe considerar en el diagnóstico diferencial los cuadros de monoartralgias y monoartritis de cualquier etiología. Los criterios de diagnóstico del RE que tienen una buena sensibilidad son del grupo de Southampton tanto para los miembros superiores (10) y miembros inferiores (11).

EVOLUCIÓN

Generalmente estos síndromes dolorosos se resuelven en días o pocas semanas sin dejar secuelas; aunque, pueden tener un curso crónico cuando el cuadro persiste; por ejemplo, el síndrome del túnel del carpo en mujeres que tejen a ganchillo con las muñecas en dorsiflexión, o en personas que practican el golf con inflamación de la epitroclea o bursa subacromial (9).

Tabla 6-1. Reumatismo Extra-articular según ubicación.

Hombro	Tendón del manguito de rotadores Bursa subacromial – subdeltoidea (SA/SD) Tendón bicipital
Codo	Epicóndilo Epitroclea Bursa olecraneana
Muñeca y Mano	Síndrome del Túnel carpiano Tendinitis del abductor largo y extensor corto del pulgar o Tendinitis de Quervain (tenosinovitis flexores manos, ganglión). Tenosinovitis estenosante, dedo en "gatillo" o en "resorte" Enfermedad de Dupuytren
Cadera	Bursa trocantérica Bursa tuberosidad isquial
Rodilla	Bursa Anserina

Pie y Tobillo	Tendón de Aquiles Fascitis plantar
Anterior del tórax	Síndrome de Tietze Costocondritis

Fuente: Vargas A. Reumatismos localizados de partes blandas. En: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015, p. 109-120.

Hombro doloroso

El hombro es la articulación de mayor amplitud de movimiento, los músculos del manguito rotador supratendinoso, infratendinoso, redondo menor y subescapular contribuyen a la estabilidad dinámica de la articulación; mientras que la cápsula articular y los ligamentos glenohumerales permiten la estabilidad estática (1) (Ver Figura 6-1), es el síndrome músculo-esquelético más frecuente en la práctica médica y causa común de incapacidad. Puede originarse en afecciones inflamatorias, metabólicas, degenerativas y traumáticas. Es responsable del 16% por consulta de DME, más prevalente entre los 45 a 64 años (12), en un estudio en México se reportó una prevalencia de 2.5% (3), en Cuenca-Ecuador la patología del hombro representa el 2.72% (4).

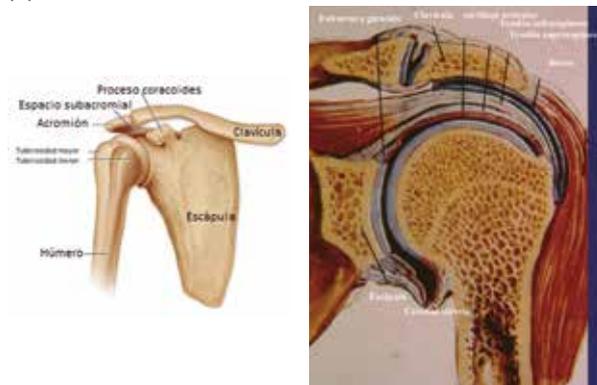


Figura 6-1. A) Imagen adaptada de hombro doloroso. Fuentes: a) Martin S, Upadhyaya S, Thornhill T. Shoulder Pain. En: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. I, Elsevier, 2017, p. 669-693; B) Imagen adaptada de: Hombro Doloroso, Dr. Javier Vaquero Ruipérez, www.drvaquero.com/hombro-doloroso/

Es importante diferenciar la aparición del dolor provocado por factores intrínsecos y extrínsecos. Los intrínsecos se originan en la cintura escapular, comprenden trastornos glenohumerales y periarticulares. Los extrínsecos ocurren fuera de la cintura escapular, el dolor del hombro izquierdo puede ser síntoma inicial de enfermedad coronaria (13). En el examen físico es necesario valorar ambos hombros para identificar en la inspección deformidades, signos de atrofia que sugieran desuso o déficit neurológico. La palpación debe iniciarse en la articulación esternoclavicular, luego la acromioclavicular, bursa lateral, inserción del manguito rotador en el húmero proximal y el tendón del bíceps

palpando la corredera bicipital, con el brazo en rotación interna de 10°.

El supraespinoso con el deltoides contribuyen a la abducción del húmero, el infraespinoso y el redondo menor en la rotación externa, el subescapular en la rotación interna, el bíceps braquial en la flexión y supinación del antebrazo. Los arcos de movimiento normales del hombro realizan una aducción de 45°, abducción de 180°, entre los 60° y 120° participa el músculo supraespinoso (arco doloroso), la flexión hasta 135°, extensión 45°, rotación externa haciendo que lleve la mano al occipucio y la rotación interna indicando al paciente que lleve su pulgar al punto más alto en la zona dorsal (14) (Ver Fotos 6-1: A, B).



Foto 6-1. A) Tumefacción hombro izquierdo, B) Valoración del movimiento de abducción (arco doloroso).

Las causas que producen dolor a nivel de la articulación del hombro son varias; las más importantes se describen en la Tabla 6-2.

Tabla 6-2. Causas de Hombro Doloroso.

• Tendinitis o pellizcamiento del manguito rotador
• Tendinitis cálcica
• Rotura del manguito rotador
• Tendinitis bicipital
• Capsulitis Adhesiva

Fuente: Kusnir P. Hombro Doloroso. En: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015, p. 99-108.

Exámenes imagenológicos: la radiología es útil en los cuadros dolorosos persistentes con sospecha de fractura o luxación acromioclavicular; también para detectar artrosis de la articulación glenohumeral o acromioclavicular. Para valorar esta articulación se recomienda la proyección anteroposterior verdadera, donde el tubo de rayos X se orienta 45° lateralmente, un signo indirecto de rotura de manguito de los rotadores es el ascenso de la cabeza humeral en la proyección antero-posterior. La ecografía es útil para evaluar tendones, músculo, bursa; tiene una sensibilidad del 91% y especificidad del 85%. La RNM sirve para aclarar la causa del dolor, especialmente en ruptura del labrum y patología del manguito cuando se planifica cirugía (14).

Síndrome de pinzamiento (Tendinitis del supraespinoso)

Es lo más frecuente del RE, la tendinitis del supraespinoso o síndrome de pinzamiento ocurre por compresión anatómica y dinámica de los tendones del manguito rotador, lo que determina una lesión angiofibroblástica que puede evolucionar a una ruptura tendinosa parcial o total. Los tendones del manguito rotador ocupan un estrecho desfiladero limitado en la parte superior por el acromion, ligamento coracoacromial, cara inferior de la articulación acromioclavicular y la cabeza humeral. Entre el tendón y las estructuras anatómicas descritas está la bursa subdeltoidea y entre la cabeza humeral y el manguito rotador la cápsula articular (14).

Causas: puede ser por sobreuso de los brazos con actividades por encima de la cabeza; tendinitis senil que disminuye vascularización y degeneración de tendones reduciendo la fuerza de los músculos del manguito; compresión anatómica ocasionada por malformaciones del acromion, traumatismo u osteofitos en la articulación acromioclavicular, en estos casos ocurre compresión del manguito durante la abducción desde abajo hacia arriba, contra la bóveda acromial. Normalmente entre los 40° y 60° de abducción el espacio subacromial se estrecha y aún más en pacientes con pinzamiento. La compresión repetitiva del tendón finaliza con lesión angiofibroblástica que en casos tardíos puede evolucionar en ruptura (15).

Clínica: en la fase aguda se presenta con dolor intenso en la cara anterior y externa del hombro, que puede irradiarse hasta el codo o incluso la mano. En ciertos casos el comienzo es insidioso, se ubica en el hombro y se acentúa durante la noche si el paciente descansa del lado afectado. En el examen físico el dolor se manifiesta al final de los movimientos de rotación, abducción y flexión. Entre las maniobras para diagnóstico de pinzamiento tenemos del supraespinoso, se genera cuando se eleva el brazo en abducción de 90° con intenso dolor entre los 70° y 100° (arco

doloroso); en la maniobra de Neer el paciente experimenta dolor en una flexión mayor a 120° y ocurre cuando el manguito se pinza en el borde lateral del acromion; la maniobra de Hawkins, el paciente tiene dolor al realizar rotación interna a 90° de abducción. La maniobra de Yocum el paciente coloca la mano del hombro afectado sobre el hombro contralateral, y eleva el codo contra la resistencia, hay dolor si existe afección glenohumeral (16) (Ver Foto 6-2).

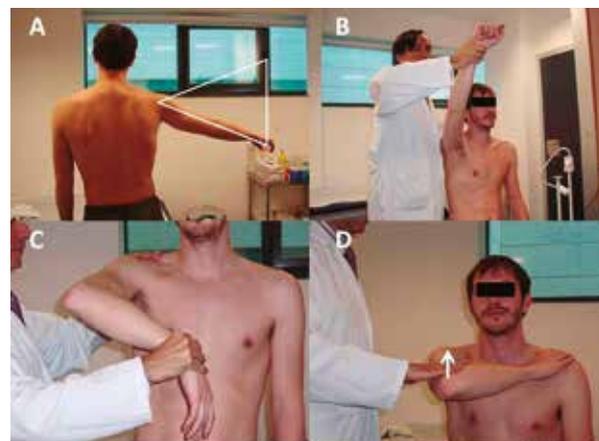


Foto 6-2. Maniobras exploratorias del hombro doloroso. Fuente: Silva L, Otón T, Fernández M, Andréu J. Maniobras exploratorias del hombro doloroso. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2010; 11(3): 115-121. (17)

Diagnóstico: los rayos X al inicio de la tendinitis del manguito puede ser normal, posteriormente presenta esclerosis del troquíter por entesis; erosión del borde superior de la tuberosidad mayor del húmero; imágenes de calcificación a nivel del tendón o espolón en la superficie inferior del acromion lateral o articulación acromioclavicular. Como hallazgo radiográfico tardío estrechamiento del espacio acromio humeral, por migración del extremo proximal del húmero. El ultrasonido de bajo costo y no invasivo, muestra la lesión tendinosa y derrames reactivos en la bursa subacromial. La RNM es un excelente método para evaluar lesiones de tejido blando del hombro, permite identificar el vientre de los músculos del manguito, grado de atrofia e infiltración de grasa. La artrografía, ecografía y RNM son útiles para detectar ruptura total del manguito rotador (18, 19) (Ver foto 6-3 y 6-4).



Foto 6-3. Artrografía con ruptura parcial.

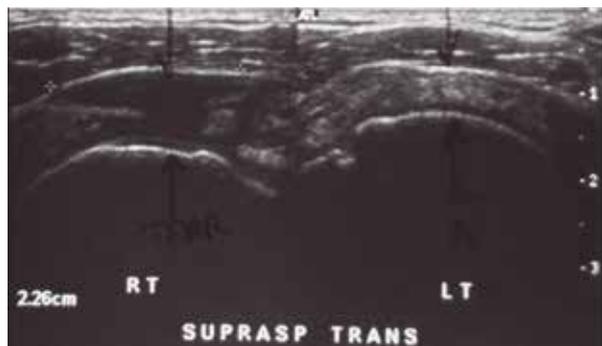


Foto 6-4. Ecografía ruptura del manguito rotador

En el diagnóstico diferencial, se debe pensar en una fase precoz de la capsulitis adhesiva, tendinitis cálcica, tenosinovitis o subluxación del bicipital, bursitis subdeltoidea, artrosis glenohumeral o acromioclavicular, lesiones de raíces cervicales, plexo braquial o síndrome de salida torácica y síndromes miofasciales, dolores referidos desde columna cervical, tumores intratorácicos e infarto del miocardio (20).

Tratamiento: los casos leves y tempranos mejoran con AINE y reposo parcial, si el dolor persiste luego de 6 días con el fármaco, se realiza una infiltración subacromial con GCs como la triamcinolona; sin embargo, un artículo que compara los GCs (metilprednisolona) más lidocaína vs. lidocaína sola, a nivel subacromial, no encontró diferencias en su eficacia en el síndrome de pinzamiento (21). Además, son necesarios los ejercicios pendulares de Codman, la kinesiterapia, reforzar la musculatura para evitar la atrofia muscular y hombro congelado. En casos refractarios con alteración anatómica, debe realizar intervención quirúrgica, abierta o artroscópica y acromioplastia (18).

Tendinitis cálcica

El manguito rotador puede calcificarse por cristales de CPP, se localiza especialmente en el tendón del supraespinoso, es de causa desconocida, aunque se ha planteado que la degeneración del tendón conduce a la calcificación por un proceso distrófico (22). Se describen 3 fases de la enfermedad: a) fase de precalcificación indolora; b) de calcificación que puede durar meses o años; y, c) de poscalcificación que es dolorosa pues los cristales de calcio se reabsorben (23).

El cuadro clínico se inicia con una sensación de dolor tipo pinzamiento (pellizco) que dura de pocos días a meses, con dificultad para conciliar el sueño. Puede encontrarse una tendinitis calcificada en asintomáticos hasta en un 20%. La calcificación ocurre en un 57% en el supraespinoso, afectando más a mujeres. A veces el dolor ocurre luego de una maniobra forzada por deslizamiento

del tendón del supraespinoso ya calcificado, rechazando el paciente la palpación y movilización del hombro. Codman describe las etapas de la enfermedad: al inicio degeneración del tendón, luego calcificación y ruptura eventual a nivel subacromial, en la última etapa la disminución del movimiento puede conducir a capsulitis adhesiva (24).

Los rayos X en proyección anteroposterior con el hombro en rotación neutral, permite observar el depósito de calcio en el tendón supraespinoso, en rotación interna y externa se observan depósitos en los tendones infraespinoso y subescapular (Ver Foto 6-5). La ecografía es de gran utilidad para observar los depósitos de calcio.

El tratamiento consiste en AINE, aplicación local de hielo, es controvertida la infiltración con GCs de depósito. La inmovilización del hombro con cabestrillo puede favorecer el alivio del dolor por pocos días; sin embargo, la falta de movimiento puede generar riesgo del síndrome hombro-mano u hombro congelado. El uso de la terapia de ondas de choque extracorpóreas es más útil que el placebo (25). A través de la artroscopia se eliminan los depósitos de calcio (26).



Foto 6-5. Tendinitis cálcica en la articulación del hombro.

Bursitis subacromial-subdeltoidea

La bursa subacromial se encuentra entre el manguito rotador y el arco coracoacromial, y entre el músculo deltoides y manguito rotador está la bursa subdeltoidea, estas recubren el surco bicipital anterior y se extiende hasta la apófisis coracoides medialmente y lateralmente debajo de la tuberosidad mayor, contribuyen al movimiento del manguito rotador (27). Constituye una patología frecuente equiparable al pinzamiento del manguito, se presenta cuando el paciente realiza movimientos repetitivos sobre la cabeza, el dolor se acentúa durante la maniobra del arco doloroso en abducción entre los 60° y 120°. Para evaluar el

pinzamiento subacromial-subdeltoide se le pide al paciente que coloque la mano en el hombro contralateral y que eleve el codo contra resistencia.

En el examen físico a la palpación hay crépito subacromial que se obtiene al colocar el brazo en abducción de 90°, presenta dolor y debilidad que se reproduce con la palpación focal de la bursa y la dificultad en la abducción. Para el diagnóstico, puede usarse el test de lidocaína que consiste en inyectar 2 a 4 ml de lidocaína al 2% en la bursa subacromial. El abordaje con la aguja debe hacerse justo por debajo de la cara anterior y lateral del acromion. Para confirmar diagnóstico solicitar ecografía que aparece como un complejo de 2mm con capa interna de líquido hipoeico inferior a la capa peribursal hiperecoica (28). El tratamiento incluye AINE y fisioterapia, si no cede el dolor realizar infiltración con GCs.

Ruptura del manguito rotador

La ruptura del manguito rotador es rara que ocurra de forma espontánea, puede ser completa e incompleta, generalmente se presenta en personas mayores de 40 años (29). Se ha observado en pacientes con AR y LES, con gran producción de pannus a nivel articular. El proceso muestra al inicio deshidratación, calcificación y roce en el estrecho entre la cabeza humeral, el acromion y el ligamento acromioclavicular; el manguito se desgarró y lesiona hasta terminar seccionado total o parcialmente. En los jóvenes puede ser por traumas o tracciones violentas.

El dolor es frecuente y de intensidad variable, dependiendo del grado de ruptura del manguito, el mismo que puede determinarse por palpación y la maniobra de abducción. Cuando el examinador eleva el brazo del paciente a 90° en abducción y 40° en flexión y cae sin lograr sostenerlo, se sugiere que existe una ruptura del supraespinoso, esta prueba tiene el 98% de susceptibilidad (30). Los pacientes tienen dolor crónico y dificultad para alcanzar la cara o región dorsal de la espalda con la mano. Cuando existen rupturas parciales del manguito hay una ligera disminución de la fuerza; sin embargo, tienen dolor en la movilidad activa y pruebas funcionales.

Para el diagnóstico la ecografía y RNM son útiles, otro examen es la artrografía que muestra la comunicación de la articulación glenohumeral con la bursa subacromial. El tratamiento en los casos con procesos inflamatorios crónicos es reposo de la articulación y AINE, no es recomendable la reparación quirúrgica por deficientes resultados. En pacientes jóvenes, que ocurre por causa traumática la opción de la cirugía reparadora da buenos resultados, especialmente si se realiza de forma precoz.

Tendinitis bicipital

Se presenta como patología del manguito rotador cuando existe pinzamiento por la proximidad anatómica de estas estructuras, puede manifestarse como entidad única generada por sobreuso ocupacional o deportivo, por su presencia dentro de una artropatía inflamatoria y un antecedente de sobreesfuerzo con sensación de desgarro. El paciente refiere dolor crónico en la región anterior del hombro especialmente a nivel de la proyección cutánea de la corredera bicipital (31). Al inicio el tendón bicipital puede estar hipervascularizado y luego fibroso, a la palpación el surco bicipital revela dolor al rotar el tendón bicipital con el dedo pulgar del examinador a su paso por la corredera bicipital. En ocasiones, puede haber desgarro en el borde superior del tendón bicipital con retracción bulbosa del vientre muscular -signo de Popeye-. (Ver Fotos 6-6 y 6-7).



Foto 6-6. Signo de Popeye por ruptura del tendón bicipital.



Foto 6-7. Maniobra de Yergason.

En el examen clínico se pide al paciente que realice una flexión del hombro, si aparece dolor con este movimiento sugiere una lesión en el tendón del bíceps, luego se valora con prueba de Speed de contrarresistencia con el codo completamente extendido; el dolor también es reproducible con la maniobra de Yerga-

son mediante la supinación en contraresistencia del antebrazo con el codo en flexión en 90°, produciéndose dolor cuando existe tendinopatía del bíceps. La alteración de la articulación acromioclavicular se valora solicitando una flexión del hombro a 90° y luego aducción máxima. En el tratamiento se recomienda AINE y fisioterapia, evitándose si existe el factor biomecánico desencadenante. Si no mejora infiltración con GCs de depósito. Ciertos casos refractarios deben ser derivados a cirugía (18).

Capsulitis Adhesiva

Llamado también "hombro congelado", se observa más en mujeres a partir de la sexta década de la vida y puede ser bilateral hasta en un 34%, en algunos casos se asocia a pacientes con diabetes de largo tiempo de evolución en un 19% (32), depresión o enfermedades que determinan inmovilidad del hombro como evento cerebro vascular (ECV), enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, problemas extrínsecos como radiculopatía cervical o fracturas de codo, el paciente evita movilizar el hombro; al fijar la articulación se produce fibrosis y retracción de la cápsula articular que a veces se acompaña de atrofia de los músculos de la cintura escapular.

En la capsulitis primaria idiopática se pueden identificar tres fases: dolorosa, rigidez y restitución (descongelamiento). En la fase dolorosa el paciente presenta dolor sin causa identificada, se despierta con el dolor en la noche o la mañana que ocurre sólo al movilizar el hombro, evita realizar los movimientos lo que conduce a la fase de rigidez, impidiéndole vestirse o alcanzar objetos ubicados a su espalda, la movilidad está restringida en todos los planos, la articulación está fija por la fibrosis o retracción de la cápsula articular (33). En la fase de descongelamiento, el paciente recupera la movilidad de forma progresiva y dura varios meses.

El diagnóstico del hombro congelado es clínico, a los rayos X no tiene alteraciones, la artrografía del hombro muestra menor capacidad para el medio de contraste por la retracción capsular. El tratamiento es integral con AINE, infiltraciones con GCs y un programa de fisioterapia orientado a recuperar la movilidad articular para prevenir el congelamiento del hombro (34).

Dolor Miofascial

Es definido como dolor que se origina en los puntos gatillo miofasciales sensibles en el músculo-esquelético. Se desarrolla por varios factores posturales o biomecánicos extrínsecos y puede presentarse asociado con otros generadores del dolor subyacente como radiculopatía o hernia discal que sensibilizan el mioto-

ma. Hay compromiso en varios niveles como el SNC y el periférico. El punto gatillo debe identificarse con una palpación suave en dirección de las fibras musculares, a la palpación se detecta nodularidad en forma de banda o cuerda, al hacer presión es extremadamente doloroso y genera dolor referido hacia el cuello, región frontal y periorbitaria (35).

En el tratamiento hay varias opciones farmacológicas y no farmacológicas para el manejo del dolor agudo y crónico; sin embargo, hasta ahora no se ha definido bien la mejor opción, aunque la infiltración con anestésicos de acción corta y larga, Gcs o toxina botulínica son alternativas terapéuticas; dentro de las medidas no farmacológicas se incluyen el masaje, TENS, ejercicios, modificaciones ergonómicas, correcciones posturales, y técnicas de reducción del estrés, que resultan importantes para aliviar los síntomas (35). (Ver foto 6-8 y figura 6-2).



Foto 6-8. Punto gatillo a la palpación de fibras musculares.

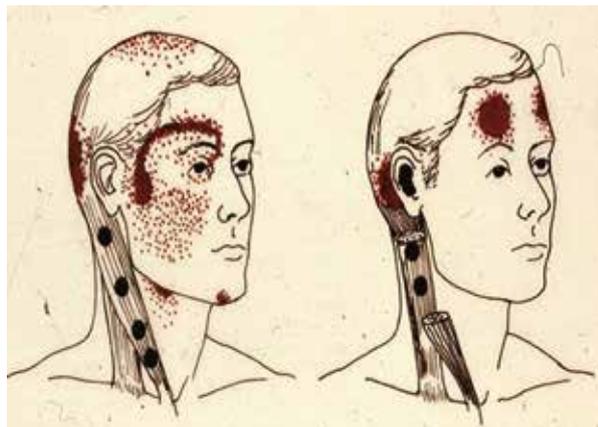


Figura 6-2. Zonas de dolor miofascial local y referido. Fuente: Simons DG, Travell J, Simons LS. Dolor y disfunción miofascial: el manual de los puntos gatillo. 2ª. Edición, Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002.

Región del codo

Epicondilitis o codo de tenista

Su prevalencia es del 0.3% en la población general (36) lo típico es el dolor en la zona del epicóndilo. Etiológicamente obedece a movimientos repetitivos, es frecuente en aficionados al tenis que no dominan la técnica, aunque más común en trabajadores manuales (serrucho, tijera podadora, pintores de brocha), amas de casa (36). Aparecen por contusión directa del epicóndilo. La alteración ocurre en la zona del epicóndilo donde se insertan supinador corto, los tendones de los músculos extensor común de los dedos y el segundo radial externo

Manifestaciones clínicas: usualmente afecta al brazo dominante, aparece especialmente entre los 40 y 60 años; se presenta como un punto de dolor exquisito, localizado en la cara externa del codo (epicóndilo), a veces se irradia al antebrazo y dorso de la mano, con limitación funcional en el trabajo cotidiano. Al examen físico puede presentarse dolor y aumento de volumen a la palpación, limitación de los movimientos de la articulación e intensificación del dolor en la maniobra contra resistencia de la muñeca. (Ver Foto 6-9).



Foto 6-9. Epicondilitis o codo de tenista.

El diagnóstico es comprobado a través de la maniobra de extensión contra-resistencia de los dedos lo que va a provocar dolor a nivel del epicóndilo lateral. En el diagnóstico diferencial tener en cuenta irradiación del dolor del hombro, neuropatía compresiva de la rama profunda del nervio radial, FM o artrosis secundaria, síndrome miofascial con proyección C5-C6, bursitis olecraneana, síndrome del túnel cubital y fractura de estrés.

El tratamiento va a depender del cuadro clínico, en ciertos casos requiere básicamente reposo relativo, evadir ciertas actividades que pueden exacerbar la sintomatología del sobreuso de los músculos del antebrazo. Administrar antiinflamatorios por 10 a

15 días (37). En los casos refractarios se recomienda la terapia física con ejercicios que permitan la elongación del antebrazo. Una alternativa es el uso de una férula compresiva e infiltración con GCs por una sola vez guiada por ultrasonido en el punto doloroso, rara vez cirugía.

Epitrocleitis (codo de golfista)

Es una patología menos frecuente que la epicondilitis, un micro-trauma repetido produce la afección, representa una imagen en espejo de la epicondilitis; ocurre dos veces más en mujeres de mediana edad que en hombres (38). Se expresa con dolor en la cara interna del codo sobre la epitroclea, lugar donde se inserta el músculo flexor común de los dedos. El dolor se irradia a la cara interna del antebrazo y se exagera con la maniobra de flexión de la muñeca contra resistencia (Ver Foto 6-10). El diagnóstico se realiza por hipersensibilidad y dolor a la palpación en la inserción epitroclear (39).



Foto 6-10. Dolor e hipersensibilidad en la región del epicóndilo medial.

Los pacientes con dolor y parestesias en el borde cubital de la mano y antebrazo, cursan con epitrocleitis en un 30% a 40%. La ecografía es una opción especialmente cuando se sospecha otra patología. En el diagnóstico diferencial se deben considerar a los tumores de hueso y partes blandas, tendinitis cálcica, dolor irradiado y neuropatía cubital.

Se recomienda reposo, no realizar actividades de sobreesfuerzo, relajantes musculares y antiinflamatorios COX1 o COX2 por el lapso de 15 días; además, si es muy severo el dolor inmovilización del antebrazo y mano con venda elástica, fisioterapia y ejercicios de la extremidad superior, férula de compresión en el antebrazo. Si las medidas anteriores no responden, la opción es infiltración con GCs; sin embargo, tener en cuenta el riesgo de daño del nervio cubital. El procedimiento quirúrgico se requiere cuando coexista con el síndrome del túnel cubital progresivo (40).

Bursitis olecraneana

En la parte posterior del codo se localiza la bursa olecraneana, la cual tiene membrana sinovial. Es un saco sinovial sin contenido líquido, de 3 cm de diámetro, localizado entre la porción distal del tendón del tríceps, la piel y el olécranon. Es vulnerable por tener una piel delgada, falta de panículo adiposo y el roce con desplazamientos que ocurren sobre una eminencia ósea, lo que puede contribuir a un derrame al interior de la bursa olecraneana.

Se genera por eventos traumáticos crónicos, la presión de origen ocupacional y la sinovitis intrabursal por artropatías inflamatorias crónicas como la AR, LES, enfermedad por depósito de cristales como la gota, su diferenciación se da por la historia clínica, el examen físico y análisis cuidadoso del líquido sinovial (Ver Foto 6-11). En algunas ocasiones el acceso de microorganismos a la bursa puede ocurrir por abrasiones o fisuras cutáneas produciendo un cuadro de infección de la bursa o bursitis séptica.



Foto 6-11. Bursitis olecraneana por calcificación en el codo.

La clínica va a depender de la causa, se caracteriza por dolor, aumento del volumen localizado en el ápice del codo, incremento de la temperatura, a veces enrojecimiento de la piel y limitación de la flexoextensión del codo. Si es de origen gotoso puede palparse tofos. Hay presencia de cambios inflamatorios cuando es una artropatía inflamatoria, como la enfermedad por depósito de cristales o los casos de bursitis séptica. El germen más común por infección es el staphylococcus. Para identificar el germen realizar punción, luego en el líquido obtenido realizar estudio citoquímico, tinción de gram y cultivo.

Tratamiento, en los casos provocados por trauma responden mejor con un drenaje bursal desde la vía lateral, vendaje compresivo y evitar la causa. Los casos con enfermedad inflamatoria como la gota, tratar la enfermedad subyacente. Cuando existe bursitis séptica, si está asociada a inmunosupresión referir al paciente para manejo especializado con estancia hospitalaria, administración de antimicrobianos y drenaje bursal repetido, el 5% de estos pacientes desarrollarán septicemia (18). Además de los AINE, algunos autores recomiendan infiltración con GCs (41); una opción en casos severos y crónicos es la bursectomía.

Región de la muñeca y mano

Tenosinovitis de Quervain

Descrita por el cirujano suizo Fritz de Quervain en 1895. La frecuencia en la población general es del 0.3% (32). Es una tendinosis estenosante del extensor corto y el abductor largo del pulgar, ubicado en la cara radial de la muñeca; se produce por compresión mecánica de estos tendones que conforman la tabaquera anatómica cuando pasan por debajo del retináculo, que ha experimentado una lesión angiofibroblástica por abuso biomecánico.

Etiología: ocurre por actividades repetitivas traumáticas, frecuente en mujeres jóvenes, especialmente en madres primerizas que alzan a sus niños recién nacidos de manera constante (19), común en mujeres entre los 30 y 50 años. También se manifiesta en estados no inflamatorios como el embarazo y período posparto, provocado por la retención de líquidos (42).

Cuadro clínico: el dolor se presenta en el lado radial de la muñeca, unos centímetros proximal al proceso estiloides del radio, que se intensifica por los movimientos de la muñeca y del pulgar contra resistencia, presenta dificultad para realizar labores como: girar la chapa de una puerta, manipular llaves o abrir botellas con tapón de rosca. Con relativa frecuencia existe tumefacción en la vaina tendinosa afectada y puede haber crecimiento en el borde palmar de la tabaquera anatómica.

Diagnóstico: al sospechar el diagnóstico se efectúa la prueba de Finkelstein, el paciente debe flexar su pulgar y aprisionarlo con los dedos contra la palma de la mano y posteriormente desviar la muñeca en forma suave hacia el lado cubital, resulta positivo cuando existe dolor de los tendones sobre el estiloides radial (Ver Foto 6-12). En el diagnóstico diferencial considerar la artrosis de la trapecio-metacarpiana (TMC) o una neuropatía compresiva del radial (42).



Foto 6-12. Maniobra de Finkelstein.

Tratamiento: se recomienda un reposo relativo y AINE. Es importante la terapia física, en ciertos casos debe inmovilizarse con una férula, infiltración con GCs. Si hay fracaso al tratamiento clínico la cirugía puede ser una opción (43, 44).

Síndrome del Túnel del Carpo (STC)

Es la neuropatía comprensiva más común, ocurre por atrapamiento del nervio mediano en el canal carpiano. Su frecuencia en población abierta es del 0.36% (33); el túnel del carpo está limitado posterior y lateralmente por los huesos del carpo y anterior por el retináculo flexor o ligamento anterior del carpo. Contiene 9 tendones recubiertos de tejido sinovial y el nervio mediano (Ver figura 6-3). Es un espacio anatómico bastante limitado que se estrecha conforme se acerca a la mano, por lo que cualquier aumento en su volumen comprime el nervio mediano (45).



Figura 6-3. Trayecto anatómico del nervio mediano. Fuente: SCOI, Carpal Tunnel Syndrome, en: www.scoi.com/patient-resources/education/carpal-tunnel-syndrome

Etiología: se origina por varias causas: embarazo en el tercer trimestre, por depósito de cristales, actividad laboral con uso repetitivo y contra resistencia de la mano y la muñeca (46), diabetes, hipotiroidismo, mixedema, amiloidosis, tumores, acromegalia, AR, LES, artropatía psoriásica, presencia del ligamento transverso con tejido fibro-óseo e inflamación por necrosis avascular del escafoides; aunque la mayoría de casos son de origen idiopático.

Cuadro clínico: frecuente en mujeres en la edad media de la vida, el paciente manifiesta dolor y parestesias en los cuatro primeros dedos de las manos, que se agudiza al realizar tareas como costura, cortar el cabello, conducir el automóvil o simplemente sostener un libro. Al intensificarse las presiones del carpo durante la noche, se exagera el dolor y las parestesias nocturnas despiertan al paciente entre las 2 y 4 am, con la sensación de manos hinchadas. Cuando la compresión es intensa, el dolor puede irradiarse al antebrazo, y a veces al hombro o cuello, confundiendo con una radiculopatía C6-C7, si el cuadro es crónico se observa atrofia de la eminencia hipotenar y tenar; y disminución de la fuerza del oponente del pulgar.

Diagnóstico: las maniobras para valorar el STC son Tinel y Phalen, la primera consiste en una percusión a nivel del retináculo flexor y es positivo cuando produce un dolor tipo neuropático que se extiende a nivel distal y en algunos casos cuando está avanzado a nivel del proximal. En la maniobra de Phalen se compromete más el túnel carpiano al oponer las superficies dorsales de las manos por 1 minuto, lo cual provoca una intensificación de la sintomatología que refiere el paciente. Las dos maniobras sin embargo tienen una sensibilidad del 53%. Cuando el diagnóstico no es claro deben realizarse los estudios de velocidad de conducción nerviosa o el ultrasonido (Ver fotos 6-13 y 6-14).



Foto 6-13. Maniobra de Tinel



Foto 6-14. Maniobra de Phalen

Tratamiento: es importante el manejo integral, se debe evitar las actividades que desencadenan el cuadro. Se recomienda reposo, uso de las férulas, AINE e infiltración con esteroides de depósito, generalmente responden bien a estas medidas terapéuticas; sin embargo, en ciertos casos terminan en cirugía descompresiva con el propósito de eliminar tejido y relajar ligamento transversal del carpo que comprime al nervio.

Dedo en gatillo

Denominado también dedo en resorte, tendinopatía flexora digital por atrapamiento. Es un proceso que cursa con tenosinovitis que ocurre a nivel de la palma de las manos en las vainas tendinosas de los músculos flexores superficial y profundo de los dedos. La tendinopatía estenosante obstruye el desplazamiento tendinoso en las poleas flexoras. La prevalencia en la población general es 0.42% (47).

Causa: se origina en personas con actividades laborales que implican un trauma repetitivo, se le considera como enfermedad profesional, es frecuente en lavanderas, odontólogos, costureras, cortadoras y se asocia a la AR.

Cuadro clínico: se presenta como una masa palpable, con dolor e hinchazón palmar al flexionar los dedos especialmente índice, medio y pulgar, puede irradiarse a las MCF. La palpación es dolorosa y muestra infiltración a nivel de las vainas sinoviales. Es típica la presencia de un nódulo firme, doloroso, próximo a la articulación MCF. Esta formación nodular es arrastrada a través de la vaina y se coloca proximalmente a la banda anular e interfiere con el deslizamiento del tendón, dando efecto de "dedo en gatillo o en resorte" (Ver Foto 6-15). Cuando el dedo queda bloqueado en flexión, al forzar la extensión, se desbloquea y salta en resorte, se produce una crepitación dolorosa por lo que el paciente trata de evitar la flexión (40).



Foto 6-15. Fenómeno de engatillamiento digital (dedo en resorte).

Tratamiento: se recomienda al paciente que evite la extensión forzada del dedo. El tratamiento no quirúrgico consiste principalmente en inyecciones locales de GCs, se infiltra la vaina del nódulo, la cirugía es una opción en caso de fibrosis y si el dedo está muy flexionado.

Ganglión

Representa una tumefacción quística de contenido semilíquido claro y mucinoso; es el típico quiste sinovial del dorso de la muñeca, se presenta como un elemento aislado o multilocular. Etiología: entre las causas se ha señalado la degeneración del tejido conectivo muy cercano a las vainas tendinosas o articulaciones, se manifiesta en los casos en que el paciente mantiene una extensión prolongada de la muñeca o un trauma repetitivo.

Cuadro clínico: ocurre un incremento o crecimiento moderado en el dorso de la muñeca, que se acompaña con dolor y debilidad leve. Al examen físico se palpa una masa con volumen fino, redondeado, suave, fluctuante y sensible, en ciertos casos presenta movimientos leves si afecta la vaina tendinosa. Un estudio imagenológico con ecografía permite observar el tamaño y extensión de la lesión (48).

Tratamiento: en ciertos casos se desvanece de manera espontánea, si hay dolor se debe puncionar y aspirar el contenido. Si no se resuelve debe intervenir quirúrgicamente, especialmente si hay compresión neuropática; algunos pacientes recidivan.

Criterios del Grupo de Southampton: por el interés en estos cuadros dolorosos que constituyen el SDRA, el Grupo de Southampton propone los siguientes criterios de diagnóstico (Ver Tabla 6-3).

Tabla 6-3. Criterios de diagnóstico para los trastornos de las extremidades superiores propuestos por el Taller HSE (adaptado de Harrington et al, 1998)

Trastorno	Criterios de diagnóstico
Tendinitis del manguito rotador	Antecedentes de dolor en la región deltoidea y dolor en el movimiento activo resistido (abducción - supraespinoso; rotación externa - infraespinoso; rotación interna - subescapular)
Tendinitis bicipital	Antecedentes de dolor en el hombro anterior y dolor en la flexión activa resistida o supinación del antebrazo
Capsulitis del hombro (hombro congelado)	Historia de dolor en el área deltoidea y restricción igual del movimiento glenohumeral activo y pasivo con patrón capsular (rotación externa > abducción > rotación interna)
Epicondilitis lateral	Dolor epicondilar e hipersensibilidad a la palpación con dolor en la extensión resistida de la muñeca.
Epicondilitis medial	Dolor epitroclear e hipersensibilidad a la palpación con dolor en la flexión resistida de la muñeca.
Enfermedad de la muñeca de De Quervain	Dolor sobre el estiloides radial e hinchazón sensible del primer compartimento extensor y dolor reproducido por la extensión resistida del pulgar o la prueba de Finkelstein positiva
Tenosinovitis de muñeca	Dolor en el movimiento localizado en las vainas del tendón en la muñeca y reproducción del dolor por el movimiento activo resistido
Síndrome del túnel carpiano	Dolor o parestesia o pérdida sensorial en la distribución del nervio mediano y una de las siguientes: prueba positiva de Tinel o de Phalen, exacerbación nocturna de los síntomas, pérdida motora con pérdida del abductor del pulso corto, tiempo anormal de conducción nerviosa

Fuente: Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C, et.al. The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. Ann Rheum Dis. 2000; 59: 5-11. (18).

Bursitis trocantérica

Es observada en personas de mediana o avanzada edad, con más frecuencia en mujeres. Se caracteriza por dolor en la región peritrocantérica, debido a una tendinopatía por abuso biomecánico de los tendones glúteos en un sitio cercano a su inserción en el trocánter mayor. En las mujeres la distensión de la banda iliotalar y la presencia de artrosis de rodilla son factores de riesgo y se ha descartado una asociación con asimetría en la longitud de los miembros inferiores (48,49).

Causas: resulta más afectado el glúteo medio al insertarse en el trocánter mayor, se presenta un cuadro inflamatorio por microtrauma repetitivo o trauma; además, puede ser factor causal de inflamación el acortamiento de uno de los miembros inferiores, escoliosis, cojera y sobrepeso. En ciertos casos crónicos ocurre por calcificación de la bursa.

Cuadro clínico: el paciente refiere dolor en la región lateral de la cadera, que se intensifica durante el sueño cuando se coloca de ese lado. El dolor de inicio puede ser leve o agudo que limita los arcos de movimiento de la cadera. Para detectar el punto de do-

lor, el paciente debe estar en decúbito lateral con ligera flexión de la cadera, al palpar la bursa hay dolor intenso localizado que se acentúa con los movimientos de abducción, contra resistencia y rotación externa (50).

Diagnóstico diferencial: por el cuadro clínico se debe descartar otras patologías como: FM, herpes zóster, dolor irradiado de la columna, necrosis ósea aseptica de la cabeza femoral, neoplasia primaria o metástasis de partes blandas (40).

Tratamiento: evitar las actividades con movimientos repetitivos que pueden desencadenar la bursitis. En el tratamiento se recomienda AINE, terapia física, ultrasonido, masoterapia, ejercicios de estiramiento, en los casos refractarios se realizará infiltración con GCs en la región trocantérica, si no hay mejoría clínica la opción puede ser la cirugía.

Bursitis Anserina

Este cuadro doloroso se localiza a nivel de la cara interna de la rodilla por debajo de la línea articular, aproximadamente a 5cm entre el ligamento interno de la rodilla y el tendón de la pata

de ganso, formado por los músculos sartorio, semitendinoso y semimembranoso, el cual separa al tendón sartorio de los otros tendones. La prevalencia en la población del cantón Cuenca es de 0.41% (51). La frecuencia es mayor en obesos, diabéticos (36%) y artrosis de rodilla (96%) (52). De manera reciente en estudio de casos y controles, se ha mostrado que la inestabilidad colateral de alteración de la alineación lineal en valgo de la rodilla es factor de riesgo (53).

Algunos pacientes refieren dolor nocturno cuando están acostados de lado, las rodillas contactan una sobre la otra. Se observa predominantemente en mujeres pasada la edad media de la vida. Cuando padecen de sobrepeso, genu valgo y artrosis de rodillas, se favorece la presentación del cuadro clínico. El dolor de ubicación precisa, aumenta al subir gradas, el diagnóstico se establece induciendo dolor a la palpación.

En el tratamiento se recomienda reposo, medidas generales que incluyen control del sobrepeso y genu valgo, fisioterapia, AINE y la infiltración con corticoides de depósito en la zona dolorosa dan buenos resultados (54).

Quiste Poplíteo o de Baker

Existen varias bolsas serosas en la región posterior de la rodilla, la más importante la gastrocnemios-membranosa, ubicada en el espacio poplíteo entre los tendones del gastrocnemio y del semimembranoso, presentando un mecanismo de válvula que permite el paso de líquido desde la articulación a la bursa, pero que lo restringe en sentido inverso (55). La bursa y la articulación están normalmente separadas por la cápsula articular, con el tiempo en ciertos sujetos, se genera una comunicación entre ambas cavidades. La inflamación de esta bursa da lugar a la formación quística poplíteo.

Causa: al existir una comunicación adquirida entre la cavidad de la rodilla y la bursa interpuesta entre el gastrocnemio medial y el semimembranoso (bursa gemelo-membranosa) en un mecanismo de válvula que no puede vaciarse en sentido retrógrado, cualquier artropatía inflamatoria de rodilla como AR, ruptura meniscal o gonartrosis, genera derrame y distiende la bursa; en el caso de artritis séptica con drenaje de material purulento a la bursa produce absceso poplíteo.

Clínica: si el quiste es pequeño pasará inadvertido o provocará solo un malestar leve, pero si crece generará molestias especialmente a la flexión o extensión completa de la rodilla. El examinador puede observar mejor el quiste con el enfermo en posición de pie y desde atrás. A la inspección se visualiza tumoración por

detrás del cóndilo femoral medial, al palpar en la región medial del hueco poplíteo puede ser levemente doloroso; con la rodilla en extensión hay tensión, la que disminuye al flexionar la articulación.

Diagnóstico: en algunos casos la ruptura de la bursa en el compartimento superficial de la pantorrilla produce un cuadro de pseudotromboflebitis –edema doloroso de pantorrilla– que a veces se acompaña de equimosis maleolar, signo de la media luna. En la piel el proceso puede simular erisipela. Si existe sospecha de ruptura del quiste puede confirmarse por artrografía o artrocentigrafía observándose que el radioisótopo llena la articulación y que luego el quiste se extiende hasta la pantorrilla, la ecografía es el procedimiento adecuado por su bajo costo y no es invasivo (56) (Ver foto 6-16 y 6-17).



Foto 6-16. Quiste Baker. Fuente: Vollmar PM. Quiste de Baker o Poplíteo. En: www.slideshare.net/PabloVollmar/quiste-popiteo-o-quiste-de-baker-104402158

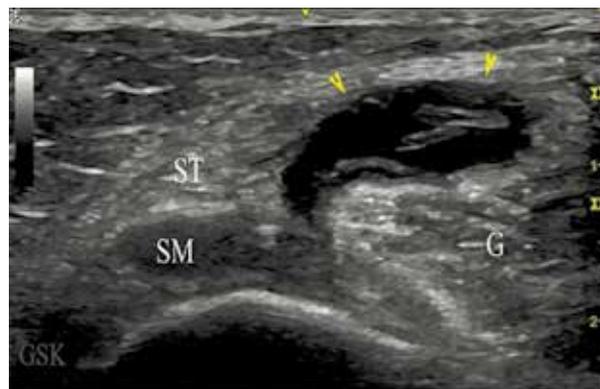


Foto 6-17. Ecografía, las flechas muestran el Quiste de Baker que sobresale entre las cabezas del tendón semimembranoso y gastrocnemio. Fuente: Karishma R, Ramrattan LA, Thway M, et al. Regional Musculoskeletal Syndromes and the use of musculoskeletal ultrasound. En: Efthimiou P. Absolute Rheumatology Review, Springer, 2020, p. 94.

Tratamiento: debe resolverse el proceso de artropatía inflamatoria que generó el problema. En los casos de gonartrosis y AR la infiltración de la rodilla con GCs y reposo relativo resuelve favorablemente. Cuando los quistes se presentan dolorosos y muy tensos (síndrome de rotura inminente), es recomendable reposo con la rodilla en semi flexión que reduce la presión intraquística (57). Si son quistes voluminosos se debe optar por la cirugía. La sinevotomía o menisectomía artroscópica eliminan el problema una vez que ha cesado el derrame de rodilla.

Bursitis Rotuliana (prepatelar)

En la región anterior de la rodilla por delante de la mitad inferior de la rótula y mitad superior del ligamento rotuliano, se localiza la bursa prerotuliana, que es la de mayor tamaño y que más sufre de traumatismos violentos o microtraumatismos repetidos a consecuencia de arrodillarse, siendo más frecuente en religiosos y amas de casa; además, puede observarse en la gota (58).

Clínica: existe aumento de volumen fluctuante bien delimitado, que no compromete la articulación; es doloroso, con la piel enrojecida y caliente, la fiebre y líquido de aspecto turbio indican infección que se produce por bacterias como el estafilococo. La punción permite obtener un líquido xantocrómico o hemorrágico. Puede presentarse bursitis séptica o gotosa con cuadro agudo. La diabetes y alcoholismo son factores asociados a la bursitis séptica, por lo que el contenido de la aspiración se debe cultivar.

Tratamiento: la infiltración con corticoides da buenos resultados, en algunos casos el tratamiento conservador con reposo y AINE genera una buena respuesta terapéutica, en ocasiones se requiere de antibióticos. Si existe recidivas se recomienda la extirpación de la bursa.

Tendinitis Aquiliana

Es una enfermedad relativamente frecuente, afecta más a hombres, ocurre por traumatismos o excesiva actividad deportiva principalmente atlética. Puede ser parte de enfermedades con entesopatías como las espondiloartropatías; gota, condrocalcinosis, AR y pacientes con hipercolesterolemia familiar (59). Hay otros factores que influyen como las dislipidemias, el envejecimiento y uso de fármacos entre ellos las quinolonas y GCs. Los sujetos con pie cavo tienen tendencia a presentar la tendinitis.

Clínica: se presenta con dolor a la flexión dorsal del pie activa o pasiva, incremento de la estructura tendinosa e hipersensibilidad en área cercana en la inserción del tendón. En el examen físico hay dolor a la palpación del tendón, que puede encontrar-

se engrosado y en ocasiones con nódulos, a veces con hinchazón y crepitación frecuente.

Tratamiento: se recomienda reposo, uso adecuado de tacones o prótesis plantares para elevar el talón y limitar la distensión del tendón. Se sugiere la fisioterapia en los casos agudos aplicando hielo y en casos crónicos, utilizando calor; además, debe implementarse sesiones de estiramiento muscular. No es aconsejable uso de GCs por riesgo de ruptura. Cuando hay ruptura se realizará reparación quirúrgica (56, 57).

Talalgia Plantar

Se caracteriza por dolor en la región plantar del talón, que es percibido en el centro o en la región inferomedial del calcáneo. Su prevalencia es del 0.64% (3). Es frecuente en corredores recreativos o profesionales que tienen alteraciones biomecánicas en la marcha. En personas que no son atletas se puede desarrollar de novo o como sintomatología de AR o espondilo artropatía. Se ha indicado que la bipedestación prolongada, el uso de calzado sin tacón y el sobrepeso incrementan el riesgo de talalgia plantar; además, un factor de riesgo importante en sujetos sin historia de talalgia plantar, es el espolón calcáneo, en aproximadamente el 30% (60).

Clínica: el dolor se localiza en la región subcalcánea durante el apoyo en la marcha. En las fases tempranas existe dolor durante los primeros pasos; sin embargo, en casos de evolución prolongada el dolor durante la marcha es permanente. El diagnóstico se confirma por la hipersensibilidad en la región plantar en la parte central del talón o en su región inferomedial del calcáneo.

Tratamiento: se recomienda corregir las anomalías de la alineación, el uso del calzado con tacón elevado, las taloneras y férulas nocturnas para mantener el pie en dorsiflexión, ejercicios de distensión del talón y diversas medidas físicas. La infiltración con GCs es una opción cuando las otras alternativas han fracasado. Existen estudios que han señalado que las medidas terapéuticas como las ondas de choque extracorpóreas son eficaces a corto y largo plazo en sujetos que no han respondido a otras medidas terapéuticas (60).

Bursitis calcánea y fascitis plantar

Las dos afecciones son causa de talalgia. La bursa calcánea se ubica entre la piel y el calcáneo en la zona de inserción de la fascia plantar. La bursitis calcánea afecta más a los individuos de la tercera edad, en los cuales se ha desarrollado un espolón calcáneo en la superficie inferior del hueso. Este espolón no tie-

ne otro significado que ser consecuencia del uso de los pies en las actividades cotidianas, las bursitis que se traducen por dolor localizado, se deben a procesos inflamatorios traumáticos (61).

La fascitis plantar se presenta con más frecuencia en sujetos jóvenes con Espondilitis Anquilosante y Síndrome de Reiter. Algunas veces, como consecuencia de un proceso inflamatorio se produce proliferación perióstica, lo que determina la formación de un espolón. La palpación de la bursa da lugar a un dolor bien localizado a nivel del espolón, a diferencia de la palpación de la fascia en la que además de dolor en su inserción calcánea puede palparse infiltración hacia la planta del pie.

Tratamiento: se recomienda un reposo relativo, uso de calzado con talonera de espuma, con orificio central, no caminar descalzo; además, infiltración con corticoides de depósito y en casos de enfermedad inflamatoria subyacente la medicación con AINE.

Síndrome de Tietze

Se presenta con aumento de volumen entre el segundo y tercer cartílago costal, en ciertos casos es asintomático o agudo. El proceso inflamatorio puede afectar uno o más cartílagos costales. La causa es desconocida, algunos casos se deben a EA. Se presenta a cualquier edad con más frecuencia entre la 2ª y 3ª década e incluso puede afectar a niños.

Clínica: consiste en un dolor de comienzo paulatino o repentino en la región ántero-superior del pecho, pudiendo incluso existir aumento de volumen a nivel del cartílago costal, siendo el 2º y 3º los más comprometidos. La intensidad del dolor es variable, puede ser leve o severo, aumenta con la respiración, tos, estornudos y ejercicios. Puede irradiarse al hombro y al brazo, por esta razón, en algunos casos se plantea el diagnóstico diferencial con enfermedad coronaria, lesiones de mediastino o de grandes vasos. A la palpación presentan dolor intenso localizado en los cartílagos comprometidos.

En el tratamiento se recomienda los AINE; sin embargo, si el cuadro persiste la infiltración con los GCs, especialmente de depósito mezclado con anestésico local es lo recomendado. La opción del uso de los relajantes musculares, principalmente cuando el paciente refiere ansiedad por el origen del dolor (45).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- El RE se caracteriza por alteración en estructuras periarticulares como tendones, ligamentos, bursas, fascias, vainas sinoviales, atrapamiento de nervios periféricos y ocurre por sobreuso biomecánico.

- Los factores de riesgo más frecuente: movimientos repetitivos, posturas forzadas, trabajo artesanal o profesional y defectos congénitos menores.

- Hombro doloroso es muy común y motiva discapacidad. Las causas del dolor de hombro pueden ser tendinitis del manguito rotador, tendinitis bicipital, tendinitis cálcica y artrosis acromioclavicular.

- El síndrome de pinzamiento produce dolor de hombro, ocurre por compresión anatómica del manguito rotador especialmente del tendón del supraespinoso, generando lesión angiofibroblástica.

- El dolor del síndrome de pinzamiento es intenso, localizado en la cara anterior y externa del hombro, se acentúa en la noche si descansa del lado afecto, el dolor se intensifica en la abducción (arco doloroso) y movimientos contra resistencia.

- La tendinitis bicipital se caracteriza por dolor en la región anterior del hombro y en la flexión activa resistida del antebrazo.

- El hombro congelado tiene restricción en todos los movimientos de la articulación glenohumeral tanto activos y pasivos.

- El "signo de popeye" se presenta en los pacientes con ruptura del tendón bicipital; la tendinitis bicipital se diagnostica con las maniobras de Yergason o supinación contrarresistencia positiva.

- La epicondilitis lateral y medial se manifiesta con dolor en las áreas del epicóndilo y epitroclea, el síntoma se exagera a la flexión y extensión resistida de las muñecas respectivamente.

- El síndrome del túnel carpiano se caracteriza por dolor y parestesias sensoriales en la distribución del nervio mediano, con positividad en las maniobras de Tinel y Phalen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Nemegyei J. Síndromes de dolor regional apendicular en: Martínez Elizondo P. Editor. Introducción a la Reumatología edición. México DF: Colegio Mexicano de Reumatología/Intersistemas S.A. de CV.; 2008: 371-81.
2. Hazleman B, Riley G, Speed C. Soft tissue rheumatology. Oxford: Oxford Medical Publications; 2004.
3. Álvarez-Nemegyei J, Peláez-Ballestas I, Rodríguez-Amado J, et al. Prevalence of Rheumatic Regional Pain Syndromes in Adults from Mexico: A Community Survey Using COPCORD for Screening and Syndrome-specific Diagnostic Criteria. *The Journal of Rheumatology*. 2011;86.
4. Guevara Pacheco S, Feicán Alvarado E, Peláez-Ballestas I, et al. Validation of the COPCORD questionnaire for detection of rheumatic diseases. Cuenca-Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2014;32(2):18-28.
5. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, et al. Prevalence of Rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American Population. A community based study using the COPCORD model Perú. *Rev Peru Reumatol*. 2009;15:40-46.
6. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Hernández Martínez AA, et al. Prevalence of musculo-skeletal complaints and disability in Cuba. A community-based study using the COPCORD core questionnaire. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000;18(6):739-742.
7. Álvarez-Nemegyei J, Peláez-Ballestas I, Goñi M, et al. Prevalence of rheumatic regional pain syndromes in Latin-American indigenous groups: a census study based on COPCORD methodology and syndrome-specific diagnostic criteria. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):S63-S70.
8. Guevara-Pacheco S, Feicán A, Peláez I, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A cross-sectional community-based study –*Journal Clinical Rheumatology-JCR*. 2020;26(7S Suppl 2):S139-S147.
9. Vargas A. Reumatismos localizados de partes blandas. En: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. *Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA*. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015:109-120.
10. Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C, Reading I, Kellingray S, Coggon D, et al. The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(1):5-11.
11. Walker-Bone K, Byng P, Linaker C, et al. Reliability of the Southampton examination schedule for the diagnosis of upper limb disorders in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(12):1103-1106.
12. Van der Windt DA, Koes BW, de Jong BA, et al. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:959-964.
13. Martin S, Upadhyaya S, Thornhill T. Shoulder Pain. En: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology*. Tenth Edition. Vol. I, Elsevier, 2017:669-693.
14. Kusnir P. Hombro Doloroso. En: Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. *Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA*. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015:99-108.
15. Greenberg DL. Evaluation and Treatment of shoulder pain. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):487-504.
16. Dean BJF, Franklin S, Carr A, et al. The peripheral neuronal phenotype is important in the pathogenesis of painful human tendinopathy: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(9):3036-3046.
17. Silva L, Otón T, Fernández M, Andréu J. Maniobras exploratorias del hombro doloroso. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(3):115-121.
18. Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C, et al. The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:5-11.
19. Canoso JJ, Alvarez-Nemegyei J. *Soft Tissue Rheumatology In: Lahita RG, Weinstein A. Editors. Educational Review Manual in Rheumatology*. 3er ed. New York: Castle Connolly Graduate Medical Publishing LTD; 2004.
20. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. Evidence based Soft Tissue Rheumatology. Part I: Subacromial impingement syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2003;9:193-9.
21. Álvarez-Nemegyei J, Bassol-Perea A, Rosado-Pasos J. Eficacia de la inyección local de acetato de metilprednisolona en el síndrome de pinzamiento subacromial. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. *Reumatol Clin*. 2008;4(2):49-54.
22. Micu M, Moller I, Schiotis R, et al. Regional Musculoskeletal Pain Syndromes. En: Bijlsma J, Hachulla E, et al. *Textbook on Rheumatic Diseases*. Third Edition. EULAR. 2018.
23. Sarkar K, Uthoff HK. Ultrastructural localization of calcium in calcifying tendinitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1978;102(5):266-269.

24. Codman EA. Rupture of the supraspinatus tendon. *Clinical Orthopedics and Related Research*. 1990;254:3-26.
25. Gerdesmeyer L, Wagenpfeil S, Haake M, et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic calcifying tendonitis of the rotator cuff: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(19):2573-2580.
26. Clement NDI, Watts AC2, Phillips C, et al. Short-term outcome after arthroscopic bursectomy debridement of rotator cuff calcific tendinopathy with and without subacromial decompression: a prospective randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;31(9):1680-1687.
27. Lee MH, Sheehan SE, Orwin J, et al. Comprehensive shoulder US examination: a standardized approach with multimodality correlation for common shoulder disease. *Radiographic*. 2016;36(6):1606-1627.
28. Van Holsbeeck M, Strouse PJ. Sonography of the shoulder: evaluation of the subacromial-subdeltoid bursa. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;160(3):561-564.
29. Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orthop Relax Res*. 1983;173:70.
30. Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, et al. Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathologic changes of the acromion: a study in cadavers. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70:1224.
31. Pfahler M, Branner S, Refior HJ. The role of the bicipital Groove in tendinopathy of the long biceps tendon. *J. Shoulder Elbow Surg*. 1999;8:419-424.
32. Khan Y, Nagy MT, Malat J, et al. The Painful shoulder: shoulder impingement syndrome. *Open Orthop H*. 2013;7:347-351.
33. Sattar MA, Luqman WA. Periarthritis: another duration related complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985;8(5):507-510.
34. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS, et al. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients association with diabetic complications and related disease. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(12):907-914.
35. Borg-Stein J, Simons D. Myofascial Pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(1):S40-S47.
36. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, et al. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol*. 2006;164:1065-1074.
37. Pattanittum P, Turner T, Green S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5): CD003686.
38. Walker-Bone K, Palmer K, Reading I, et al. Prevalence and impact of soft tissue musculoskeletal disorders of the neck and upper limb in the general population. *Arthritis Rheum*. 2004;51:642-651.
39. Alvarez-Nemegyei J, Peláez-Ballestas I, Rodríguez J, et al. Prevalence of Rheumatic Regional Pain Syndromes in Adults from Mexico: A community survey using COPCORD for screening and syndrome-specific diagnostic Criteria. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(1):15-20.
40. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. Evidence based Soft Tissue Rheumatology II: Epicondylitis and hand stenosing tendinopathy. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(1):33-40.
41. Smith DL, McAfee JH, Lucas LM, et al. Treatment of nonpeptic olecranon bursitis: a controlled blinded prospective trial. *Arch Intern Med*. 1989;149:2527-2530.
42. O'Dwyer KJ, Howie CR. Medial epicondylitis of the elbow. *Int Orthop*. 1995;19:69-71.
43. Skoff HD. Postpartum/newborn. De Quervain's tenosynovitis of the wrist. *Am J Orthop*. 2001;30:428-430.
44. Peter-Veluthamanigal C. Corticosteroid injection for Quervain's tenosynovitis. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2009;3:55-72.
45. Biundo J. Regional rheumatic pain syndromes. En: Klippel J, Stone J, Crofford L, et al. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Edition 13, Springer Science & Business Media. 2008.
46. Palmer KT, Harris EC, Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Ocup Med (Oxford)*. 2007;57:57-66.
47. Jaramillo JC. Dolor de hombro. En: Molina J, Alarcón Segovia D, Molina JF, Cardial MH. *Fundamentos de Medicina – Reumatología*, 6ª. Edición. Medellín: CIB; 2005.
48. Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. *Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA*. 2ª. Edición, Sociedad Chilena de Reumatología; 2015, p. 109-120
49. Segal NA, Felson DT, Torner DT, et al. Greater trochanteric pain syndrome: epidemiology and associate factors. *Arch Phys Med Rehab*. 2007;88:988-92.

50. Segal NA, Harvey W, Felson DT, Yang M, et al. Leg-Length inequality is not associated with greater trochanteric pain syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R62.
51. Guevara Pacheco S. Prevalencia y factores de riesgo para síndromes reumáticos de dolor regional en Cuenca, Ecuador. Un estudio con metodología COPCORD y definición estandarizada de casos. XLV Congreso Mexicano de Reumatología, Chiapas - México, febrero, 2017.
52. Cohen SE, Mahul O, Meir R, Runinow A. Anserine bursitis and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Rheumatol.* 1997;24:2165-5.
53. Álvarez-Nemegyei J. Risk factors for pes anserinus tendinitis/bursitis syndrome. A case control study. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(2):63-65.
54. Alvarez-Nemegyei J, Canoso JJ. Evidence based soft Tissue Rheumatology IV. Anserine bursitis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:205-6.
55. Lindgren PG, Willén R. Gastrocnemius semimembranosus bursa and its relation to the knee joint. I. Anatomy and histology. *Acta Radiol (Diagn).* 1977;18:497-512.
56. Janzen DL, Peterfy CG, Forber JR, et al. Cystic lesions around the knee joint: MR imaging findings. *AJR.* 1994;163:155-161.
57. Canoso JJ. Musculoskeletal conditions: En: *Rheumatology in primary care.* Philadelphia: WB Saunders. 1997, p. 209-296.
58. Raddatz Da, Hoffman GS, Franck WA. Septic bursitis: presentation, treatment and prognosis. *J Rheumatol.* 1987;14:1160-1163.
59. Gill SS, Gelbke MK, Mattson SL, et al. Fluoroscopically guided low-volume peritendinous cortico-steroid injection for Achilles tendinopathy. A safe study. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:802-6.
60. Ferrer M, Giménez E. Dolor en tobillo y pie. Alteraciones de la estática del pie. En: *Sociedad Española de Reumatología. Manual de enfermedades reumáticas,* Madrid: Panamericana; 2001, p. 615-618.
61. Singh D, Angel J, Bentley WB, Treviño SG. Plantar fasciitis. *Br Med J.* 1997;315:172-175

LUMBALGIA

INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar es un síntoma que se caracteriza por malestar en la zona lumbar, ubicado entre el borde inferior de las últimas costillas y el pliegue inferior de glúteos, se manifiesta con o sin irradiación a miembros inferiores; afecta estructuras osteomusculares y ligamentarias, con un importante número de casos con limitación funcional. Representa la segunda causa de consulta médica a nivel mundial, después de las enfermedades respiratorias. La lumbalgia por su alta prevalencia genera una gran carga socio-económica por los días de ausencia laboral y los costos por estudios de diagnóstico y tratamiento (1, 2, 3, 4).

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el 70% a 80% de la población presentará durante su vida al menos un episodio de dolor lumbar; esta patología afecta a todas las edades y ambos sexos, aunque es más común en las mujeres. En la población de Cuenca-Ecuador, en el estudio COPCORD la prevalencia de lumbalgia fue de 9.3%, similar a la encontrada en la población indígena de Saraguro-Ecuador (5, 6). El dolor lumbar se incrementa con la edad aproximadamente hasta los 65 años y luego disminuye gradualmente (3). La mayoría de pacientes mejoran dentro de las 4 semanas de evolución y cerca del 90% en 8 semanas (7, 8). Representa la principal causa de limitación de la actividad física y ausentismo laboral en menores de 45 años y la tercera causa de intervención quirúrgica e incapacidad funcional crónica (9).

La trascendencia de la lumbalgia está en la carga que representa la pérdida de horas laborales y los costos en el diagnóstico y recuperación que tienden a incrementarse (4, 10). En un estudio de sindemia de dolor lumbar en la población latinoamericana que incluyó a Ecuador, con participación de 55.724 personas y la presencia de población indígena en un 24.1%, se constató la prevalencia de lumbalgia de 6.59%, con impacto en la vida de los adultos jóvenes, más frecuente en mujeres, de etnia indígena, bajo nivel educativo, asociado con comorbilidades, especialmente de tipo mental; lo que genera mayor desigualdad en poblaciones vulnerables (11).

FACTORES DE RIESGO

Entre los principales factores de riesgo asociados a lumbalgia, se han descrito los siguientes: actividades laborales como cargar objetos pesados, los trabajadores mayores de 45 años que levantan objetos pesados tienen 2.5 veces más riesgo de ausentismo laboral por dolor lumbar que el grupo control con menos de 24 años (12); actividades con vibración corporal y flexión-torsión del tronco; obesidad, personas con peso excesivo se asocia con episodios más largos de dolor de espalda (13); tabaquismo; factores psicosociales como insomnio, depresión e hiperactividad. En un estudio aproximadamente el 31% con lumbalgia presenta trastornos psiquiátricos, de los cuales 12% tienen ansiedad (14).

Investigaciones realizadas del genoma, especialmente en gemelos, han señalado que la herencia juega un papel importante hasta en un 74% más que los factores ambientales en la degeneración del disco intervertebral. Los estudios genómicos en gemelos describen que los genes PARK2, GDF5, ADAMTS5 y MMP-3 estarían asociados a la presencia del dolor lumbar (15,16). Otros factores descritos como el peso excesivo, trastornos psicológicos, debilidad de la musculatura central, tienen asociaciones leves; sin embargo, son factores modificables. En los casos de lumbalgia persistente e incapacitante, se han relacionado con presencia de conductas inapropiadas de adaptación al dolor, signos no orgánicos, deterioro funcional, estado de salud alterado y comorbilidades psiquiátricas (17).

CLASIFICACIÓN

La lumbalgia es un problema prevalente, que puede tener diversos factores de riesgo, con una presentación clínica variable y que cursa con una evolución cambiante, para su mejor conocimiento se ha establecido la siguiente clasificación (Ver tabla 7-1).

Tabla 7-1. Clasificación del dolor lumbar (DL)

Por el tiempo de evolución	DL agudo: < 6 semanas. DL subagudo: entre 6 – 12 semanas. DL crónico: > 12 semanas.
Por etiología	Específicas: congénitas, traumáticas, mecánica-degenerativas, no mecánicas, inflamatorias, infecciosas, tumorales y metabólicas. Inespecíficas: lumbalgia referida, psicósomáticas, compensación, simulación y psicosociales.
Por el origen	Dolor somático: originado en los músculos, fascias, discos intervertebrales, articulaciones facetarias, periostio, complejo ligamentario, duramadre y vasos sanguíneos. Dolor radicular: que se origina en los nervios espinales.
Por localización	Dolor lumbar no radicular. Dolor lumbar radicular. Lumbalgia compleja o potencialmente catastrófica.

Fuente. Villa A, Sanín A, Johnson L, et al. Dolor Lumbar – Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia. ASCOFAME: Colombia, 2011.

Descripción anatómica

La columna lumbar está constituida por 5 vértebras de L1 a L5, de arriba abajo, en la vista lateral presenta una curva de lordosis. Las vértebras lumbares tienen procesos espinosos que se extienden posteriormente y pueden ser palpables especialmente cuando existe disminución o ausencia de lordosis lumbar denominada hipolordosis (Ver figuras 7-1 y 7-2). Las vértebras adyacentes están unidas por un disco intervertebral, mismo que está constituido por tejido fibroso con 10 a 20 capas concéntricas denominado anillo fibroso que encierra el núcleo pulposo (Ver figura 7-3), el cual mantiene los dos cuerpos vertebrales separados, actuando como amortiguador de la columna vertebral y formando el agujero intervertebral (18).



Figura 7-1. Proyección lateral de lordosis de columna lumbar. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.



Figura 7-2. Proyección posterolateral de la columna vertebral. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

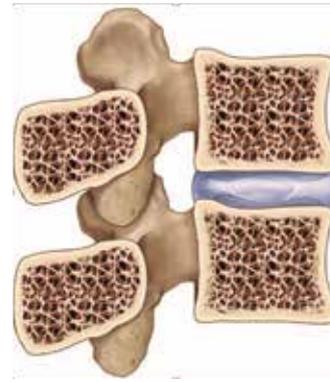


Figura 7-3. Proyección lateral: el disco intervertebral conformado por las fibras del anillo fibroso externo y un núcleo pulposo interno. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

En la columna lumbar tres articulaciones están localizadas entre cada dos vértebras adyacentes, la disco-vertebral en la región anterior formada por el disco intervertebral y las vértebras adyacentes y dos articulaciones facetarias emparejadas (derecha e izquierda) posterolaterales. La articulación del disco intervertebral cumple tres funciones esenciales soporta el peso del cuerpo, facilita el movimiento de la columna vertebral y ayudan absorber el choque. Las articulaciones facetarias o cigoapofisiarias (Z), contribuyen a guiar los movimientos flexión, extensión y laterales a ese nivel segmentario de la columna vertebral (18).

FISIOPATOLOGÍA DE LUMBALGIA NO ESPECÍFICA

En la lumbalgia no específica la fisiopatología es desconocida, han existido varias teorías; algunos investigadores consideran que la lumbalgia tiene 3 orígenes: discos, articulaciones facetarias y articulaciones sacroilíacas, se atribuye que la discopatía degenerativa se presenta al menos en el 50% de los casos (19).

Desde 1934 con el descubrimiento de la hernia discal se planteó que el dolor lumbar estaría relacionado con lesiones de la columna, luego fue evidenciado con TAC y RNM. En estudios realizados en gemelos, se ha demostrado que la discopatía está relacionada principalmente con factores genéticos y que la carga física debido a actividad laboral tiene poca influencia (20); sin embargo, hay metaanálisis que concluyen con respecto a los hallazgos imagenológicos, que no existe significancia clínica al comparar entre pacientes y población normal (21)

Las estructuras anatómicas sacroilíacas y las articulaciones facetarias serían el origen del dolor lumbar, aunque estudios clínicos realizados no han mostrado resultados positivos en tratamientos

específicos de esas estructuras. Se ha planteado que la columna inestable es un mecanismo para dolor lumbar, provocado principalmente por lesiones estructurales mayores como fracturas, tumores o infecciones. En la práctica clínica se describen síntomas y signos de columna inestable, los radiólogos reportan signos en Rx o RNM, en tanto que los cirujanos realizan intervenciones quirúrgicas para estabilizar la columna; sin embargo, estas acciones no siempre conducen al alivio del dolor, sospechando que existen otros factores que influyen en el dolor lumbar (22).

Se han propuesto modelos de lumbalgia sin lesión, en este modelo el dolor ocurriría a partir de una compleja interacción entre los receptores de los nervios dentro del tejido conectivo de la columna y la tensión o función anormal del músculo paraespinal, esto puede ser suficiente para explicar los síntomas. En la valoración cinemática lumbo-pélvica, se ha observado modificada en los pacientes con dolor lumbar. A la electromiografía se detecta desorganización de la función muscular cuando se realizan actividades laborales repetitivas en la posición de pie, quizás esto podría predecir el desarrollo del dolor lumbar en asintomáticos, disminuyendo esta sintomatología luego de un programa de rehabilitación exitoso (23).

Lumbalgia crónica no específica:

Se han planteado algunos mecanismos que permiten explicar la lumbalgia crónica no específica, entre los que se señalan la sensibilización periférica, sensibilización central y los procesos biopsicosociales:

Sensibilización periférica: algunos procesos a nivel periférico pueden conducir a la presencia del dolor, incluso ante la ausencia de lesión; los nervios muestran una etapa de reparación que se vuelve sensible a la carga biomecánica, por ejemplo pacientes con columna espondilótica que incrementan las fuerzas transmitidas a través de las placas terminales vertebrales por cambios en las propiedades del disco intervertebral (24). En la sensibilización periférica aumenta la señalización aferente frente a estímulos estándar que ocurre por alteración en los canales de IONES de neuronas primarias aferentes. También se menciona al factor de crecimiento del nervio (NGF siglas en inglés) como una llave a la sensibilización periférica en algunas afecciones músculo-esqueléticas crónicas, por eso hoy se están probando tratamientos con anticuerpos dirigidos contra este factor (25).

Sensibilización central: se han planteado desde hace algunas décadas que el procesamiento central alterado del dolor y la sensibilización central serían un mecanismo unificador responsable de los síntomas de diferentes condiciones de dolor crónico que

incluye la lumbalgia crónica. Los mecanismos que sustentan la teoría del control de la puerta del dolor podrían ser: deficiencia de las barreras a las señales aferentes del SNC con estimulación repetitiva para que aumente el dolor; así también, inadecuadas vías inhibitorias descendentes y la accesibilidad incrementada al tronco encefálico conducirían al mismo efecto. Al existir vinculación entre el procesamiento cognitivo y emocional con el dolor, los factores emocionales adversos contribuirían al incremento del componente sensorial del dolor y viceversa (22).

Modelo biopsicosocial: en investigaciones realizadas sobre el costo en la atención del dolor crónico lumbar, destaca la de Waddell en 1987 quien señala que el modelo biomédico por sí solo no explica el incremento de los costos sanitarios, propone desde el componente biopsicosocial que el problema no es del dolor sino las percepciones y reacciones al dolor del individuo y la sociedad. Se tiene evidencia que el reposo prolongado no es recomendable, en tanto que la rehabilitación activa representa un cambio para una restauración funcional (26).

Hay estudios que señalan que ciertos constructos psicológicos como depresión, ansiedad y creencias de evitación por miedo, son factores para la transición de un estado de dolor agudo a crónico. Existen personas que al evitar la realización de actividades generan incapacidad física, se mantienen en hipervigilancia con respecto al problema, influyendo directamente en el miedo al dolor (27). Otro comportamiento es no tener miedo exagerado al dolor, tras un período razonable de reposo poco a poco aumenta su nivel de actividad (confrontación) hasta su recuperación.

Las definiciones actuales sobre catastrofismo y el miedo al dolor y movimiento (denominado también kinesofobia) son importantes para comprender por qué algunos pacientes desarrollan dolor lumbar crónico (28). Es recomendable explorar estas dimensiones psicosociales en el paciente con dolor lumbar, pues este modelo biopsicosocial puede ser un punto de inflexión en el mundo del dolor de espalda, teniendo en cuenta que es un problema de salud mundial que afecta a 600 millones de personas.

ETIOLOGÍA

El 85% del dolor lumbar en su mayoría se debe a causas inespecíficas de origen músculo-ligamentoso. El 10% está en relación a síndromes neurológicos como radiculopatía lumbar (hernia, estenosis foraminal) y claudicación neurogénica por estenosis del canal central. El 5% de los casos corresponde a causas médicas como tumores ocultos, infecciones, metástasis, mieloma múltiple, espondilodiscitis, espondiloartritis axial, polimialgia reumática y fractura osteoporótica (3). Existen múltiples factores

que pueden ser causa del dolor lumbar, que incluyen los mecánicos, psicológicos y neurofisiológicos (4). El dolor lumbar generalmente se origina en la columna lumbar y ocasionalmente se refiere a otras estructuras de la columna (Ver Tabla 7-2).

Alrededor del 95% de casos con dolor lumbar son de origen mecánico por anomalías anatómicas, producido por cambios degenerativos e incremento de la actividad física. Algunos autores han señalado que las enfermedades sistémicas como espondiloartritis, infección y neoplasia representan menos del 5%. El dolor lumbar agudo inespecífico puede variar de leve a severo, generalmente se manifiesta luego de un evento traumático como levantar un objeto o una lesión por torsión, en otros casos simplemente se presenta al despertarse (3).

Tabla 7-2. Principales causas de dolor lumbar

MECÁNICO	
- Espondilosis lumbar	- Fracturas (principalmente osteoporóticas)
- Hernia de disco	- No específico (idiopático)
- Espondilolistesis	
- Estenosis espinal	
NEOPLÁSICO	
- Primario	
- Metastásico	
INFLAMATORIO	
- Espondiloartritis	
INFECCIOSO	
- Osteomielitis vertebral	- Discitis séptica
- Absceso epidural	- Infección de herpes
METABÓLICO	
- Fracturas osteoporóticas por comprensión	
- Enfermedad de Paget	
DOLOR REFERIDO A LA COLUMNA VERTEBRAL	
- Desde vísceras mayores, estructuras retroperitoneales, sistema urogenital, aorta o cadera.	

Fuente. Dixit R. Low Back Pain. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, et al. Textbook of Rheumatology. Kelley & Firestein. Tenth Edition Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; p. 700.

CUADRO CLÍNICO

Establecer un diagnóstico clínico correcto requiere una anamnesis completa, seguida de un examen físico meticuloso, con maniobras exploratorias específicas y pruebas complementarias (no recomendadas al inicio del proceso) para llegar al diagnóstico e implementar medidas terapéuticas óptimas (4). En la anamnesis se debe investigar sobre los datos semiológicos de dolor como localización, modo de inicio, factores que incrementan o desen-

cadena la severidad del mismo, así como la irradiación, período de evolución, limitación de la actividad, signos de alarma y riesgo laboral (2). Los resultados del tratamiento previo para el mismo tipo de dolor deben ser parte de la información a ser recopilada para establecer el diagnóstico y plan de manejo.

Cuando se localiza el dolor en la región lumbar, hay que investigar si su origen es lumbar o "es referido" desde el retroperitoneo, abdomen o cadera, pensar en referido cuando no hay relación entre dolor por lo que consulta el paciente y la movilización y palpación de la columna lumbar y masas musculares adyacentes, además los síntomas asociados que acompañan a las enfermedades viscerales (genitourinario, abdominal y vascular) o alguna comorbilidad. Las características del dolor son elementos claves para un diagnóstico correcto, y se clasifican en 3 tipos de dolor: nociceptivo, neuropático y de sensibilización central (29).

Dolor nociceptivo: está localizado en el área de injuria, mecánico, usualmente intermitente, se exacerba con el movimiento y cede con el reposo, dolor nocturno, tipo urente, existen trastornos del sueño, los pacientes adoptan posturas antiálgicas.

Dolor neuropático: referido en un dermatoma o distribución cutánea, historia de injuria de nervios, compromiso patológico o mecánico, los síntomas se provocan con movimientos mecánicos (activos, pasivos o neurodinámicos) y de carga que comprimen el tejido neural

Dolor por sensibilización central: desproporcionado a la naturaleza y extensión de la lesión o patológica, de tipo no mecánico, de patrón impredecible en respuesta a múltiples factores agravantes, existe una fuerte asociación con factores psicosociales y áreas difusas de dolor (Ver Tabla 7-3).

Tabla 7-3. Principales características relacionadas a tres diferentes tipos de dolor lumbar.

DOLOR NOCICEPTIVO	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR POR SENSIBILIZACIÓN CENTRAL
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor localizado en el área de la lesión/disfunción. • Patrón de dolor mecánico/anatómico claro y proporcionado en respuesta a factores agravantes y atenuantes. • Generalmente intermitente y agudo con movimiento/provocación mecánica; puede ser un dolor sordo o latido más constante en reposo. • Ausencia de dolor en asociación con otras disestesias, dolor nocturno/trastornos del sueño, posturas antálgicas como ardor o punzadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor referido en distribución dermatómica o cutánea. • Historia de lesión nerviosa, patología o compromiso mecánico. • Provocación de dolor/síntomas con pruebas mecánicas/de movimiento (p. Ej., Activa/pasiva, neurodinámica) que mueven/cargan/comprimen el tejido neural. 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de provocación de dolor desproporcionado, no mecánico e impredecible en respuesta a factores agravantes/calmanes múltiples/inespecíficos. • Dolor desproporcionado con la naturaleza y extensión de la lesión o patología. • Fuerte asociación con factores psicosociales desadaptativos como emociones negativas; y, sensibilidad a la palpación en áreas difusas sin referencia anatómica.

Fuente. Walsh D, Balagué F. Low Back Pain and associated syndromes. In: Bijlsma J, Hachulla E. (edit). Textbook on Rheumatic Diseases. Third Edition, EULAR, 2018; p. 1066.

Se debe sospechar una lumbalgia asociada a neoplasia en pacientes mayores de 50 años, dolor continuo o progresivo, dolor en reposo que empeora en la noche, antecedentes de cáncer, pérdida de peso inexplicable y en casos que no exista mejoría después de 4-6 semanas de evolución. La lumbalgia puede ser como resultado de la afectación de la columna por carcinoma metastásico (principalmente tiroides, mama, pulmón, próstata, riñón) o mieloma múltiple (30). El dolor nocturno puede indicar también una infección subyacente.

En un paciente con lumbalgia, siempre será importante tener presente, aunque en un porcentaje bajo, si el dolor lumbar es por compresión neural, fractura o enfermedad sistémica subyacente como infección, malignidad o espondiloartritis (3). Se requerirán pruebas de diagnóstico temprano, principalmente imagenológico y a veces tratamiento específico con antibióticos como en el caso de osteomielitis vertebral o tratamiento quirúrgico para la descompresión neural mayor o progresiva. Por lo tanto, es necesario identificar señales de alerta roja o "banderas rojas" en el examen clínico (1).

Banderas rojas de alerta en la lumbalgia:

- Primer episodio de dolor lumbar después de los 50 años o antes de los 20 años.
- Rigidez matutina severa

- Dolor nocturno mayor que diurno
- Cualquier síntoma o signo neurológico
- Síntomas generales: baja de peso, fiebre, anorexia
- Antecedentes de cáncer
- Factores de riesgo para infección (VIH, drogas)
- Trauma mayor
- Trauma menor en adultos mayores o pacientes con posible osteoporosis
- Asociación con dolor torácico (1).

La presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico de lumbago agudo no específico. La sensibilidad y especificidad de la mayoría de las banderas rojas son moderadas; estudios han demostrado un valor predictivo limitado de la mayoría de las señales de alerta. Con el objetivo de contribuir a relacionar a los problemas descritos como banderas rojas, con patologías más definidas, se plantea la siguiente tabla (Ver Tabla 7-4).

Tabla 7-4. Banderas rojas como causa de lumbalgia por patologías específicas.

Fractura espinal
<ul style="list-style-type: none">- Trauma significativo.- Uso prolongado de glucocorticoides.- Edad >50 años.
Infección o cáncer
<ul style="list-style-type: none">- Historia de cáncer.- Pérdida de peso inexplicable.- Inmunosupresión.- Uso de drogas inyectables.- Dolor nocturno.- Edad >50 años.
Síndrome de cauda equina
<ul style="list-style-type: none">- Retención urinaria.- Incontinencia por rebosamiento.- Incontinencia fecal.- Déficit motor bilateral o progresivo.- Anestesia en silla de montar.
Espondiloartritis
<ul style="list-style-type: none">- Rigidez matutina severa.- El dolor mejora con el ejercicio, no con el descanso.- Dolor durante la segunda mitad de la noche.- Dolor alterno de glúteos.- Edad <40 años.

Fuente. Dixit R. Low Back Pain. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, et al. Textbook of Rheumatology. Kelley & Firestein. Tenth Edition Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; 697.

Los trastornos graves de la columna vertebral tienen una prevalencia baja, por lo que se sugiere que los exámenes imagenológicos deben guiarse por el cuadro clínico. Es importante investigar problemas sociales o psicológicos, como la insatisfacción laboral, discapacidad y depresión, que puedan contribuir al dolor lumbar. Se recomiendan plantear tres preguntas que permitan orientar en la investigación de la lumbalgia: 1. ¿Es una enfermedad sistémica la causa del dolor?; 2. ¿Existe angustia social o psicológica que pueda amplificar o prolongar el dolor?; y, 3. ¿Existe un compromiso neurológico que pueda requerir una evaluación quirúrgica? (31).

Examen Físico

El examen físico comienza con la observación del paciente desde que ingresa al consultorio. El objetivo es identificar anomalías estáticas y dinámicas que ayuden a determinar las enfermedades responsables del dolor lumbar; debe incluir una

cuidadosa exploración del SNC y periférico, para establecer los casos con afectación neurológica o secundaria a una enfermedad sistémica.

La inspección: permite identificar curvaturas y deformidades posturales. Se puede observar hiperlordosis o una curva lumbosacra aplanada. Una marcada cifosis torácica se visualiza mejor desde la posición lateral. La escoliosis puede ser de tipo estructural o funcional. La escoliosis estructural se produce por cambios de la columna vertebral y en adultos suele ser secundaria a trastornos degenerativos. Al flexionar la columna persiste la escoliosis estructural y desaparece la escoliosis funcional que en muchos casos cursa con espasmo músculo paravertebral o alteración en la longitud del miembro inferior (3) (Ver Foto 7-1).

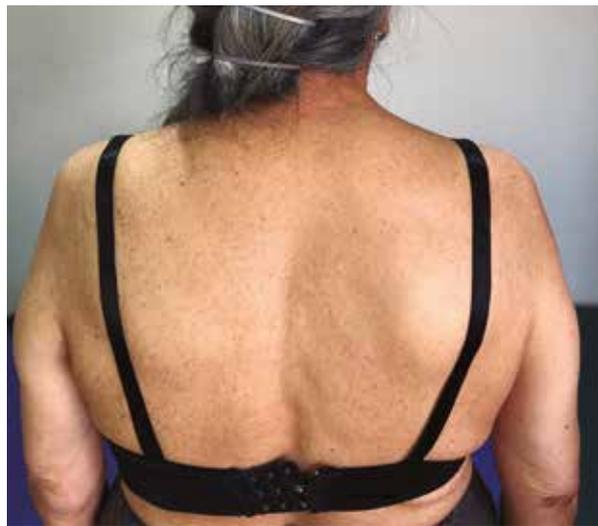


Foto 7-1. Inspección de la región dorsal.

La palpación: podría identificar espasmos musculares paravertebrales o puntos gatillo con disminución o pérdida de la lordosis lumbar normal. La tuberosidad isquiática y el trocánter mayor se pueden palpar para detectar bursitis. La presencia de dolor al realizar la percusión en la columna no tiene especificidad para la osteomielitis vertebral; sin embargo, tiene una importante sensibilidad. Debe medirse la longitud de las piernas para documentar las diferencias.

Movimientos de columna: se indica al paciente que flexione, extienda y realice movimientos laterales y de rotación de la columna. En pacientes con alteraciones mecánicas persiste la lordosis mientras dobla las caderas (32). La prueba de Schober con el paciente de pie, se establece un punto en la región lumbar que coincida con las espinas ilíacas posteriores, se mide 10 cm hacia arriba, a continuación se pide al paciente que flexione al máximo hacia adelante, mientras el punto más caudal se mantiene esta-

cionario. La longitud total entre estos puntos debe ser superior a 15cm doblando las caderas; en pacientes con espondiloartritis la distancia es de menos de 15cm (Ver Fotos 7-2 y 7-3).



Foto 7-2. Movimiento de hiperextensión de la columna.



Foto 7-3. Movimiento de flexión anterior de la columna lumbar. Prueba de Schober.

Si el dolor se incrementa con los movimientos de extensión representa enfermedad en los elementos posteriores de la columna vertebral, incluidas las articulaciones interfacetarias. Es recomendable medir la expansión torácica con una cinta métrica, si tiene menos de 2.5 cm, representa alta especificidad, pero no sensibilidad para la EA (33) (Ver Foto 7-4).



Foto 7-4. Valoración de la expansión torácica.

El dolor en el muslo y pantorrilla con una extensión lumbar sostenida, sugiere estenosis lumbar. La maniobra de Patrick o FABER (flexión, abducción, rotación externa por siglas en inglés) puede producir dolor en las sacroilíacas; sin embargo, se debe diferenciar de la estenosis espinal, dolor discogénico o síndrome facetario. El dolor en la articulación sacroilíaca es un diagnóstico complejo ya que no existe una maniobra de exploración única que confirme el mismo; algunos estudios han demostrado que utilizando tres o más maniobras de exploración es más probable determinar el dolor en la articulación sacroilíaca (34).

Un cuadro inflamatorio de las caderas genera dolor en la ingle y podría confundirse con una lumbalgia si se irradia a la región lumbar; por lo tanto, las articulaciones de la cadera deben examinarse de manera cuidadosa y sistemática para detectar dolor o disminución en el rango de movimiento. En ciertos casos una bursitis trocantérica con sensibilidad sobre el trocánter mayor del fémur puede aparentar lumbago, en pacientes especialmente del género femenino, con varios puntos dolorosos y generalizados, la lumbalgia puede ser parte de las manifestaciones clínicas de la FM.

Exploración neurológica: debe realizarse un examen neurológico completo, buscando alteraciones sensitivas y/o motoras. Detectar anomalías en la neurona motora superior, raíz del nervio o lesiones nerviosas periféricas es fundamental para plantear el diagnóstico diferencial del dolor de espalda. Algunas enfermedades pueden afectar preferentemente la neurona motora superior (por Ej. Esclerosis múltiple), la raíz nerviosa del nervio (hernia del disco) o del nervio periférico (diabetes).

Las alteraciones sensitivas secundarias a compromiso radicular, siguen la ruta del dermatoma de las raíces afectadas, en caso de no seguir el trayecto radicular se debe sospechar otra patología, como alteración del nervio periférico, lesión del plexo y en algunos casos simulación, especialmente en pacientes con trastornos psicológicos o involucrados en disputas legales. Si un nervio específico está lesionado, el músculo podría paralizarse o áreas concretas de piel podrían anesthesiarse. El dermatoma L5 involucra el glúteo, cara lateral de la pierna y parte lateral de la pantorrilla; un examen acucioso de las extremidades inferiores, puede develar la raíz nerviosa específica afectada.

Prueba de elevación de la pierna recta o Signo de Lassegue: con el paciente acostado de espalda, el examinador coloca la palma de su mano en el talón del paciente y levanta la pierna con la rodilla completamente extendida de manera progresiva, provocando estiramiento de las raíces nerviosas (L5, S1 y S2). La prueba se identifica como positiva si ocurre dolor radicular cuan-

do el miembro inferior se eleva menos de 70 grados. Al agregar una flexión dorsal del tobillo estira aún más el nervio ciático e incrementa la sensibilidad de la prueba. Esta prueba es sensible en un 91% pero específica solo 26% para una hernia de disco a nivel L4-L5 o L5-S1 y suele ser negativa en pacientes con estenosis espinal (35) (Ver Fotos 7-5 y 7-6)



Foto 7-5. Signo de Lassegue con elevación del miembro inferior afectado.



Foto 7-6. Signo de Lassegue con hiperflexión del pie y estiramiento del nervio.

Signo de Test de Elongación con la Pierna Estirada (TEPE): en la columna las raíces nerviosas L5 y S1 pueden deslizarse hasta 1 cm de forma libre, inician entre los 30° o 40° de flexión de la cadera. Si existe atrapamiento de una raíz nerviosa ocurre dolor irradiado a lo largo del nervio ciático entre los 30° y 40° denominándose "signo de TEPE positivo", cuando se constata este signo, debe anotarse los grados para control de la evolución clínica. En la exploración de la radiculopatía se puede reconocer el TEPE contralateral, con presencia de síntomas radiculares en el lado enfermo al elevar el miembro inferior asintomático.

En un paciente con diagnóstico de ciática es prioritario determinar la raíz nerviosa afectada a través de la evaluación de la actividad motora en miembros inferiores, así la dorsiflexión del pie (valora L4), la dorsiflexión del dedo gordo del pie (valora L5) y flexión plantar del pie (S1). Si el paciente no es capaz de caminar en puntillas indica lesión de raíz S1 y la incapacidad para apoyarse o caminar sobre los talones indica lesión L4-L5, con disminución de la fuerza muscular.

El examen de los reflejos debe incluir, el reflejo rotuliano, que evalúa las raíces L3-L4 y el reflejo aquiliano que valora las raíces S1 y áreas anestésicas dependiendo del dermatoma afectado. Al medir la circunferencia de la pierna y pantorrilla se puede determinar la atrofia muscular (36)

Signo de O'Connel o elongación crural: se caracteriza por dolor en el trayecto del nervio femoral al producir hiperextensión de la cadera, para la valoración de este signo el paciente debe estar con las rodillas en flexión de 90° y decúbito prono, levanta el muslo para hiperextender la cadera, consiguiendo elongar las raíces L3 y L4 y plexo lumbar, generando dolor severo por hernia del núcleo pulposo entre L3-L4. Es positiva esta prueba en pacientes con cruralgia, que a veces se puede confundir con afectación en la articulación de la cadera.

En el interrogatorio debe preguntarse al paciente sobre sintomatología de incontinencia rectal y urinaria; así como, realizar un examen físico cuidadoso de sensibilidad en la cara interna de muslos y región perineal para descartar el síndrome de "cola de caballo", que constituye una emergencia quirúrgica debido a hernia discal masiva provocada por masas neoplásicas o infección que pueden comprimir el saco dural.

DIAGNÓSTICO

Estudios de laboratorio: se realizan principalmente para la identificación de pacientes con causas sistémicas de lumbago (32) y en casos de déficit neurológico grave. En caso de sospecha de una lumbalgia de origen inflamatorio o sistémica, debe solicitarse biometría hemática, VSG, PCR, urea, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, recuento de plaquetas, química sanguínea y otros exámenes de laboratorio (2).

Imágenes: los estudios de imágenes no son recomendables realizarlos en la primera consulta del dolor lumbar inespecífico, porque ni la RNM ni las radiografías simples obtenidas mejoran el resultado clínico, disminuyen los costos o predicen el curso de recuperación (37). Cabe recordar que existen anomalías radiográficas asintomáticas o de leve sintomatología como la espina bífida, vértebras de transición, ganglios de Schmorl, escoliosis y otras (38); que ocurren por cambios degenerativos propios de la edad adulta y no representan causa de lumbalgia.

Si no existe alteración neurológica, no es adecuado solicitar rayos X simple durante la primera semana del episodio de dolor lumbar. Las imágenes permiten evidenciar una patología en aquellos que tienen déficit neurológico importante o progresivo o pacientes que presentan una enfermedad sistémica o fractu-

ra vertebral. Cabe recordar que más del 90% se van a recuperar en 4 semanas por lo que no se justifica pruebas de imagen que tienen bajo rendimiento clínico, costos elevados y exposición a radiación (39). A continuación describiremos las indicaciones para los exámenes de imagen como Rayos X, RNM, TAC y electrodiagnóstico.

Indicaciones de radiografía simple de columna: solicitar rayos X en paciente con lumbago y banderas rojas con dolor persistente luego de la cuarta semana, si tiene historia de trauma importante, osteoporosis y más de 70 años con escoliosis o mal alineamiento de la columna. Las anomalías observadas con rayos X son: degeneración del disco o articulación facetaria, espondilolisis, espondilolistesis, nódulos de Schmorl, vértebras de transición ("lumbalización" de S1 o "sacralización" de L5), espina bifida oculta y escoliosis (40). Los criterios propuestos por Bigos S, para solicitar radiografía simple incluyen edad avanzada, uso prolongado de esteroides, fiebre, infección reciente, cáncer previo, abuso de drogas intravenosas, pérdida de peso y dolor en decúbito (41).

Indicaciones de RNM: es una prueba importante ante la sospecha de discos herniados, estenosis de la columna vertebral y degeneración en los discos (35), es útil en infecciones de columna discitis, osteomielitis, absceso; cáncer y metástasis ósea de columna vertebral y espondiloartropatías. Se recomienda la RNM si el dolor lumbar está asociado a síntomas neurológicos (cauda equina, hernia del núcleo pulposo) y en presencia de banderas rojas, aún si las radiografías son negativas. La RNM puede detectar siringomielia, atrofia, infarto de cordón, esclerosis múltiple y hematoma (3, 33). Con el medio de contraste la RNM identifica mejor los tumores de médula espinal, permite evaluar a pacientes con cirugía de espalda previa para diferenciar la presencia de tejido cicatricial en los casos con hernia del disco recurrente. Se prefiere la RNM en valoración del dolor lumbar, pero cuando hay compromiso óseo la TAC es superior.

Indicaciones de tomografía axial computarizada de columna: la TAC es la mejor técnica para evaluar la lesión ósea de columna y sacroilíacas (42); además, detecta cambios mecánicos como pseudoartrosis, fractura, escoliosis, estenosis, infecciones, metástasis ósea y evaluación posquirúrgica de integridad ósea. La TAC puede visualizar la matriz tumoral calcificada, destrucción ósea cortical y extensión de los tumores que compromete la columna (43). A diferencia de la RNM, la TAC puede realizarse de manera segura en pacientes con un implante ferromagnético; sin embargo, los artefactos de imágenes podrían dificultar la interpretación. La TAC debe ser solicitada si existen hallazgos clínicos; se observó en un estudio en personas asintomáticas

mayores a 40 años, que el 50% tenían anomalías como estenosis espinal, hernia discal y cambios degenerativos en las articulaciones facetarias (44).

Estudios de electrodiagnóstico: los procedimientos de electromiografía (EMG siglas en inglés) y conducción nerviosa, permiten determinar la compresión de una raíz nerviosa en pacientes con radiculopatía lumbosacra. La EMG mide potenciales de acción de fibras musculares y es probable que no documente hasta 3 a 4 semanas después de la lesión inicial (45). Este examen identifica la lesión axonal con radiculopatía; sin embargo, es insensible al dolor radicular cuando no hay cambios motores o reflejos en el examen físico. Los estudios de conducción nerviosa se vuelven anormales tan pronto ocurre la desmielinización, evalúa la velocidad y amplitud de conducción a lo largo de un segmento de nervio periférico, son útiles para distinguir el atrapamiento periférico y la neuropatía de la radiculopatía.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayoría de casos de dolor lumbar son de naturaleza mecánica, los cambios degenerativos son causa del dolor lumbar y mejoran lentamente en el lapso de 4 semanas; aunque se deben considerar en el diagnóstico diferencial, trastornos graves como la compresión de cola de caballo, aneurisma abdominal, pancreatitis, infección y neoplasias de varios tipos. Las señales de causas potencialmente graves de dolor de espalda incluyen: pérdida de peso, aumento del dolor al recostarse (duerme en una silla), dolor lumbosacro localizado intenso y dolor visceral con alteraciones de la función genitourinaria o gastrointestinal (46).

Dolor Lumbar no específico o Lumbalgia mecánica: se debe a una anomalía anatómica o funcional de la columna vertebral, de etiología desconocida, no asociada a enfermedad inflamatoria o neoplasia. El dolor se origina pero no se limita a los ligamentos perivertebrales, disco intervertebral, músculos paravertebrales, cuerpos vertebrales y articulaciones interfetarias. Normalmente el dolor aumenta con la actividad física y la posición de pie, se alivia con el descanso. Más del 95% de casos de lumbalgia son mecánicos (46). La lumbalgia mecánica grave y aguda en una mujer posmenopáusica sugiere una fractura por compresión vertebral secundaria a osteoporosis (Ver figura 7-4, 7-5 y 7-6) (47).



Figura 7-4. Lumbalgia por flexión prolongada de los músculos extensores de la espalda y por contracción de los músculos elevadores de la pelvis.
Fuente: Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

Figura 7-5. Al levantar objetos podría producirse distensión del ligamento.
Fuente: Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

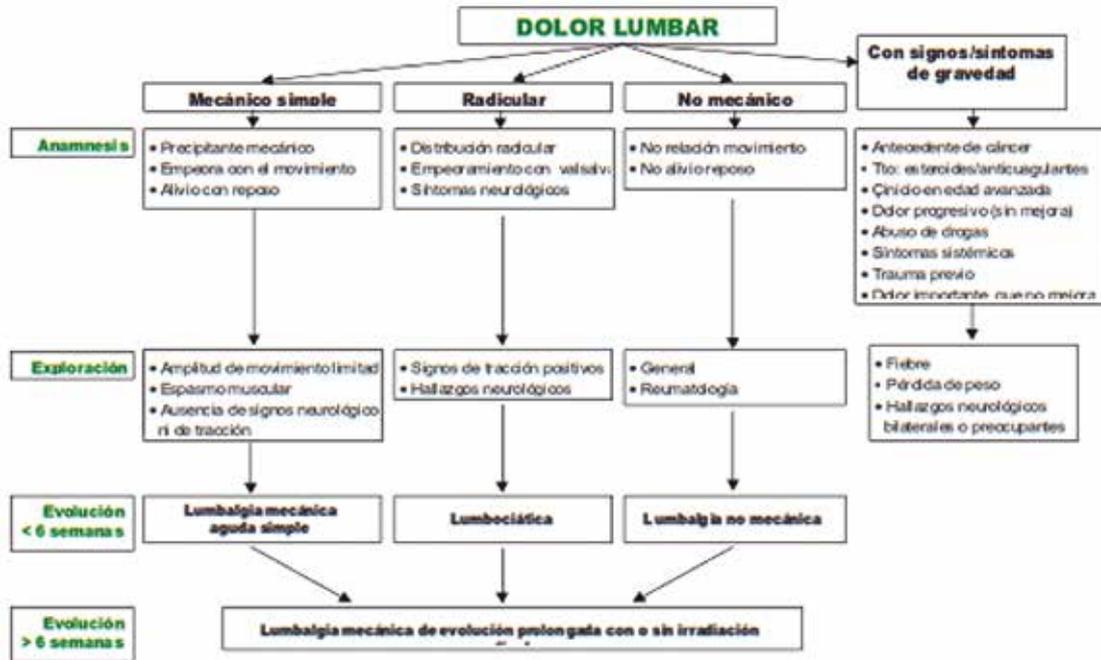


Figura 7-6. Algoritmo del dolor lumbar. Fuente: Buil P, Gurpegui J, Pascual P, et al. La Lumbalgia en Atención Primaria. Guía de actuación. Servicio Navarro de Salud, 2017.

Síndrome Facetario: el dolor lumbar se origina en las articulaciones interfacetarias, corresponde del 5% a 15% de lumbalgia no específica, se incrementa la prevalencia en los adultos mayores (48). Como factores se incluyen traumas menores, inestabilidad segmentaria por espondilolisis, disposición anormal de facetas y vértebras de transición. Conforme avanza la enfermedad degenerativa discal (disminución de altura, deshidratación) estas articulaciones comienzan a soportar peso, generándose proliferación ósea. El dolor de origen facetario generalmente es crónico, puede estar localizado en la zona lumbar o irradiarse a los glúteos y parte posterior del muslo. Se incrementa con la caminata, posición de pie, extensión y lateralización de la columna sin alteraciones neurológicas; el dolor mejora con la flexión hacia adelante (3) (Ver figura 7-7 y 7-8).



Figura 7-7. Síndrome facetario producido por estrés físico en las articulaciones interfacetarias. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.



Figura 7-8. Hiperlordosis lumbar genera mayor fuerza de carga sobre las articulaciones facetarias y discos posteriores. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

Hernia de Disco: representa el 90% de causas de radiculopatía lumbar. Se produce de forma brusca en jóvenes e insidiosa en adultos mayores. El inicio súbito del dolor ocurre por ruptura de las laminillas fibrosas del anillo en su parte posterior que es más delgado y angosto a nivel de L4-L5 y L5-S1; el 96% de las hernias ocurren por una sobrecarga, provocando inflamación y sensibilización local mecánica de las fibras anulares y prominencia del núcleo pulposo. En personas de edad avanzada hay prolapsos del núcleo pulposo degenerado por pérdida de agua y alteración de mucopolisacáridos, sobre un anillo fibroso debilitado (1) (Ver figuras 7-9, 7-10 y 7-11).

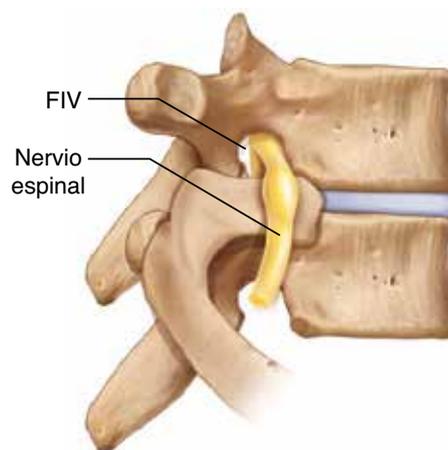


Figura 7-9. Nervio y disco vertebral normal. **Figura 7-10.** Degeneración del disco con disminución del agujero de conjugación y pinzamiento del nervio. Fuente. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolkers Kluwer; 2015, p. 1-37.

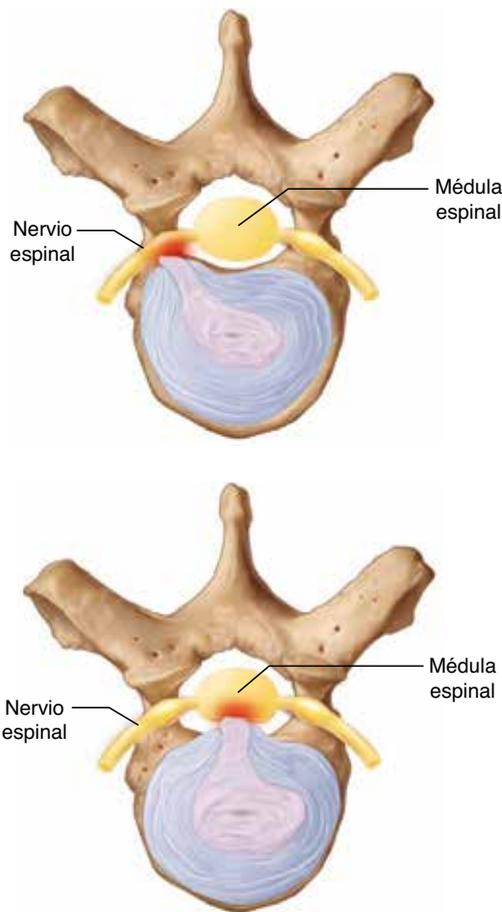


Figura 7-11. A) Hernia discal posterolateral: presiona al nervio a su paso por el agujero espinal. B) Hernia posterior que comprime a la médula en el canal espinal. **Fuente.** Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach. First Edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015, p. 1-37.

La columna lumbosacra debido a su movilidad es susceptible a hernias de disco, porque el 75% de la flexión y extensión se produce en la articulación lumbosacra (L5-S1) y el 20% en L4-L5 (49); por lo tanto, el 90% de las radiculopatías compresivas se producen en estas articulaciones (50); la frecuencia se incrementa con la edad alcanzando un máximo entre los 44 a 50 años y luego disminuye progresivamente. El núcleo comprime la raíz en la emergencia del saco dural, en el trayecto del foramen o a su salida. El dolor se exagera al sentarse, mantenerse de pie o inclinarse hacia adelante por mucho tiempo; aliviándose con los cambios de posición y al caminar. Los síntomas se irradian por la extremidad; los pacientes presentan déficit sensorial o motor o ambos, la Prueba de Lasegue puede ser positiva, el reposo no acelera la recuperación (51).

Los exámenes imagenológicos inmediatos solo deben realizarse en pacientes con un déficit neurológico significativo y en sospe-

cha de una patología sistémica subyacente. El pronóstico de la hernia de disco es favorable y la mayoría de pacientes mejoran en forma progresiva. Las imágenes de RNM muestran que la porción herniada del disco disminuye con el tiempo y hay una resolución parcial o completa en el 76% después de 6 meses de evolución (52). El 10% de los pacientes requieren cirugía descompresiva si persiste el dolor después de 6 semanas de tratamiento conservador (53). Se ha reportado que el 27% de los individuos asintomáticos presentaron hernia de disco en RNM (3) (Ver figura 7-12).



Figura 7-12. Hernia discal entre L5-S1. **Fuente.** Ramírez J, Rugeles J, Prada N, et al. Abordaje interlaminar completamente endoscópico para hernias centrales extruidas y migradas en L5-S1. Serie de casos. Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología. 2020;34(1):16-22.

El síndrome de cauda equina: es poco frecuente pero grave de dolor lumbar. Se produce cuando una hernia de disco intervertebral grande de la línea media, generalmente L4-L5 (49) comprime la cauda equina. Clínicamente los pacientes presentan dolor lumbar, ciática bilateral, déficit motor bilateral con debilidad en miembros inferiores; anestesia en silla de montar y retención urinaria con incontinencia (52). Otras causas del síndrome de cauda equina incluyen neoplasia, absceso epidural, hematoma y rara vez estenosis espinal lumbar. Constituye una emergencia quirúrgica porque los resultados neurológicos se ven afectados por el tiempo hasta la descompresión (39).

Estenosis lumbar espinal: es el estrechamiento del canal medular central que puede comprimir las raíces nerviosas lumbosacras, causar dolor y alteraciones neurológicas. La fisiopatología no es bien conocida; además, del fenómeno compresivo hay

alteraciones vasculares, particularmente congestión venosa que conduce a insuficiencia medular. El estrechamiento del canal espinal se presenta por cambios degenerativos, anomalías congénitas, trastornos metabólicos, postquirúrgicos o traumáticos. La prevalencia del estrechamiento del canal medular se incrementa con la edad (54).

La columna lumbar está constituida en su parte anterior por los cuerpos vertebrales, discos lumbares y ligamento longitudinal posterior; en la parte posterior por el ligamento amarillo y lateralmente por las láminas y articulaciones facetarias; los nervios espinales emergen por los agujeros vertebrales y están delimitados anteriormente por la superficie posterior de los discos y cuerpos vertebrales, posteriormente por las articulaciones facetarias y medialmente por el conducto vertebral central (56). Estas estructuras pueden presentar anomalías como abombamiento posterior de los discos, osteofitos en las articulares facetarias, derrame sinovial, engrosamiento del nervio amarillo, produciendo una reducción del canal lumbar mayor a 10 mm y síntomas clínicos.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por dolor urente en glúteos o extremidades inferiores, parestesias al ponerse de pie o caminar y claudicación neurogénica, que es la aparición de debilidad en extremidades inferiores y dolor luego de esfuerzo. Los pacientes presentan prueba de Romberg anormal, sin dolor al sentarse. La marcha de base ancha en paciente con lumbalgia debe hacernos sospechar de estenosis lumbar, este signo tiene una especificidad del 90% (56). La claudicación neurogénica se induce cuando el paciente permanece de pie o camina distancias cortas, aliviándose en la posición sentada o al flexionar el tórax hacia adelante (57); los pacientes en un supermercado al "apoyarse" a los carritos alivian el dolor, lo que se denomina "signo del carrito de compras".

Al examen físico los pacientes en reposo no evidencian sintomatología, el compromiso neurológico se detecta después de hacer esfuerzo y se caracteriza por déficit motor, parestesias y dolor. El diagnóstico de estenosis espinal lumbar se sospecha en casos de claudicación neurogénica y se confirma con la RNM. La TAC es una alternativa que podría mostrar prolapso de disco, agrandamiento de las láminas, hipertrofia de la faceta articular y osificación del ligamento amarillo. Este procedimiento imagenológico, contribuye a definir la forma del canal espinal y los márgenes óseos. Una figura parecida al trébol observada en el canal medular, es típica de la estenosis espinal lumbar severa y representa una de las indicaciones más frecuentes de cirugía espinal (58).

Espondilosis: se caracteriza por cambios degenerativos en las articulaciones disco-vertebrales e interfetarias. Las alteraciones degenerativas se observan a los rayos X como una disminución del espacio articular o del disco, esclerosis subcondral y osteofitos (Ver foto 7-7 y 7-8). Los cambios degenerativos a nivel de la columna son la causa más común de patología lumbar y dolor. La espondilosis lumbar es frecuente en la población y puede ser asintomática, algunas anomalías radiográficas como degeneración del disco y articulaciones facetarias, nódulos de Schmorl, escoliosis y espondilolistesis moderada, pueden estar presentes con y sin dolor lumbar. La patología es compleja, ya que pueden existir pacientes con dolor severo a nivel lumbar y mínimos cambios radiográficos, o lo contrario, leve dolor y con severas alteraciones radiográficas (53).



Foto 7-7. Osteofitos en columna lumbar en pacientes con espondilosis.



Foto 7-8. Rx Espondilosis.

Las manifestaciones clínicas son diversas, hay pacientes que presentan dolor lumbar agudo, en algunos casos recurrentes y otros con dolor lumbar crónico con etapas de exacerbación aguda. El proceso de derivación somática puede conducir a un dolor esclerotomal que a veces se irradia a glúteos y miembros inferiores. El cuadro de espondilosis puede evolucionar con herniación del disco intervertebral, estenosis espinal y espondilolistesis. En pacientes con artrosis de las facetarias, denominado también síndrome facetario, el dolor se extiende a las nalgas y parte posterior de las piernas, la molestia se acentúa con la flexión lateral sobre las articulaciones afectadas y se alivian con flexión anterior (59).

En los estudios de RNM en columna se han establecido los cambios Modic, que son señales de modificaciones en las placas terminales y médula ósea y se reportan como Modic tipo I con edema óseo, Modic tipo II identifica el reemplazo de la grasa en la médula; y, Modic tipo III que señala esclerosis ósea subcondral, estos cambios progresan o disminuyen en el tiempo, generalmente se incrementan con la edad y se asocian con alteraciones degenerativas del disco. Las alteraciones Modic se han observado en el 20% a 40% de pacientes con lumbalgia y podrían visualizarse en el 10% de adultos asintomáticos (60, 61).

Espondilolisis – Espondilolistesis: la espondilolisis ocurre cuando hay una ruptura en la pars interarticularis de la columna. Es una anomalía estructural bastante común, aunque únicamente el 5% se presenta sintomático. La espondilolisis progresa a espondilolistesis en aproximadamente el 15% de los pacientes. En los estudios de TAC es identificable en el 11.5%, casi el doble de lo descrito en radiografías simples (62).

La espondilolistesis es el defecto causado por el desplazamiento anterior de una vértebra sobre otra que está debajo. Se han identificado dos tipos: ístmica y degenerativa. La ístmica se observa más a nivel de L5-S1, causada por espondilolisis bilateral. La espondilolistesis degenerativa se presenta con frecuencia en mayores de 60 años y en mujeres, afecta el nivel L4-L5 (63) debido a la subluxación en las articulaciones facetarias, lo que permite el movimiento anterior o posterior de una vértebra sobre otra. Los pacientes con espondilolistesis sintomática se quejan de dolor cuando se coloca la columna en extensión (aumenta el desplazamiento) en contraposición a la flexión (que tiende a normalizar la posición del cuerpo vertebral) (Ver Foto 7-9).



Foto 7-9. Espondilolistesis.

Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH siglas en inglés): es una enfermedad sistémica, no inflamatoria, que se caracteriza por calcificación y osificación de los ligamentos paraespinales y entesis, afecta con más frecuencia el ligamento longitudinal anterior de la columna. La etiología es desconocida, no se encuentra asociada con HLA-B27 (22). Se presenta con más frecuencia en hombres mayores de 30 años y se incrementa con la edad (64); está relacionada con varias enfermedades como: dislipidemias, obesidad, hipertensión, acromegalia e hiperuricemia.

En la mayoría de los casos es asintomática, los síntomas más comunes son la rigidez, limitación de movimiento y dolor de columna que se presentan en el 30% a 50% de pacientes (65). La región más afectada es la columna torácica. En las placas de rayos X, la osificación del ligamento anterior junto a los entesofitos se observan como puentes óseos entre las vértebras, dando una imagen de cera fluida en la región anterior y lateral derecha de la columna. Generalmente aparecen normales el disco intervertebral, articulaciones facetarias y las sacroilíacas; ayudando a diferenciar el DISH de la espondilosis y espondiloartritis axial, esta última cursa con sacroileitis y manifestaciones extraarticulares. La osificación de ligamentos junto a grandes entesofitos osteofitos, pueden comprimir el esófago, causar disfagia y alteraciones en la faringe y pulmón (66, 67).

Escoliosis: puede ser escoliosis juvenil, infantil o congénita o escoliosis degenerativa. La escoliosis juvenil es de causa desconocida y se define cuando hay un ángulo de Cobb de más de 10° y que inicia a los 10 años de edad. La etiología no es clara, se ha planteado como una enfermedad multifactorial con predisposición genética. La escoliosis degenerativa, deformidad espinal de más de 10° de ángulo de Cobb en el plano frontal de la columna

vertebral, es rara antes de los 40 años, la curva se incrementa en el período perimenopáusico, se han descrito tres tipos:

- 1) Escoliosis degenerativa primaria de etiología desconocida aunque existiría una degeneración del disco asimétrica (discopatía) que lleva a un movimiento rotatorio de las vértebras. Usualmente observada en L3-L4 o L2-L3.
- 2) Escoliosis idiopática progresiva, observada en jóvenes con deformidad del plano sagital, conocida también como el síndrome de la espalda plana, disminuye la lordosis y se acompaña de dolor.
- 3) Escoliosis degenerativa secundaria, esta última ha sido estratificada así: a) la forma idiopática de escoliosis como resultado de la oblicuidad de la pelvis, alteración transicional de la lumbo sacra, acortamiento de un miembro inferior y patología de cadera; y, b) por enfermedades de hueso como la osteoporosis que lleva a fracturas vertebrales y artrosis secundaria asimétrica (68).

La sintomatología de la escoliosis degenerativa es de dolor lumbar mecánico por sobrecarga muscular, si hay síntomas neurogénicos como claudicación radicular o espinal central al estar de pie o sentado, ocurre del lado convexo por sobre estiramiento del nervio espinal y del lado cóncavo debido a estenosis foraminal (69). (Ver Foto 7-10)



Foto 7-10. Rx Escoliosis.

OTRAS CAUSAS DE LUMBALGIA

Existen otras causas de lumbalgia menos frecuentes, pero que generalmente en la anamnesis y examen físico se puede encontrar la clave para el diagnóstico:

Neoplasias: las neoplasias son raras y constituyen menos del 1% de los casos de lumbalgia en Atención Primaria (31). El dolor puede ser de inicio brusco o insidioso, persistente y progresivo, se agrava en la noche y no se alivia con el reposo, se asocia a la inactividad en la posición supina o al estiramiento de los tejidos neurales sobre la masa neoplásica; algunos pacientes pueden presentar una radiculopatía lumbosacra o síndrome de cauda equina. El examen físico puede ser completamente normal aunque se evidencia rigidez de columna en la mayoría de los casos.

Los tumores pueden ser benignos o malignos, de los benignos el más frecuente es el osteoma osteoide en un 7%, que se desarrolla en la columna, principalmente en el área lumbar (70). El dolor es agudo y empeora en la noche. Los tumores se presentan a nivel intradural y extramedulares especialmente los meningiomas, neurofibromas o lipomas. Los intramedulares son ependimomas o gliomas. Las metástasis en las vértebras son frecuentes en columna torácica en un 39% de pacientes, a partir de las neoplasias primarias de próstata, pulmón, mama, tiroides o riñón (71).

El mieloma múltiple es la neoplasia maligna primaria más común del hueso, representa el 27% de los tumores óseos con biopsia (72). Se presenta entre los 50 y 70 años de edad, cursa con dolor lumbar en el 35% de los casos, es intenso, intermitente al inicio y se exacerba con la carga de peso; algunos pacientes pueden tener síntomas radiculares; el dolor óseo es difuso, además, fiebre, palidez y púrpura en las últimas etapas. La paraplejía es propia del plasmocitoma solitario que del mieloma múltiple.

Si hay colapso del cuerpo vertebral en el mieloma, puede presentarse compresión de médula ósea. En los exámenes de laboratorio se evidencia la elevación de los reactantes de fase aguda, anemia, leucocitosis, hipercalcemia, creatinina elevada, proteína de Bence Jones, con producción en exceso de las inmunoglobulinas de cadenas ligeras; la biopsia con infiltrado de células plasmáticas; a los rayos X osteólisis sin esclerosis reactiva. En general la RNM ofrece mayor sensibilidad y especificidad en la evaluación de las neoplasias espinales y constituye el examen de elección (73).

Espondilitis infecciosa: la espondilitis infecciosa se presenta con dolor lumbar o dorsal implacable en reposo, que se agrava con el movimiento; además, fiebre, escalofríos, los cambios de posición sin alivio del dolor sugiere infección. En la osteomielitis vertebral la percusión positiva tiene importante sensibilidad pero no especificidad. Se debe sospechar de lumbalgia de origen infeccioso en un paciente VIH (+), usuario de drogas intravenosas o inmunosuprimido. El uso de drogas por vía parente-

ral, infecciones de piel y vías urinarias tienen una sensibilidad del 40% y especificidad desconocida para infección vertebral (2).

Los gérmenes más frecuentes son el estafilococcus aureus, seguido de escherichia coli. Los estafilococos coagulasa negativos y propionibacterium acnes son casi siempre causa de osteomielitis exógena luego de cirugía de columna al usar dispositivos para la fijación interna (74). La osteomielitis vertebral (espondilodicitis) ocurre por siembra hematógena, diseminación contigua de tejido adyacente infectado o por inoculación directa en el momento de cirugía de columna. La infección puede ser aguda (piogénica) o crónica (piógena, fúngica o granulomatosa). Se localiza frecuentemente a nivel de la columna lumbar, puede complicarse con un absceso epidural o paravertebral y posteriormente existir compromiso neurológico.

En los exámenes presentan leucocitosis en dos tercios de los casos, incremento de la VSG y PCR (75), si los hemocultivos son negativos, está indicada una biopsia ósea (guiada por TAC o abierta). La RNM es el examen más sensible y específico para detectar infecciones de la columna, lo clásico de osteomielitis piógena es la afectación de dos cuerpos vertebrales con su disco intermedio. La tuberculosis y las infecciones granulomatosas no tuberculosas (blastomycosis, criptococosis, actinomycosis, coccidioidomycosis y brucelosis) de la columna vertebral deben considerarse de acuerdo al entorno clínico y geográfico.

En el diagnóstico diferencial, si el paciente se retuerce de dolor en la mesa de examen y no puede quedarse quieto, considerar patología retroperitoneal, como disección aórtica, nefrolitiasis, pancreatitis o ruptura de víscera, excepto que sea una conducta por factores psicógenos.

Lumbalgia inflamatoria (Espondiloartritis): se presenta con mayor frecuencia en hombres jóvenes, menores de 40 años, de inicio insidioso, el dolor mejora con el ejercicio y se intensifica con el reposo, es más intenso durante la segunda mitad de la noche, generalmente se despierta el paciente por el dolor y en algunos casos es alterno a nivel de glúteos, se asocia con rigidez matutina mayor de 30 minutos (1,3).

Fractura por aplastamiento: se debe sospechar de fractura cuando el dolor lumbar o dorsal de inicio reciente en un paciente adulto mayor o usuario de corticoides no cede completamente con el reposo, pero es de mayor intensidad con los movimientos; además, cursa con o sin antecedentes de traumatismo; y, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (76). La enfermedad de Paget detectada muchas veces en asintomáticos con fosfatasa alcalina elevada, puede afectar la columna, con un cuadro mixto

de esclerosis y enfermedad lítica de las vértebras, generando microfracturas o fracturas (77).

TRATAMIENTO

El tratamiento del dolor lumbar varía dependiendo de la causa, no se dispone de una terapia eficaz para todas las formas de dolor de espalda, una terapéutica específica estará disponible para un porcentaje pequeño de pacientes con lumbalgia por enfermedad sistémica subyacente (infección, cáncer, espondiloartropatía y enfermedad visceral) o por compresión neural. En la mayoría de pacientes con lumbalgia no es posible identificar un factor específico que genere el dolor. El abordaje de la lumbalgia de causa no específica se basa en 3 pilares fundamentales: control del dolor, educación y terapia física. El objetivo del tratamiento es el alivio del dolor y recuperar la capacidad funcional. Previo al tratamiento farmacológico, se debe considerar la edad del paciente, comorbilidades, interacciones farmacológicas, función cardiovascular y renal.

Dolor lumbar agudo

Se recomienda reposo por uno o dos días en los casos con dolor muy intenso, espasmo muscular, limitación de movimientos y disminución de la lordosis lumbar; en la mayoría de los pacientes el reposo en cama no ayuda en la recuperación ni mejora el dolor. Se reincorporan a sus labores habituales más del 90% en menos de ocho semanas, únicamente el tercio de los pacientes acuden a la consulta médica (1,3). Está indicado paracetamol como fármaco de primera línea, su eficacia analgésica es similar a los AINE por su mejor perfil de riesgo/beneficio (2,4) en dosis de 500 mg vía oral c/8h. (78).

Los AINE al igual que el acetaminofén constituyen primera línea de tratamiento de la lumbalgia; sin embargo, su eficacia a largo plazo no es convincente. Se recomienda utilizar por cortos períodos de tiempo máximo por 10 días (79), cualquier AINE es eficaz. El ibuprofeno a dosis menores de 1200mg/día está asociado con menor riesgo de enfermedad ácido péptica (80); el diclofenaco a dosis de 50 mg/12h es otra opción. Los riesgos de efectos secundarios por AINE deben considerarse principalmente en adultos mayores y personas con comorbilidades (81). Se recomienda prescribir protectores gástricos en pacientes con antecedente de sangrado gastrointestinal.

Los opioides, de acción de corto tiempo, son una opción adecuada de tratamiento en casos de lumbalgia severa con gran limitación funcional o con riesgo a los AINE. El tramadol derivado de

los opioides es un analgésico sintético, que se une al receptor opioide U inhibe norepinefrina y serotonina, con lo cual contribuye al efecto analgésico; es un fármaco que se puede prescribir de forma independiente o en combinación con acetaminofén o esteroides (78, 82). Debería ser utilizado por tiempo limitado, efectos adversos son: mareo, náusea, cefalea y somnolencia.

Relajantes musculares: efectivos para el alivio sintomático a corto plazo, actúan a nivel central para disminuir los reflejos de estiramiento muscular. Se recomienda utilizar en pacientes con dolor lumbar agudo y espasmo muscular intenso durante 3 a 7 días y máximo 2 semanas (83). Entre los fármacos se incluyen ciclobenzaprina, carisoprodol, clorzoxazona y tiocolchicósido, más eficaces que el placebo. No existe evidencia de que los relajantes musculares sean más eficaces que los AINE en el tratamiento del dolor lumbar agudo (84). Los relajantes musculares no benzodiazepínicos son más eficaces que el placebo para reducir el dolor en cuadro lumbar agudo (81). Los AINE asociados a relajante muscular ofrecen un alivio significativo del dolor al comparar con otras terapias combinadas. Son efectos adversos somnolencia, mareos, cefalea y sequedad de boca.

Rehabilitación: se recomienda en personas con lumbalgia aguda para mejorar del dolor, la recuperación de las actividades cotidianas y laborales, además para prevenir la cronicidad (2, 78). Debe realizarse un programa de ejercicios individualizado; así, el objetivo de los ejercicios de espalda será estabilizar la columna mediante el fortalecimiento de los músculos del tronco. Los ejercicios de extensión refuerzan los músculos paraespinales y los de flexión los músculos abdominales (3). Se recomienda suspender las actividades o ejercicios que incrementen los síntomas en el paciente. Los ejercicios aeróbicos de mínimo esfuerzo lumbar como nadar, bicicleta y caminar, pueden iniciar en las primeras 2 semanas en pacientes con dolor lumbar agudo (78).

Terapia Física: la aplicación del calor local genera disminución del dolor e incremento de la movilidad en corto tiempo en pacientes con dolor lumbar agudo y subagudo (85). En los casos de alteraciones sensitivas, de la coagulación, escaras y procesos neoplásicos se debe evitar el calor local. Cuando el dolor lumbar agudo es de origen postraumático es recomendable la crioterapia (frío). Faltan evidencias para recomendar la aplicación de compresas frías o el uso de corsés y tirantes. La tracción no tiene un beneficio significativo para pacientes con lumbalgia con o sin ciática (86). La evidencia para el tratamiento con electroterapia del dolor lumbar subagudo y crónico es limitada, tanto para láser de bajo nivel, diatermia de onda corta, corrientes interferenciales, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y ultrasonido (4).

Infiltraciones: existe controversia sobre el beneficio del uso de bloqueos epidurales en cuadros agudos específicos, asociado a componente radicular para el alivio del dolor. Hay evidencia de leve mejoría del dolor a corto plazo en miembros inferiores por radiculopatía del núcleo pulposo herniado, utilizando corticoides al comparar con la inyección de placebo (87). En algunos estudios, como los de Friedly no hay beneficio de los GCs frente a los analgésicos; la FDA no recomienda el uso de inyecciones epidurales de corticosteroides (3) y de esteroides sistémicos en el tratamiento del dolor lumbar inespecífico y/o crónico (88, 89).

Dolor Lumbar Crónico

La mayoría de pacientes presentan una lumbalgia mecánica persistente que puede irradiarse a glúteos y miembros inferiores, con períodos de exacerbación aguda. Los resultados del tratamiento en general no son satisfactorios y no existe un alivio completo del dolor (3). Un subgrupo de pacientes presenta un patrón de procesamiento de dolor con alteración de la neurotransmisión a nivel central, similar a lo que ocurre en la FM, con un comportamiento de dolor centralizado (90). Aquellos pacientes que tienen lumbalgia y que cumplen criterios de FM, presentan niveles altos de ansiedad y depresión.

Se recomienda AINE como fármaco en lumbalgia crónica, puede proporcionar cierto grado de analgesia, pero la evidencia de su eficacia a largo plazo no es convincente. Puede asociarse el paracetamol a opioides menores y neuromoduladores (anticonvulsivantes o antidepresivos tricíclicos), ya que la cronicidad determina que el dolor tenga un componente neuropático y no inflamatorio (78, 82). Un derivado opioide como el tramadol es una alternativa que puede ser utilizada con cautela en pacientes con dolor severo incapacitante, debido a los riesgos a largo plazo como la adicción, es importante valorar el riesgo/beneficio antes de iniciar el tratamiento.

Neuromoduladores: en la actualidad existe evidencia de que los antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y anticonvulsivantes son efectivos para aliviar el dolor neuropático en pacientes con dolor lumbar crónico. Los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, a dosis antidepresivas, se prescriben en pacientes con dolor lumbar crónico y que han fracasado a tratamientos convencionales; aunque se recomienda antes de la prescripción de estos fármacos, valorar los efectos secundarios y terapéuticos que alcanza entre la 3 y 4 semana (78, 82). Los relajantes musculares no son recomendados a largo plazo.

Los antidepresivos tricíclicos en estudio doble ciego han demostrado alivio en el dolor crónico en dosis bajas (91). En la lumbalgia crónica los tricíclicos tienen efecto pequeño y se deben

considerar las reacciones adversas que son comunes (92). En pacientes con dolor lumbar subagudo se debe evaluar de forma individualizada la utilización de neuromoduladores. Existe controversia para recomendar medicamentos antiepilépticos en la lumbalgia crónica que ocurre con o sin radiculopatía, como los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y topiramato (93).

Terapia Física y Ejercicios: se recomienda en lumbalgia crónica un programa de terapia física adaptado individualmente, no se indica el uso de TENS. Una opción para disminuir el dolor lumbar crónico es el ejercicio aeróbico que resulta tan eficaz como otros tratamientos conservadores para mejorar la sintomatología e incrementar la capacidad funcional (78, 82); también se aconsejan los ejercicios de Pilates con una frecuencia mínima semanal de 2 a 3 veces, hasta 6 meses (94).

En la lumbalgia crónica participan múltiples factores que incluyen los psicológicos, biológicos y ambientales. Los pacientes con lumbalgia no radicular persistente e incapacitante, refractaria a los tratamientos establecidos, tiene que considerarse la terapia multidisciplinaria que combina aspectos físicos, vocacionales y de comportamiento. Hay evidencia de mejoría en pacientes con lumbalgia crónica que son abordados con programas multidisciplinarios, lo que unido al componente cognitivo-conductual hace más efectiva la recuperación funcional y laboral (95).

Tratamiento quirúrgico: es motivo de controversia la realización de cirugía en casos de lumbalgia con discapacidad crónica sin alteración neurológica con enfermedad degenerativa; en aquellos pacientes en los que predominan el déficit neurológico grave y progresivo justifica una descompresión quirúrgica urgente. Por lo tanto, este tratamiento debe reservarse para pacientes seleccionados que han fallado a la terapia conservadora. En el estudio SPORT, que compara la cirugía con tratamiento no quirúrgico, participaron tres grupos: con hernia discal del núcleo pulposo y ciática; con estenosis espinal lumbar; y, con espondilolistesis degenerativa y estenosis, aunque con problemas metodológicos en el seguimiento del estudio hasta 8 años, concluyen que existiría una mejor respuesta con el tratamiento quirúrgico (96).

Debe considerarse la cirugía en el 10% de pacientes que presentan hernia discal con dolor radicular secundario a la compresión de la raíz nerviosa sólo en casos de déficit neurológico grave o progresivo y luego de 6 semanas de tratamiento conservador ineficaz (50). Se ha observado que luego de 6 a 12 semanas la cirugía genera beneficios moderados al comparar con un grupo que no fue intervenido quirúrgicamente; sin embargo, estas diferencias van disminuyendo con el tiempo.

En los casos de estenosis espinal, la terapia conservadora es una alternativa para la mayoría de pacientes, la cirugía se recomienda cuando existe déficit neurológico progresivo o grave, para mejorar los síntomas persistentes e incapacitantes de la claudicación neurogénica que no respondió a la terapia conservadora (97, 98). La intervención quirúrgica descomprime el canal medular central y los agujeros neurales, eliminando la presión sobre las raíces nerviosas a través de laminectomía descompresiva. Existe evidencia que este procedimiento reduce el dolor y mejora la función durante 1 a 2 años (99).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- La lumbalgia es frecuente, el 80% de personas, sin distinción de género, presentará en cualquier momento de su vida dolor lumbar.
- El 90% de pacientes con lumbalgia estarán libres de dolor dentro de las siguientes ocho semanas.
- En la primera consulta por lumbalgia hay que excluir las causas del dolor lumbar específico (espondiloartropatía, espondilodiscitis, tumor o fractura). Se solicitará el examen imagenológico si hay señales de alerta o "banderas rojas".
- El dolor lumbar inespecífico por el tiempo de afectación se divide en: lumbalgia aguda hasta menos de 6 semanas, subagudo entre 6 semanas y 3 meses; y crónico más de 3 meses.
- En los pacientes con dolor lumbar inespecífico crónico, se debería identificar factores que inciden en la afección: psicológico, social y profesional.
- El diagnóstico etiopatogénico con identificación de causa del dolor no puede ser hecho en el 85% de los pacientes.
- La lumbalgia continua debe ser tratada con programas que incluyan analgésicos, ejercicios aeróbicos, pérdida de peso en personas con obesidad, fortalecimiento muscular y educación del paciente.
- Cuando existe falla de la terapéutica conservadora, hay que considerar una rehabilitación multidisciplinaria con énfasis en terapia cognitivo – conductual.
- Ante la presencia de una lumbalgia con déficit neurológico serio y progresivo, se recomienda la cirugía. No hay evidencia de efectividad de infiltración con GCs u otras modalidades de terapia física.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco-Rodríguez D, editor Pacheco-Rodríguez D. Rheumatology for Primary Care Physicians REUMA. 2nd. Edition, Chilean Society of Rheumatology, 2015.
2. General Health Council of the Federal Government of Mexico. Diagnosis, Treatment and Prevention of acute and chronic low back pain in the first level of care. Quick Reference Guide Mexico City, 2014.
3. Dixit R. Low Back Pain. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, et al. Textbook of Rheumatology. Kelley & Firestein. Tenth Edition Philadelphia, PA: Elsevier; 2017, p. 696-716.
4. Ministry of Public Health of Ecuador. Low back pain Clinical Practice Guide. Quito: Ministry of Public Health. National Directorate of Standardization-MSO, 2016.
5. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Sanín L, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO – ILAR COPCORD study. *Rheumatol Int.* 2016;36(9):1195-204.
6. Guevara-Pacheco S, Feicán-Alvarado A, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A cross-sectional community-based study –*Journal Clinical Rheumatology-JCR.* 2020;26(7S):S139-S147.
7. Pengel LH, Herbert RD, Maher GC, et al. Acute low back pain systematic review of its prognosis. *BMJ.* 2003;7410:323-327.
8. Isaac Z, Katz J, Borenstein DG. Lumbar spine disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al, editors: *Rheumatology*, Philadelphia; 2010, p. 593-618.
9. Wildstein MS, Carragee EJ. Low back pain. In Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. Philadelphia: editors: *Kelly's textbook of rheumatology*; 2008, p. 617-625.
10. Goertz M, Thorson D, Bonsell J, et al. Adult Acute and Subacute Low Back Pain. Guideline. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement; 2012.
11. Gastelum A, Peláez-Ballestas I, Granados Y, et al. Syndemic and syndemogenesis of low back pain in Latin-American population: a network and cluster analysis. *Clinical Rheumatology.* 2020;39:2715-2726.
12. Rossignol M, Suissa S, Abenham L. Working disability due to occupational back pain: three-year follow-up of 2300 compensated workers in Quebec. *J Occup Med.* 1988;30(6):502-505.
13. Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Bruun NH, et al. Low back pain and lifestyle. Part II-Obesity. Information from a population-based sample of 29424 twin subjects. *Spine.* 1999;24(8):779-783, discussion 783-784.
14. Reme SE, Tangen T, Moe T, Eriksen HR. Prevalence of psychiatric disorders in sick listed chronic low back pain patients. *Eur J Pain.* 2011;15(10):1075-1080.
15. Battié MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine.* 2004;29(23):2679-2690.
16. Williams FM, Bansal AT, van Meurs JB, et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1141-1148.
17. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA.* 2010;303(13):1295-1302.
18. Muscolino J. Lumbar Spine Anatomy. In: Muscolino J. *Manual therapy for the low back and pelvis. A clinical orthopedic approach.* First Edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015, p. 1-37.
19. Malik K, Cohen S, Walega D, et al. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *Spine J.* 2013;13(11):1675-89.
20. Battié MC, Videman T, Kaprio J, et al. The twin spine study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J.* 2009;9:47-59.
21. Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, et al. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systematic review. *Eur J Pain.* 2014;18:755-765.
22. Walsh D, Balagué F. Low Back Pain and associated syndromes. In: Bijlsma J, Hachulla E. (edit). *Textbook on Rheumatic Diseases.* Third Edition. UK: EULAR; 2018, p. 1061-1088.
23. Holm S, Indahl A, Solomonow M. Sensorimotor control of the spine. *J Electromyogr Kinesiol.* 2002;12:219-234.
24. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, et al. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet.* 1997;350(9072):178-181.
25. Gimbel J, Kivitz A, Bramson C, et al. Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain. *Pain.* 2014;155(9):1793-1801.
26. Waddell G. *The Back Pain Revolution.* Churchill Livingstone: UK, 2004.

27. Esteve R, Ramírez C. Modelo de miedo-evitación del dolor: evolución y nuevas propuestas. *Revista de Psicología de la Salud* (New Age). 2013;1(1):45-73.
28. Wideman T, Sullivan M. Reducing catastrophic thinking associated with pain. *Pain Manag.* 2011;1(3):249-256.
29. Smart K, Blake C, Doody C. The discriminative validity of "nociceptive", "peripheral neuropathic", and "central sensitization" as a mechanism - based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2011;27(8):655-663.
30. Albert D, Bhalla S, Weisman M. Inflammatory back pain. En: Hochberg M, Gravallese E, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology, Seventh Edition.* Philadelphia: Elsevier; 2019, p. 998-1001.
31. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344(5):363-370.
32. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268:760-765.
33. Great JT. An epidemiological study of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 1985;4:161-169.
34. Werner C, Hoch A, Gautier L, et al. Distraction test of the posterior superior iliac spine (PSIS) in the diagnosis of sacroiliac joint arthropathy. *BMC Surgery.* 2013;13:52-56.
35. Vroomen P, de Krom MC, Knottnerus J. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disc herniation: a systematic review. *J Neurol.* 1999;246(10):899-906.
36. Dixit RK. Approach to the patient with low back pain. In: Imboden J, Hellman D, Stone J. *Diagnostic and treatment in rheumatology.* MacGraw-Hill, 2007.
37. Dixit RK, Dickson DJ. *Low back pain An ABC.* Under Rheumatology. ed 4. Wiley-Blackwell Hoboken, New Jersey, 2010.
38. Deyo RA, Bigos SJ, Maravilla KR. Diagnostic imaging procedures for the lumbar spine. *Ann Intern Med.* 1989;111(11):865-867.
39. Dixit RK, Schwab JH. Low back and neck pain. In: Stone JH. *A clinician's pearls and myths in rheumatology.* UK: Springer London; 2009, p. 447-459.
40. Deyo R, Jarvik J, Chou R. Low back pain in primary care. *BMJ.* 2014;349:4266-4271.
41. Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Acute low back problems in adults: assessment and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Ref Guide Clin.* 1994;3-4(14):1-25.
42. Golimbu C, Firooznia H, Rafii M. CT of osteomyelitis of the spine. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(1):159-163.
43. Beltran J, Noto AM, Chakeres DW, Christoforidis AJ. Tumors of the osseous spine: staging with MR imaging versus CT. *Radiology.* 1987;162(2):565-569.
44. Wiesel SW, Feffer HL, Rothman RH. Industrial low-back pain. A prospective evaluation of a standardized diagnostic and treatment protocol. *Spine.* 1984;9(2):199-203.
45. Eisen A. Electrodiagnosis of radiculopathies. *Neurol Clin.* 1985;3(3):495-510.
46. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on images. *Ann InternMed.* 2002;137:586-597.
47. Buil P, Gurpegui J, Pascual P, et al. *La Lumbalgia en Atención Primaria. Guía de actuación.* Servicio Navarro de Salud, 2017.
48. Van Kleef M, Vanelderden P, Cohen S, et al. Pain originating from the lumbar facet joints. *Pain Pract.* 2010;10(5):459-469.
49. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *TheDrugs.* 2010;70(4):384-402.
50. Chou R, Qaseem A, Owens D, et al. Imaging diagnosis for low back pain: tips for high-value medical care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154:181-189.
51. Vroomen PC, de Krom MC, Wilmlink JT, Kester AD, Knottnerus JA. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med.* 1999;340(6): 418-423.
52. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guide of the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann InternMed.* 2007; 147 (7): 478-491.
53. Van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, et al. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Thorn.* 1997; 22: 427-434.
54. Eisenstein S. Lumbar vertebral canal morphometry for computerized tomography in spinal stenosis. *Spine.* 1983; 8(2): 187-191.
55. Lee CK, Rauschnig W, Glenn W. Lateral lumbar spinal canal stenosis: classification, pathologic anatomy and surgical decompression. *Spine.* 1988; 13(3): 313-320.
56. Deyo RA. Early diagnostic evaluation of low back pain. *J Gen Intern Med.* 1986; 1: 328-338.
57. Suri P, Rainville J, Kalichman L, Katz J. Does this older adult with lower spinal stenosis? *JAMA.* 2010; 304(23): 2528-2636.
58. Tullberg T, Svanborg E, Issacson J, et al. A preoperative and postoperative study of the accuracy and value of electrodiagnostic in patients with lumbosacral disc herniation. *Thorn.* 1993; 18: 837-842.
59. Floman Y. Progression of lumbosacral isthmic spondylolisthesis in adults. *Spine.* 2000; 25(3): 342-347.

60. Zhang Y, Zhao C, Jiang L, et al. Modic changes: a systematic review of the literature. *EurSpine J.* 2008; 17: 1289.
61. Jensen T, Karppinen J, Sorensen J, et al. Changes in the vertebral endplate signal (Modic change): a systematic review of the prevalence literature and association with nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2008; 17: 1407.
62. Kalichman L, Kim D, Guermazi A, et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine.* 2009; 34(2): 199-205.
63. Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1444-1447.
64. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs.* 2010; 70(4): 384-402.
65. Mata S, Fortin PR, Fitzcharles MA, et al. A controlled study of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Medicine.* 1997; 76(2); 104-117.
66. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis.* 1985; 11: 325.
67. Kiss C, O'Neill TW, Mituszova M, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal, hyperostosis, in a population-based study in Hungary. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31:226.
68. Aebi M. The adult scoliosis. *Eur Spine J.* 2005; 14(10): 925-948.
69. Kotwal S, Pumberger M, Hughes A, Girardi F. Degenerative scoliosis: a review. *HSS J.* 2011; 7(3): 257-264.
70. Cohen MD, Harrington TM, Ginsburg WW. Osteoid osteoma: 95 cases and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1983; 12(3): 265-281.
71. Olson DO, Shields Af, Scheurich CJ, et al. Imaging of tumors of the spinal canal and cord. *Radiol Clin North Am.* 1988; 26: 965.
72. Mouloupoulos LA, et al. Prognosis significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1995; 13(1): 251-256.
73. Alvarado M, Álvarez JL, Anaya L, et al. First National Consensus of Multiple Myeloma by Hematologists from ISSSTE, Mexico. *Rev Hematol Mex.* 2015; 16: 306-332.
74. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systemic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39: 10-17.
75. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med.* 2010; 362(11): 1022-1029.
76. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 581-589.
77. Dell'Atti C, Cassar V, Lalam R, et al. The spine in Paget's disease. *Skeletal Radiology.* 2007; 36: 609-626.
78. Barrera A, Guerrero V, López V, et al. Guía de Práctica Clínica de diagnóstico, tratamiento y prevención de Lumbalgia aguda y crónica en el primer nivel de atención Salud CNDTE, editor. México: CENETEC; 2010.
79. Koes BW, Sholten RJ, Mens JM, Bouter LM. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 1997; 43(8): 22-27.
80. Spanish Agency for Medicines and Health Products. Cardiovascular safety of traditional NSAIDs: Conclusions of the review of the latest published studies. 2012; www.aemps.gob.es/
81. Van Tulder MW, Koes B, Malmivaara A. Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *EurSpine J.* 2006; 15(1):S64-81.
82. Savigny P, Kuntze S, Watson P, Underwood M, Ritchie G, Cotterell M, et al. Low Back Pain: early management of persistent non-specific low back pain. London: National Collaborating Center for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009
83. Keller A, Hayden J, Bombardier C, van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of nonspecific low-back pain. *Eur Spine J.* 2007; 16(11):1776-88.
84. McIntosh G, Room H. Low back pain (acute). *ClinEvid* (online). 2011.
85. Scott NA, Moga C, Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: the know-do gap. *Pain Res Manag.* 2010; 15(6):392-400.
86. Hulton M, Bayer G, Powell J. Modical changes in the vertebral body: the natural history evaluated by consecutive magnetic resonance. *Thorn.* 2011; 36: 2304.
87. Crette S, Leclaire R, Marcoux S, et al. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Engl J Med.* 1997; 336(23):1634-1640.
88. Friedly J, Comstock B, Turner J, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injection for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014; 371: 11-21.
89. Friedly J, Deyo R. Imaging and uncertainty in the use of lumbar epidural steroid injections. *Arch Intern Med.* 2012; 172(2): 142-143.
90. Brummett C, Goesling J, Tsodikov A, et al. Prevalence of the fibromyalgia phenotype in patients with spine pain presenting to a

tertiary care pain clinic and the potential treatment implications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3285-3292.

91. Atkinson JH, et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain.* 1999;83(2):137-145
92. Hameroff SR, Cork RC, Scherrer K, et al. Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiatry.* 1982; 43(8): 22-27.
93. Mathieson S, Maher C, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *The New England Journal of Medicine.* 2017; 376(12): 1111-1120.
94. Wells C, Kolt GS, Marshall, et al. The effectiveness of Pilates Exercise in People with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e100402.
95. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2007; 147(7): 492-514.
96. Pearson A, Blood E, Lurie J, et al. Predominant leg Pain Is Associated with Better Surgical Outcomes in Degenerative Spondylolisthesis and Spinal Stenosis: Results from the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(3): 219-229.
97. Katz JN, Harris MB. Lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008; 358(8): 818-825.
98. Amundsen T, Webel H, Nordal JH, et al. Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management? A prospective 10 years study. *Spine.* 2000; 15: 1424.
99. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral Radiculopathy. *NeuroClin.* 2007; 25: 387

ESPONDILIOARTRITIS

INTRODUCCIÓN

El término Espondiloartritis sirve como un paraguas para referirse a un grupo heterogéneo de artropatías inflamatorias crónicas, que afectan principalmente a la columna vertebral, pelvis, articulaciones periféricas, entesis y otros sitios extraarticulares. Las espondiloartritis incluyen: espondiloartropatía axial, espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis relacionada con enteropatía y espondilitis juvenil. Se presentan en el 0.1% a 1.9% en varios estudios realizados en diferentes países a nivel mundial, manifestándose tan frecuente como la AR (1).

En estas enfermedades hay predisposición genética por la presencia del antígeno de clase I, HLA-B27 del Complejo Principal de Histo-compatibilidad (CPH) (2); aunque menos del 5% de las personas con HLA-B27 están afectados de espondiloartritis. Existen factores ambientales desencadenantes de la artritis reactiva (antes síndrome de Reiter), como las infecciones genitourinarias y gastrointestinales. En los últimos años, se ha involucrado al eje IL-23/IL-17 en la patogénesis de la espondiloartritis (3).

ETIOLOGÍA DE LA ESPONDILIOARTRITIS

La espondiloartritis es el resultado de la correlación entre los factores genéticos y ambientales, que podrían variar entre las diferentes formas de presentación de la enfermedad. En los pacientes con EA el componente genético se estima en más del 90% con alta expresión familiar al comparar con el 10% observado en la población general (4). Del 7% al 36% de pacientes con EA tienen familiares con SpA (5). La tasa de concordancia es del 63% en gemelos monocigotos. Sin embargo, el mecanismo molecular de la relación entre el HLA-B27 y la EA no ha sido aclarado (6).

Genética: las espondiloartritis son patologías en las que influye de manera determinante el antígeno HLA-B27 del CPH. Los subtipos más comunes que se asocian a la EA son B27*05, B27*04 y B27*02. Aunque existe esta relación, no debe sorprender que estas enfermedades seronegativas ocurran en personas que no tienen el HLA-B27. Este antígeno de histocompatibilidad tiene una presencia genética dominante; sin embargo, representa menos del 20% de la heredabilidad general de la EA (7).

Se ha planteado que la heredabilidad que se establece a partir de estudios familiares, incluidos gemelos, está sobreestimada, por lo que a través de la investigación del GWAS completo, se identificaron al menos 30 regiones genéticas o genes adicionales al HLA-B27 que contribuirían a la expresión de la enfermedad; por lo tanto, existirían múltiples factores que participan en la expresión de estas patologías (8). Además, debe recordarse que, en varios modelos de estudio de la heredabilidad, se ignoraron las relaciones sustanciales entre los genes conocida como epistasis (9).

Ambiente: los procesos infecciosos que afectan al organismo, pueden generar inflamación articular denominada artritis reac-

tiva. La artropatía ocurre luego de una infección provocada por agentes patógenos gastrointestinales como *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* y *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni* y coli; a nivel genitourinario con *Chlamydia trachomatis*; e infección respiratoria con *Chlamydia pneumonia* (10).

La relación entre los agentes infecciosos y la espondiloartritis tiene mayor interés cuando se conoce que el tubo digestivo intestinal contiene billones de bacterias, que incluyen aproximadamente 1000 especies diversas. El sistema inmunitario y el mantenimiento de las células inmunitarias dependen en parte del microbioma intestinal, el cual cumple un rol relevante en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas (11). Las modificaciones del microbioma intestinal o disbiosis, contribuirían en la patogénesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Hay evidencia de que la inflamación inmune innata conduce a una disbiosis intestinal. En la EA y la EII se detectan anticuerpos contra microbios intestinales, lo que establece pérdida de la tolerancia a antígenos propios.

PATOGENIA DE LA ESPONDILIOARTRITIS

El estudio genético principalmente del gen HLA-B27 descubierto en 1973 y que estaría relacionado con la fisiopatología de la enfermedad, todavía es motivo de investigación. Se han propuesto algunas teorías que explicarían cómo el HLA contribuye a la fisiopatología de las espondiloartropatías. La primera hace referencia a la teoría del Péptido Artrítogénico, en la cual el HLA presenta algunos péptidos propios, que determinan una respuesta inflamatoria autoreactiva; aunque no han sido identificados estos péptidos se ha demostrado en animales que el modelo depende de células TCD4 sin participación de las TCD8 (12).

La segunda teoría es que el HLA-B27 se pliega mal, permaneciendo en el Retículo Endoplasmático (ER siglas en inglés) por mucho más tiempo, lo que genera estrés en el mismo y precipitaría en forma de proteínas desplegadas pro-inflamatorias (UPR siglas en inglés) en un intento de homeostasis; sin embargo, hay dudas entre el estrés del ER y el nivel de respuesta (13, 14).

En la tercera teoría se plantea que el HLA-B27 tiene tendencia a homodimerizarse con expresión de homodímeros que es reconocida por los receptores TH17 y células asesinas (NK siglas en inglés), estimulando la producción de IL-17. Se debe considerar que hay más de 50 subtipos de HLA-B27 y no todos asociados a las espondiloartritis, incluso en algunos casos cumplirían un rol protector (15, 16) (Ver Figura 8-1).

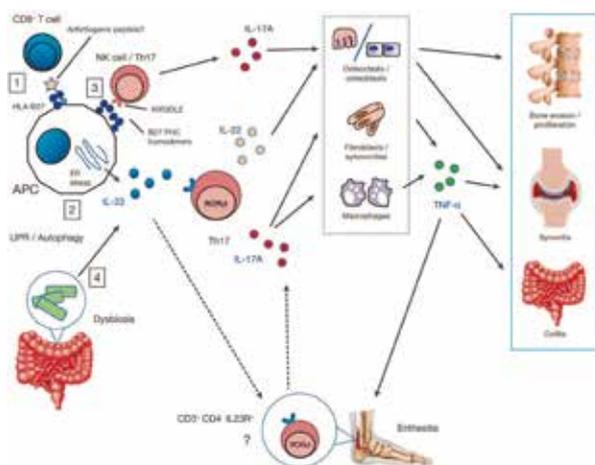


Figura 8-1. Mecanismo del HLA-B27 en EA, las células T CD8 + autorreactivas pueden reconocer los péptidos artritogénicos mostrados por HLA-B27 en la superficie de CPA (APC inglés); la hipótesis del HLA-B27 mal plegado y la hipótesis de los homodímeros de la superficie celular. El HLA-B27 causa disbiosis intestinal, con sobreexpresión del eje IL-17A / IL-23 activación Th17, con producción de IL-17A, IL-2 y, TNF-α. (Fuente Rheumatology. 2018; 57doi 10.1093/key001).

Existirían alrededor de 200 genes no HLA-B27 localizados en el CMH, involucrados en la patogénesis de la espondiloartritis, aunque falta esclarecer su mecanismo de acción. También se han identificado genes que no están en el CMH y que se asocian con la SpA. En estudios realizados por el Consorcio de SpA australo-angloamericano (TASC siglas en inglés) (17) se ha identificado asociación de enfermedades con el receptor de IL-23 (IL-23R) y la aminopeptidasa 1 del ER (ERAP1 siglas en inglés) esto explica en parte la frecuente coexistencia de estas enfermedades (18).

Las infecciones contribuirían a las enfermedades reumáticas como la espondiloartritis y artritis reactiva, especialmente cuando hay anomalías en la microbiótica intestinal. En ratas transgénicas se ha desarrollado una espondiloartritis en un

ambiente de gérmenes, existiendo ausencia de la misma en un entorno limpio. Varias investigaciones reportan alteraciones de la microbiótica intestinal en pacientes con espondiloartritis y artritis psoriásica, sugiriendo un papel importante de estas alteraciones en la expresión de la enfermedad (19, 20).

La espondiloartritis cursa con inflamación en articulaciones sacroilíacas (SI), entesis, cuerpos vertebrales adyacentes a los discos, sinovial en articulaciones periféricas, tracto intestinal y ojos. A nivel de la SI se observa médula ósea de apariencia mixoide y formación de tejido de granulación que puede llevar a la anquilosis ósea. En la histología se observan células CD4, CD8, macrófagos y fibroblastos, con mayor expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos, diferenciándose de la AR porque hay mayor infiltración de células CD4 y CD20B (21). La entesis se manifiesta con inflamación de tejidos blandos e infiltración con células CD4, CD8, células B y macrófagos.

En la patogénesis de la espondiloartritis se activa la vía IL-23/IL-17. La IL-23 es secretada por macrófagos activados y células dendríticas, actuando a través de los receptores IL-23R e IL-12RB1, que genera respuestas TH17, esto determina un incremento del factor de transcripción y la producción de quimioquinas y citoquinas como el TNF-alfa y lo más importante en espondiloartritis, la IL-17 e IL-22. Las células CD4T (TH17) y NK activadas se transforman en células que originan IL-17 (22).

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

INTRODUCCIÓN

La EA es el prototipo de la espondiloartritis axial (axSpA por sus siglas en inglés), enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que afecta la columna, articulaciones sacroilíacas y periféricas. Forma parte de las llamadas espondiloartropatías seronegativas o SpA, que se caracterizan por cursar con artritis inflamatoria, genéticamente relacionadas y rasgos clínicos comunes. Se puede acompañar de entesitis (40%-60%), uveítis anterior aguda (30%-50%) y colitis (15% sintomático, 60% microscópico). La evolución de la enfermedad es variable, se manifiesta con inflamación axial y progresión radiológica asociada a limitación de la movilidad (23).

La axSpA inicia muy temprano en el adulto joven, el impacto en la calidad de vida puede ser considerable resultando en rigidez y fatiga, con limitación de las actividades sociales. El diagnóstico de la enfermedad puede tardar entre 6 a 8 años desde que el paciente refiere do-

lor de espalda, hasta cuando el médico identifica la EA; esto ocurre principalmente por la aparición tardía de sacroileítis radiográfica definitiva en radiografías convencionales (24). Una sacroileítis activa en etapa temprana se detecta mejor con RNM; al describir a estos pacientes se recomienda la terminología de espondiloartritis axial no radiográfica (25)

CLASIFICACIÓN. CRITERIOS PARA ES- PONDILITIS ANQUILOSANTE Y ESPON- DILO ARTRITIS AXIAL

Los criterios de clasificación han sido establecidos especialmente para los estudios de investigación, tanto en la epidemiología, etiopatogenia y clínica, por lo que no se deben utilizar como criterios de diagnóstico, especialmente cuando la probabilidad de la enfermedad es baja. El diagnóstico presuntivo de la EA ocurre en la práctica diaria cuando es respaldada con la evidencia de sacroileítis en radiografías convencionales; sin embargo, en la fase temprana de la enfermedad no se observan las alteraciones radiológicas, la opción es la RNM (26).

Los criterios modificados de New York para clasificar a los pacientes con EA (Ver tabla 8-1), son muy útiles en la enfermedad establecida con cambios radiográficos; sin embargo, no sirven para el diagnóstico temprano, si la presentación clínica está ausente de alteraciones radiográficas (27).

Los nuevos criterios de clasificación validados por la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS siglas en inglés) son aplicables para la espondilitis axial, espondilitis periférica y SpA en general. Los criterios ASAS para SpA axial (Ver Tabla 8-2) se aplican en pacientes con predominio de síntomas axiales con o sin síntomas periféricos, requiriendo una historia de dolor lumbar crónico de más de 3 meses y edad de inicio menor a 45 años; mientras que los criterios SpA periféricos (Ver Tabla 8-3), se utilizan en pacientes con artritis periférica, entesitis o dactilitis. El criterio de imagen puede ser con rayos X con sacroileítis, si es negativo la RNM, otra opción sería en el brazo clínico con la presencia de HLA-B27 y un mínimo de 2 manifestaciones típicas clínicas. Los criterios ASAS tienen una sensibilidad del 82.9% y especificidad del 84.4% (28).

Tabla 8-1. Criterios de Nueva York modificados, 1984.

Criterio clínico:
- El dolor lumbar de al menos 3 meses de duración mejora con el ejercicio y no se alivia con el descanso. - Limitación de movimiento de columna lumbar en los planos sagital y frontal. - Limitación de la expansión torácica en relación con los valores normales correlacionados para edad y sexo.
Criterio radiográfico:
- Sacroileítis bilateral de grado 2 a 4 - Sacroileítis unilateral grado 3 o 4
EA definitiva:
Sacroileítis unilateral de grado 3 o 4, o bilateral de grado 2 a 4 y cualquier criterio clínico.
EA probable:
Si está presente tres criterios clínicos. El criterio radiológico está presente sin signos o síntomas que cumplan los criterios clínicos.
Calificación de radiografías:
Normal, 0; sospechoso, 1; sacroileítis mínima, 2; sacroileítis moderada, 3; anquilosis, 4.

Fuente: Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal to modify the New York criteria. *Rheum arthritis*. 1984; 27: 361-368.

Tabla 8-2. Criterios de clasificación de ASAS para la Espondiloartritis Axial.

Pacientes son dolor lumbar ≥ 3 meses y edad de inicio < 45 años.
- Brazo de imagen: sacroileítis en imagen +1 o más características de SpA, o - Brazo clínico: HLA-B27 +2 o más características de SpA.
Sacroileítis en imágenes: sacroileítis radiográfica definida de acuerdo con los criterios modificados de Nueva York o las características positivas de la RNM sacroilíaca de SpA:
- Dolor espinal inflamatorio. - Artritis. - Entesitis (talón). - Uveítis - Dactilitis - Psoriasis - Crohn / colitis - Buena respuesta a los AINE - Antecedentes familiares de SpA - HLA-B27 - PCR elevada

Fuente: Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:ii1-44.

Tabla 8-3. Criterios de clasificación de ASAS para la Espondiloartritis Periférica.

Artritis o entesitis o dactilitis (sin dolor de espalda actual)

1 o más de:	2 o más de:
- Uveítis	- Artritis
- Psoriasis	- Entesitis
- Crohn / colitis	- Dactilitis
- Infección previa	- Antecedentes de dolor lumbar inflamatorio
- HLA-B27	- Antecedentes familiares de SpA
- Sacroileítis en imágenes	

Fuente: Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondylarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68:ii1-44.

EPIDEMIOLOGÍA

La EA es una enfermedad que afecta a jóvenes, en un intervalo de edad entre los 15 a 45 años, con promedio de 26 años, más frecuente y agresivo en hombres en una proporción 3:1. La prevalencia está entre 0.1% y 0.2% de la población general, en Alemania y Checoslovaquia la prevalencia de EA fue de 0.8% y 0.9% respectivamente (29, 30), observándose más en países del norte de Europa y menos en descendientes afrocaribeños. La mayoría de pacientes expresan HLA y niveles altos de inmunoglobulina A. Según los criterios de New York modificados, la prevalencia varía de 68/100.000 en Países Bajos en mayores de 20 años a 197/100.000 en Estados Unidos (28), un estudio COPCORD en Ecuador en mayores de 18 años encontró 80/100.000 habitantes (31).

Al norte de Noruega la EA se reportó en el 6.7% de las personas con HLA-B27+ (32). En la población general es probable que se desarrolle entre el 1% a 2% de los adultos con HLA-B27+. Los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con EA y HLA-B27+, desarrollan la enfermedad en un 10% al 30% (33). La incidencia de EA puede variar entre 0.44/100.000 en Islandia a 7.3/100.000 en Estados Unidos y el norte de Noruega. En el proyecto Rochester en Minnesota fue de 7.3/100.000 personas por año (34).

ETIOLOGÍA

La etiología es aún desconocida, el compromiso o la participación de la hipótesis genética fue lo primero reportado en los años 1950 -1960 en estudios de agregación familiar. Se ha planteado una compleja interacción de factores genéticos y ambientales con el microbioma y/o el estrés biomecánico.

Genética: el primer factor genético identificado fue un gen que codifica el antígeno HLA-B27, siendo esta asociación genética más fuerte que en cualquier otra enfermedad. Es considerado un

gen esencial para el desarrollo de EA; aunque sólo el 5% de los individuos HLA-B27+ expresan esta patología (35), por lo que se considera que existe la participación de genes adicionales en la presencia de la enfermedad (36). La tasa de concordancia en gemelos homocigotos es del 63% y el riesgo en familiares de primer grado 8.2% (37).

Hay muchas variantes de HLA que difieren en pocos residuos de aminoácidos. Se han reportado 105 subtipos HLA-B27; entre los identificados asociados a EA tenemos la forma ancestral HLA-B27*05 (caucásicos), B27*02 (mediterráneos), B27*04 (chinos) (38); B*2706 y B*2709 no se han asociado con la enfermedad. El HLA-B27 está presente en el 90% de las personas con EA (39). Los pacientes homocigotos HLA-B27, en algunos estudios han reportado el doble de riesgo de EA que los heterocigotos B27.

Genes no HLA: se ha podido identificar algunos genes que están asociados a la EA y no son del CMH. El primer estudio fue realizado en TASC el cual identificó asociación de la enfermedad con el receptor de la IL-23 y ERAP1. La SpA y enfermedad inflamatoria del intestino está asociada a la IL-23R, lo que explica la coexistencia de estas enfermedades (40). También el estudio TASC ha establecido asociación con los genes TNFS15, TNFR1 y con la región del cromosoma 16q, aunque con este último no se conoce el papel que cumple; sin embargo, estaría implicado en la inmunidad innata, la presentación de antígenos y la vía de la IL-23/17.

La IL-23/17 juega un rol importante en la patogénesis de la SpA (41). La IL-23 es secretada por células dendríticas y macrófagos, que actúan a través del receptor IL-23, generando Th17. Al unirse la IL-23 al receptor, induce varias citocinas como TNF-α, IL-17 e IL-22 (42). Además, las células TCD4 (Th17), NK, CD8 NK y células linfoides innatas producen IL-17. Esta citosina actúa sobre células hematopoyéticas, epiteliales, endoteliales y fibroblastos, que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y TNF-α, metaloproteinasas y RANKL (43).

Genes de aminopeptidasa y EA: los genes aminopeptidasas ERAP1 y ERAP 2, codificados a nivel de cromosomas 5q15 y 17q21, están asociadas a la EA. Se ha establecido la interacción entre el ERAP1 y HLA-B27 (44), que indica que el mecanismo por el cual el HLA-B27 contribuye a la EA se debe a un procesamiento aberrante de péptidos; también se conoce que el ERAP1 está asociado a la psoriasis, en interacción con el HLA-Cw6 y con el HLA-B51 de la enfermedad de Behcet (45). Interpretándose que estos genes en las enfermedades mencionadas operan por mecanismos similares.

PATOGÉNESIS

La genética ha contribuido enormemente para la comprensión de la patogénesis de las SpA. Es reconocido el papel del HLA-B27, ERAP1, de las IL-23 e IL-17, así como de 41 locis, que generan susceptibilidad al desarrollo de la EA.

HLA-B27: con algunas decenas de años de investigación, su rol todavía es motivo de controversia, habiéndose planteado 3 teorías: i) que actúa como péptido artritogénico, que se expresa de manera aberrante en las moléculas del HLA, generando auto-reactividad de las células CD8; ii) provocando estrés a nivel del RE, las cadenas del HLA se repliegan mal, precipitando una respuesta proteica desplegada de carácter proinflamatorio, en un intento de homeostasis (46); y iii) forma aberrante de plegarse del HLA-B27 para formar homodímeros o beta2 microglobulina libres de cadenas pesadas en la superficie celular. Estas formas aberrantes de HLA-B27 son reconocidas in vitro por receptores parecidos a la inmunoglobulina asesina (killer) que se expresan en las células NK y en linfocitos TCD4 KIR3DL2 que se polarizan hacia el fenotipo TH17, con producción de altos niveles de IL-17A (47).

Se describen como elementos importantes en la patogenia de EA las anomalías de la microbiótica intestinal, provocados por varios patógenos como el *Campylobacter* spp o *Chlamydia* spp, a nivel gastrointestinal o genitourinario, que actúan como disparador de artritis reactiva asociada al HLA-B27. A través de las técnicas de PCR se ha encontrado el DNA de estos microorganismos en la membrana sinovial de las articulaciones afectadas, afianzándose la relación entre la infección intestinal y respuesta inflamatoria articular. En pacientes con EA y artritis psoriásica, en algunos estudios se ha demostrado alteraciones del microbiota del intestino, al comparar con personas sanas, lo que refuerza la hipótesis de la participación del microbioma en la patogénesis de la SpA (23).

ERAP1 y otras aminopeptidasas: existe información de que el ERAP1 y otras aminopeptidasas estarían involucradas en la patogénesis de la EA, afectando a los 3 modelos de alteración del HLA-B27 en esta enfermedad. Así, un recorte de péptidos mediado por ERAP1 determina la presentación de péptidos aberrantes en la superficie celular del HLA, perturbando la velocidad de plegamiento de los péptidos que determinan el estrés del RE; y por último, el ERAP1 y sus variantes, afectan los niveles de cadenas libres en la superficie celular del HLA-B27 (48).

Vía de señalización IL-23/IL-17: la IL-23 a través de su receptor IL-23R y la subunidad compartida IL-12RB1 generan la señalización para la producción celular de IL-17 e IL-22. Varias células

responderían a la IL-23 que incluyen las T γ , T δ , CD4 KIR3DL2+, mastocitos y neutrófilos. Hay evidencia suficiente que la EA está asociada al polimorfismo con incremento de IL-23 e IL-17, de ahí que el uso de anticuerpos monoclonales como ustekinumab, ikekizumab y secukinumab que inhiben la IL-12, IL-23 o IL-17, son una opción terapéutica promisoriosa similar a la acción del anti-TNF (49, 50).

Erosión ósea y formación ósea en la EA: en las enfermedades inflamatorias reumáticas seronegativas, una característica es la erosión ósea; sin embargo, no está claro qué determina la proliferación ósea. En la EA una particularidad es el crecimiento óseo, planteándose que los anti-TNF y AINE enlentecen la proliferación ósea. Con la RNM se observa que antes de la formación de hueso nuevo ocurre metaplasia grasa, sin que estén claros los procesos celulares (51).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones esqueléticas

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta el esqueleto axial, la entesis y ocasionalmente las articulaciones periféricas, es la más conocida de las SpA, se caracteriza por:

Dolor lumbar inflamatorio: se presenta en el 75% de pacientes, siendo la manifestación más importante en la SpA y EA; se localiza en la región lumbar o lumbosacra. Debe diferenciarse de la lumbalgia mecánica que afecta al 80% de las personas (52). Al inicio el dolor es de carácter insidioso, luego podría ser severo, se localiza en la parte profunda del glúteo. Se asocia con rigidez de hasta 3 horas en la región lumbar que empeora con el reposo, acentuándose en la madrugada, incluso despierta al paciente, mejorando con el ejercicio y los AINE. El dolor de tipo sordo se irradia a los glúteos y podría sugerir una radiculopatía del nervio ciático, alternándose de un lado a otro. Con el tiempo el dolor es persistente y bilateral, incrementándose al toser o estornudar (53).

Los pacientes con axSpA evolucionan a la anquilosis, debido a la osificación de las articulaciones costovertebrales e intercostales y ligamentos. Al inicio se puede observar una pérdida de lordosis lumbar, luego se genera una hiperlordosis torácica, conforme avanza la enfermedad en los casos severos hay inclinación hacia delante del cuello (Ver foto 8-1). Desde el punto de vista funcional ocurre limitación de movimientos a nivel de columna en todos los planos, este es proporcional al grado de anquilosis; sin embargo, se debe diferenciar de los procesos de espasmo muscular (54). (Ver figura 8-2).



Foto 8-1. Hipercifosis torácica con inclinación hacia delante del cuello.

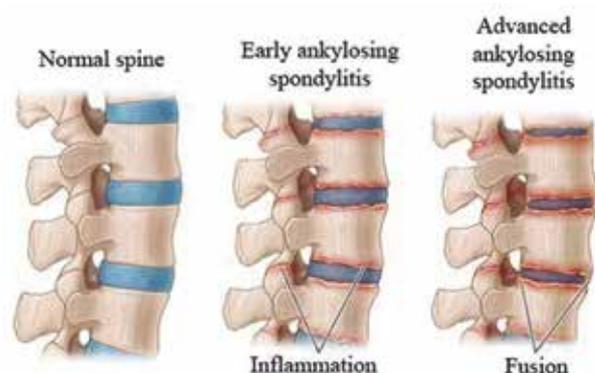


Figura 8-2. Cambios de la columna en un paciente con EA: normal, EA temprana y EA avanzada. (Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2015 ISSN 2231-6876).

Compromiso pulmonar: la prevalencia de alteraciones pulmonares varía del 40%-88% utilizando TAC de alta resolución (55). Es consecuencia del compromiso de la columna torácica (que incluye las articulaciones costovertebrales y costotransversas) y la entesis en las articulaciones manubrioesternal y costoesternal, produciendo dolor torácico que se acentúa con la tos. Se puede agregar disnea y hemoptisis, casos de enfermedad pulmonar intersticial, trastorno ventilatorio por restricción de la pared torácica, fibrosis apical, apnea del sueño y neumotórax espontáneo (56). Existe aumento de la sensibilidad en las uniones costoesternales. Hay disminución de la expansión torácica, incluso puede observarse en etapa temprana de la EA.

Compromiso Articular: la afectación articular se localiza especialmente en miembros inferiores y ocurre en el 25% de pacientes con EA (57), el compromiso es asimétrico y puede ser monoarticular o polioarticular. Otras articulaciones comprometidas pueden ser las caderas y hombros en un 20% (58), lo que contribuye significativamente a la discapacidad (Ver Foto 8-2). La afectación de la cadera es relativamente más común en la EA ju-

venil, los niños con compromiso de la cadera tienen HLA-B27+ y generalmente negativo para los anticuerpos antinucleares. Las rodillas están comprometidas en la EA con sinovitis intermitente; un 10% de pacientes pueden tener compromiso temporomandibular.



Foto 8-2. Tumefacción de las rodillas, especialmente la rodilla izquierda, con limitación funcional para la flexión.

Manifestaciones extra-esqueléticas

Los pacientes con EA con frecuencia tienen pérdida de peso, fiebre y fatiga; además, cursan con otras manifestaciones localizadas:

Enfermedades oculares: la afectación ocular se manifiesta durante el curso de la enfermedad, como es la uveítis anterior aguda o iridociclitis que representa la manifestación extraarticular más común de EA, ocurre en el 20% a 30%. Al inicio hay inflamación ocular aguda y generalmente unilateral. El ojo se observa rojo y doloroso, con disminución de la capacidad visual, se acompaña de lagrimeo y fotofobia (Ver foto 8-3). Cuando no hay tratamiento o se retrasa el mismo, ocurren sinequias posteriores y glaucoma, con un tratamiento oportuno los síntomas disminuyen en 4 a 8 semanas sin secuelas. Esta uveítis es observada más en pacientes con HLA-B27+ (59).



Foto 8-3. Uveítis anterior aguda. Fuente: Fernández LP. Uveítis anterior aguda (UAA). Rev Med Cos Cen. 2011;68(597):247-250.

Enfermedad cardiovascular: el compromiso cardíaco es poco frecuente, pero puede ser severo, siendo la manifestación más relevante el bloqueo cardíaco. La válvula aórtica muestra incompetencia por inflamación y dilatación de esta arteria, observándose en el 10% de pacientes luego de tres décadas de enfermedad (60), aparecen también anomalías en la conducción; así como pericarditis y cardiomegalia. El infarto cardíaco tiene una prevalencia de 4.4% en pacientes con EA, comparado con el 1.2% de la población (61).

Afectación Neurológica: existen anormalidades neurológicas en la EA por inflamación, inestabilidad, compresión o trauma entre C5-C6 o C6-C7 produciendo fracturas (62). Puede ocurrir subluxación atlantoaxial en un 2% de pacientes, generando compresión de la médula espinal. Otras alteraciones incluyen osificación del ligamento longitudinal posterior, con destrucción de disco intervertebral y estenosis espinal. En algunos casos existe síndrome de cola de caballo que cursa con incontinencia urinaria y fecal, anestesia en silla de montar e impotencia. La TAC y RNM permiten el diagnóstico de estas complicaciones (63).

Afectación Renal: Nefropatía por IgA ha sido informada en EA, estos pacientes tienen elevado IgA en 93% y compromiso renal en 27% (64). La amiloidosis es un problema no tan frecuente que se observa especialmente en EA agresiva, activa y en pacientes adultos mayores con enfermedad de larga data. Los pacientes pueden presentar hematuria y proteinuria microscópica en más del 35%; la importancia de estos hallazgos en términos de deterioro subsiguiente de la función renal no ha sido esclarecida (65).

Compromiso óseo: los pacientes con EA tienen disminución de masa ósea a nivel de vértebras e incrementada prevalencia de fracturas vertebrales (66). La osteopenia aparece en los primeros años, luego las deformidades osteoporóticas alteran la columna torácica con posturas anormales e hipercifosis fija (67). A los rayos X se evidencia acuñaamiento torácico e hipercifosis provocado por el incremento de las fracturas vertebrales osteoporóticas, en algunos casos complicaciones neurológicas (68). Los sindromos en la columna con EA, al examen de la densitometría ósea, pueden dar un resultado falso negativo.

Compromiso Gastrointestinal (GI): se ha observado en la ileocolonoscopia signos microscópicos de inflamación hasta en un 60% de pacientes con EA, sin relación con quejas GI, en el seguimiento el 6% desarrollan una enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn) (69). Las lesiones inflamatorias del intestino pueden causar diarrea con sangre y moco, es común la pérdida de peso. Se ha determinado una relación importante

entre intestino e inflamación articular en las SpA. La EA se diagnostica en un 3% a 10% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (70).

Movilidad espinal: el diagnóstico temprano de una EA depende de un examen clínico completo. Al examen físico de la columna lumbar puede existir limitación de los movimientos de flexión anterior, lateral e hiperextensión. Un primer signo es la pérdida de lordosis lumbar. La limitación de la flexión hacia adelante se mide con la prueba de Schober; sin embargo, puede ser normal en una etapa temprana de la enfermedad. El paciente se coloca erguido, se hace una marca sobre el quinto proceso espinal lumbar y otra marca 10 cm por encima, se pide al paciente se incline hacia adelante al máximo, la distancia inferior a 15 cm indica movilidad reducida de la columna lumbar. (Ver Fotos 8-4 y 8-5).



Foto 8-4. Prueba de Schober: se marca dos puntos de 10 cm sobre columna lumbar.



Foto 8-5. Prueba de Schober: paciente con flexión anterior de la columna, es normal que se incremente a 15 cm, si la medida es inferior se considera Schober Positivo.

Expansibilidad torácica: la medición de la expansión del tórax debe realizarse en la inspiración profunda, luego de la espiración máxima forzada, utilizando para ello una cinta métrica, a nivel del cuarto espacio intercostal en los hombres y debajo de los senos en las mujeres. Hay una disminución leve a moderada de la expansión torácica en las primeras etapas de la EA. Esta valoración puede variar dependiendo de la edad y el sexo. En la práctica clínica, una disminución de la expansión torácica menor a 3 cm en personas jóvenes, acompañado de dolor lumbar crónico o inflamatorio puede corresponder a una EA (Ver foto 8-6).



Foto 8-6. Expansión torácica.

Entesitis: son procesos inflamatorios localizados en las entesis (sitios de unión de los tendones, ligamentos, fascia o cápsulas articulares al hueso) siendo característico de la EA. Lo típico es dolor del talón (posterior e inferior), que se relaciona con la inflamación del tendón de Aquiles o en la inserción de la fascia plantar. El dolor aparece en la mañana al asentar el pie en el piso, mejorando lentamente con la deambulación. Se debe valorar al tendón de Aquiles en posición de pie desde atrás. Otros sitios dolorosos pueden ser: tuberosidad isquiática, trocánteres mayores, procesos espinosos, uniones costocondrales, inserción de supraespinoso y crestas ilíacas (71).

Sacroileítis: en el examen físico al realizar presión directa sobre las articulaciones SI, el paciente puede presentar dolor, o también cuando se realizan maniobras especiales; sin embargo, estas últimas no siempre tienen una buena sensibilidad ni especificidad. Hay que indicar que esta valoración puede ser negativa al inicio de la enfermedad o en las etapas tardías, especialmente si la inflamación es sustituida por anquilosis ósea. (Ver Foto 8-7)



Foto 8-7. Sacroileítis grado IV en paciente con EA.

Postura: en el examen físico a la observación se presenta inclinación hacia adelante del cuello, especialmente cuando el paciente se coloca de espaldas a la pared e intenta llevar el occipucio hacia la misma; además, se evidencia dolor y limitación parcial o total de los movimientos del cuello. Durante la progresión de la enfermedad, en los casos severos, toda la columna puede verse afectada con pérdida de la postura normal, debido a la alteración gradual de la lordosis lumbar, formación de cifosis torácica y protuberancia abdominal (72, 73) (Ver Foto 8-8).



Foto 8-8. Inclinación hacia adelante del cuello, no puede llevar el occipucio hacia la pared.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La VSG y PCR son reactantes de fase aguda que determinan la actividad de la enfermedad en el 75% de los pacientes; sin embargo, valores normales de estas pruebas, no excluyen la enfermedad activa (74). En el 15% de los casos se presenta anemia normocrómica leve. Hay elevación de la fosfatasa alcalina sérica, pero no está asociada con la duración o actividad de la enfermedad. Una elevación de la IgA sérica es común en la EA y se correlaciona con los reactantes de la inflamación.

HLA-B27: la prueba de HLA-B27, se recomienda para el diagnóstico de una EA temprana; sin embargo, hay controversia

sobre las ventajas y desventajas para el diagnóstico de la EA o la SpA (75). Indican los autores pedir la prueba en los casos de pacientes con una anamnesis y examen físico que sugieren una EA con exámenes radiológicos normales. En los casos con dolor lumbar y artritis que no se sospecha de EA, la prueba de HLA-B27 es inadecuada, ya que un resultado positivo no significa tener la enfermedad; la recomendación es evitar este examen como prueba de rutina o tamizaje.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía convencional: las radiografías representan una prueba fundamental para el diagnóstico de la EA; sin embargo, se está reconociendo que los cambios radiográficos ocurren tardíamente, con sintomatología previa durante muchos años. Las alteraciones radiográficas que se observan en esta enfermedad se localizan a nivel costovertebral, disco intervertebral, costo-transversa, SI y facetaria (76). Se detectan anomalías como erosiones, esclerosis de hueso subyacente y posteriormente anquilosis; además, cambios difusos como OP.

En los Rx la sacroileítis presenta borrosidad por inflamación de la placa ósea subcondral seguida de erosiones y esclerosis de hueso adyacente, observadas especialmente en el tercio inferior de la articulación SI; posteriormente, ocurre fibrosis gradual, calcificación, puentes interóseos y anquilosis. La clasificación radiográfica de acuerdo a los criterios de Nueva York no es adecuada para el diagnóstico de EA temprana (Ver Tabla 8-4).

Tabla 8-4. Clasificación de Sacroileítis según criterios de Nueva York

Grado 0, normal
Grado 1, sospechoso
Grado 2, sacroileítis mínima
Grado 3, sacroileítis moderada
Grado 4, anquilosis

Fuente: Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal to modify the New York criteria. *Rheum arthritis*. 1984; 27: 361-368.

Los sindesmofitos que aparecen como puentes óseos entre las vértebras son característicos de la EA. Se forman por inflamación de las capas superficiales del anillo fibroso, que luego produce erosión en los ángulos adyacentes de los cuerpos vertebrales, reparando la vértebra en forma de cuadratura. La osificación continua de esta estructura, conduce a formar puentes óseos, ocurriendo al mismo tiempo anquilosis de las articulaciones apofisarias, osificación de ligamentos adyacentes y una fusión ósea generalizada conocida como la columna de bambú (77). (Ver Fotos 8-9 y 8-10).



Foto 8-9. Sindesmofitos (puentes óseos) en columna, imagen anteroposterior.



Foto 8-10. Sindesmofitos en columna, imagen lateral.

Resonancia Nuclear Magnética: la RNM puede detectar sacroileítis en al menos el 50% de los pacientes con SpA no radiográfica (78), y lesiones tempranas de EA a nivel de SI y columna. Existen varias secuencias que se recomiendan como la técnica de saturación de grasa (STIR en inglés), que permite observar edema de médula ósea en la SI, esquinas vertebrales anteriores, posteriores y disco intervertebral de pacientes con SpA (Ver foto 8-11); en tanto que la técnica ponderada T1 (T1W siglas en inglés), detecta metaplasia de grasa y erosiones, que se observa en etapa temprana de la enfermedad y se relaciona con la inflamación. La RNM, al igual que el ultrasonido detectan problemas entésicos como la tendinitis aquiliana (79).

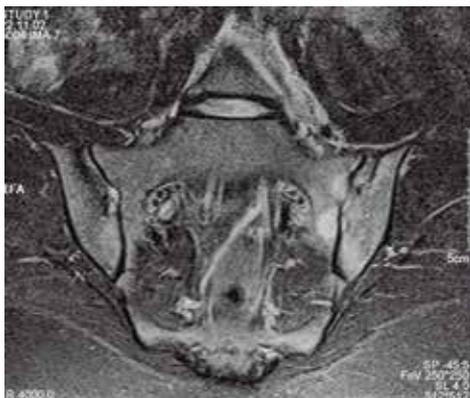


Foto 8-11. RNM: edema óseo subcondral periarticular, sacroileítis aguda con predominio en lado izquierdo

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la EA aparecen en la adolescencia tardía y en edad adulta temprana, rara vez en mayores de 40 años. Dos aspectos son fundamentales: el dolor lumbar inflamatorio con rigidez y la historia familiar de EA. Si el paciente tiene un familiar en primer grado con EA, se incrementa el riesgo de padecer la enfermedad en un 10% (80). El dolor inflamatorio cursa con rigidez matutina de >30 minutos de duración, hay mejoría con el ejercicio, pero no con el reposo, el dolor lumbar y de glúteo alterno intenso despiertan al paciente en la segunda mitad de la noche.

En los Rx, la sacroileítis bilateral es diagnóstico de EA; sin embargo, por la disposición anatómica, la proyección oblicua es difícil de interpretar incluso para expertos (81). Si existen dudas ante una radiografía se recomienda la RNM en las secuencias T1W y STIR de las SI; el uso del gadolinio ayuda a demostrar sinovitis y capsulitis. La evidencia de sacroileítis por RNM ha sido incorporada en los criterios de clasificación de ASAS para el diagnóstico de SpA axial. La detección del HLA-B27 no es fundamental en adultos con enfermedad establecida o como prueba de tamizaje; en jóvenes con dolor de espalda crónico inflamatorio se incrementa la posibilidad de EA, especialmente si la imagen de SI no es concluyente.

Para la evaluación y monitoreo de los pacientes con SpA axial se puede utilizar varios instrumentos como el criterio de mejoramiento ASAS 20/40 que incluyen BASFI rigidez matutina, valoración global y dolor del paciente; e instrumentos como BASDAI que mide los niveles de dolor y actividad de la enfermedad (82). Un nuevo instrumento para medir la actividad de la enfermedad el ASDAS, combina el reporte de la PCR o VSG dentro de un índice, se ha probado que hay una relación longitudinal entre el ASDAS y la formación de sindesmosifitos, mientras que la correlación entre el BASDAI y sindesmosifitos fue débil (83).

TRATAMIENTO

En la EA los propósitos del plan terapéutico son aliviar el dolor, la rigidez y fatiga; enseñar a mantener una buena postura y funcionamiento físico. Se requiere educar al paciente sobre el curso de la enfermedad, sus complicaciones (por ejemplo: uveítis anterior aguda) y pronóstico, que permitan lograr la adherencia. La fisioterapia es fundamental en el tratamiento; en un estudio la terapia física grupal demostró ser superior a la terapia individualizada (84). Actividades deportivas como natación o voleibol son recomendados, debe evitar deportes de contacto cuando existe fusión de vértebras de columna con OP por el riesgo de fractura.

Anti-inflamatorios no esteroides (AINE): son la primera opción del tratamiento de EA axial y periférico, mejoran en un 60% - 70% el dolor y rigidez matutina (nivel de evidencia A). Se recomiendan los de acción prolongada, ingeridos en la noche para controlar la rigidez matutina (85). No se ha observado diferencias entre el uso del AINE coxib-2 selectivos de los no selectivos como naproxeno, indometacina o diclofenaco. Todavía está en discusión si es recomendable mantener tratamiento con AINE si hay mejoría o remisión de la enfermedad. Los efectos adversos son: dolor abdominal, cefalea y náusea, riesgos renales, gastrointestinales y cardiovasculares.

Glucocorticoides: no se ha demostrado su utilidad en los pacientes con EA axial; sin embargo, en ciertos casos podría utilizarse, especialmente ante la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal o en el curso del embarazo. La utilización de los GCs en la SpA periférica articular con afectación de rodilla o tobillo puede ser de utilidad; además, la inyección intrarticular de GCs a nivel de articulaciones SI y entesis, resulta efectiva, un ejemplo la inyección de triamsinolona guiada por la TAC o ecografía (86).

Drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs): se ha sugerido que estos fármacos pueden ser de utilidad en la enfermedad temprana. No se ha demostrado efectividad en la EA axial, en estos casos es mejor los biológicos, se recomienda en los síntomas articulares periféricos. Los fármacos que se incluyen son: SSZ, MTX, leflunomida, AZA e HCQ. Uno de los más utilizados es la SSZ a dosis de 2 a 3 g/día, mostrándose mejoría clínica en la artritis periférica; sin embargo, en un estudio de metaanálisis en Cochrane se observó abandono de pacientes del 30% y en otros estudios del 20% de pacientes (87).

El MTX al comparar con placebo en dosis que fluctúan entre 7.5 y 10 mg/semana, ha generado resultados que son motivo de controversia, algunos estudios han demostrado que no hay efectividad (88, 89); en tanto, que otros muestran beneficio terapéutico en pacientes con artritis periférica (90). Un metaanálisis indica

que no existe evidencia de eficacia y se requieren de ensayos de mayor tamaño y dosis más alta de MTX (91). La leflunomida en un estudio controlado con placebo no demostró beneficio (92).

Terapias Biológicas: los inhibidores de TNF constituyen la mejor opción terapéutica para el tratamiento de la EA. Los anti-TNF podrían ser prescritos acorde a las recomendaciones de la ASAS-EULAR (83). Para medir la actividad de la EA axial se utiliza el índice de actividad de la enfermedad BASDAI (82), hay actividad de la enfermedad cuando el BASDAI es >4 en la escala de 0-10; otro instrumento es el score de actividad de la enfermedad ASDAS, que indica actividad de EA cuando es >2 (83); si el paciente no responde a un AINE durante 4 semanas, se recomienda anti-TNF, no hay evidencia sólida de utilizar DMARs previo al anti-TNF.

Los TNF que han demostrado efectividad en la EA son: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab. El infliximab se administra vía venosa en una dosis de 5 mg/kg cada dos meses, después de una carga a las 0, 2 y 6 semanas. Etanercept se recomienda una inyección subcutánea semanal de 50 mg. Adalimumab una inyección subcutánea (40 mg) cada 15 días y golimumab por inyección subcutánea (50 mg) mensual (Ver tabla 8-5). Certolizumab se administra como una inyección subcutánea mensual de 400 mg. En cuatro estudios aleatorios con

anti-TNF la valoración con ASAS 20 determinó respuesta del 60% y en ASAS 40 entre el 45% al 50% (93, 94).

En uveítis se recomienda gotas con GCs para reducir la inflamación y agentes midriáticos para prevenir las sinequias (cuando el iris se adhiere a la córnea o al cristalino). Los anti-TNF han demostrado eficacia en la recidiva de uveítis hasta un 68% con adalimumab (95). La mejoría de los signos es evidente entre la 2 y 4 semana, especialmente en la movilidad espinal, sinovitis periférica, entesitis, calidad de vida y disminución de la progresión radiológica. Los pacientes con EA recaen a los 6 meses de la interrupción del tratamiento, por lo que se recomienda mantenerlo con el biológico en dosis espaciadas (96).

Anti-IL-23/17: en la etiopatogénesis de la EA participan la IL-23/17, se ha reportado una asociación genética entre EA y el gen IL-23R, lo que sugiere que los fármacos dirigidos a IL-23 y la citoquina IL-17 son muy prometedores. El secukinumab frente a IL-17A ha sido aprobado para su uso en EA por la FDA, se informa tasas de respuesta ASAS20 en la semana 16 hasta del 61.1% (97). La dosis recomendada incluye un régimen de carga semanal por un mes y una dosis de mantenimiento de 150 mg cada cuatro semanas.

Tabla 8-5: Tratamiento de la Espondiloartritis axial

Tratamiento	Blanco	Dosis	Aplicación
Infliximab	TNF-α	5mg/kg	IV: semana 0,2,6 y luego cada 8 semanas
Etanercept	TNF-α	50mg/dosis	SC: 1 vez cada semana
Adalimumab	TNF-α	40mg/dosis	SC: 1 vez cada 2 semanas
Golimumab	TNF-α	50mg/dosis	SC: 1 vez al mes
Secukinumab	IL-17 ^a	150mg/dosis	SC: semanas 0,1,2,3,4; luego cada 4 semanas

Fuente: Autor.

Cirugía: datos de estudios descriptivos señalan que la enfermedad inflamatoria de cadera ocurre entre el 25% - 50% de los pacientes con EA, en aquellos con una evolución de 30 años de enfermedad, del 12% al 25% tienen mínimo el reemplazo de una cadera (98). Los casos que requieren prótesis son aquellos con dolor refractario en cadera con discapacidad grave. En pacientes con hiperCIFOSIS y limitación funcional de la columna que limita la visión horizontal, una alternativa es la osteotomía correctiva.

Osteoporosis: si un paciente presenta más de 10 años EA, se debe investigar la osteoporosis (OP), especialmente si tienen actividad. La densitometría ósea (DEXA) mide la masa ósea; hay que tener precaución al evaluar las mediciones de la columna lumbar, porque los sindesmofitos incrementan de manera artificial la densidad de masa ósea (DMO). Al tener diagnóstico de OP, se recomienda excluir el hipogonadismo, hipertiroidismo y

deficiencia de vitamina D. Falta definir el fármaco para prevenir las fracturas de la columna vertebral, bifosfonatos o el denosumab (99, 100); el tratamiento con inhibidores de TNF luego de 6 meses aumenta la DMO de columna vertebral y cadera.

Fisioterapia: la fisioterapia en forma de ejercicios ha demostrado tener efectividad para el tratamiento de EA. El objetivo es mantener la movilidad espinal, evitar la discapacidad y lograr el mejoramiento del dolor y rigidez. Se recomienda en algunas revisiones de Cochrane combinar ejercicios en casa con terapia grupal supervisada; además, acostarse en lecho duro varias veces al día entre 15 a 30 minutos para revertir la cifosis, que se puede exacerbar por las contracturas de flexión de las articulaciones de la cadera, dolor y fatiga. Es aconsejable para el paciente que duerma en posición supina sobre un colchón firme

y una sola almohada para apoyar el cuello. Actividades diarias como caminar, deportes como voleibol y natación son adecuados (101).

ARTRITIS PSORIÁSICA

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) se define como una artropatía inflamatoria crónica asociada con psoriasis y factor reumatoide negativo (102). La psoriasis generalmente precede a la artritis, aunque puede darse un inicio simultáneo del 20% o preceder a la artritis en un 15%. La psoriasis es una enfermedad de la piel muy común en sujetos caucásicos (1% -3%); poco frecuente en la población afro-caribeña y aborigen de América. La APs fue reconocida en 1960 de otras artropatías inflamatorias especialmente la AR, con varios fenotipos como el compromiso en las IFD, oligoartritis asimétrica, sacroilíacas y entesis del esqueleto axial o poliartritis periférica parecida a la AR, hay afectación radiológica específica y agregación familiar (103)

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia exactas de la APs son desconocidas; sin embargo, un estudio en Finlandia reportó una tasa de incidencia de 23 por 100.000 hab. (104). La frecuencia de la enfermedad es similar entre hombres y mujeres. La prevalencia de APs en un importante estudio en la población de Estados Unidos varió de 0.056% a 0.28% (105); calculándose al 0.25% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.18% a 0.31%). La artritis generalmente inicia entre los 30 y 50 años de edad, pero puede empezar en niños. Es una enfermedad heterogénea que compromete el esqueleto axial y periférico, hay influencia genética e importante contribución ambiental.

ETIOPATOGÉNESIS

Hay que señalar que solo un grupo de pacientes con psoriasis desarrollan APs. Existen diferencias inmunológicas y clínicas entre los pacientes con APs y AR, aunque comparten ciertos mecanismos patogénicos. Se han descrito varios factores etiopatogénicos que estarían involucrados en el desarrollo de la APs. Los eventos patológicos ocurren en la piel, membrana sinovial, sitios de entesis, cartílago y hueso (106).

Factores genéticos: la predisposición familiar de psoriasis y APs está bien documentada; estudios en gemelos con psoriasis han demostrado una alta concordancia en gemelos monogigotos (107). Se ha demostrado predisposición genética en pacientes con psoriasis y APs, especialmente en presencia del gen HLA-C*06 del CMH en el 60% de las cohortes de psoriasis. Se describe relación con el HLA-B27 05:02 asociado con espon-

dilitis psoriásica, sacroileítis simétrica, entesitis y dactilitis y el HLA-B38 y HLA-B39 con artritis periférica (108).

Factores ambientales: las infecciones por el estreptococo B hemolítico del grupo A han sido involucradas en el desarrollo de la APs, a partir de la relación con un superantígeno estreptocócico. Se ha reconocido una fuerte asociación entre la psoriasis guttata y las infecciones estreptocócicas anteriores en la niñez (109). El fenómeno de Koebner es el desarrollo de psoriasis a lo largo de la zona donde ocurrió un trauma de piel, en un estudio se ha reportado que los pacientes presentaron trauma antes del inicio de la artritis (110).

Mecanismos inmunes: inmunidad innata: los macrófagos y células dendríticas se han identificado en la piel y en la membrana sinovial de la articulación de pacientes con APs y psoriasis, presentan el antígeno a los linfocitos T, eliminan células necróticas/apoptóticas y liberan citoquinas y quimiocinas, también las células dendríticas plasmocíticas producen interferón tipo 1 (INF-1), se pueden observar en la piel de pacientes con psoriasis. Los queratinocitos producen citoquinas proinflamatorias TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (111).

Linfocitos T: los linfocitos T-CD4+ se encuentran en mayor proporción que los CD8+, especialmente en la sinovial en una relación de 2:1. En la entesis es más frecuente encontrar a los linfocitos T-CD8. La activación de los linfocitos T juega un rol importante en la producción de INF- γ , hay incremento de las células Th17 en pacientes con APs e incremento de la IL-17 en la piel y líquido sinovial de pacientes con APs (112,113).

Células B: estas células forman centros germinativos tanto en la piel como a nivel sinovial. No existe información de la presencia de autoantígenos en la APs, en un grupo de pacientes se han identificado anticuerpos cíclicos citrulinados (CCP), los cuales contribuirían a la presencia de enfermedad erosiva. (114).

Citoquinas: en la APs se producen niveles altos de citocinas T helper (Th1), IL-2 y la proteína INF- γ (115). Se ha demostrado en la membrana sinovial y en placas de psoriasis la citoquina IL-1 β y TNF- α ; la IL-10 se expresa únicamente en la sinovial sin afectar la piel. Los niveles de TNF- α están elevados en la piel psoriásica, la sinovial y el líquido articular de pacientes con APs; existe evidencia que apoya el concepto de que el TNF es una citoquina importante en la articulación psoriásica; además, la considerable eficacia clínica de la terapia biológica anti-TNF- α infliximab apoya esta evidencia, disminuyendo la vascularización, el grosor del revestimiento sinovial e infiltración de células mononucleares después del tratamiento (116).

Se ha explorado el papel de las células Th17 estableciéndose un mecanismo inmunomodulador en la psoriasis y APs. Existe aumento en las células Th17 circulantes en sangre periférica, la sinovial de la artritis psoriásica, y piel (117). La frecuencia de estas células T IL-17+ CD4 del líquido sinovial se correlaciona con las medidas serológicas, clínicas y de imagen de actividad erosiva (118).

Osteoclastos: la acción de los osteoclastos se evidencia por las lesiones erosivas importantes en la APS. Se ha demostrado en estos pacientes un marcado aumento de los precursores de los osteoclastos tanto a nivel de la membrana sinovial como de la sangre periférica, esto determina la presencia de lesiones erosivas extensas; además, existe una elevación de la activación del RANKL (receptor activador del ligando NF- κ B) (119).

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La APs es una enfermedad de presentación diversa que incluye artritis periférica, psoriasis en piel y uñas, entesitis, dactilitis y enfermedad axial. Esto genera problemas como el dolor, pérdida de la función y deterioro de la calidad de vida.

Piel

La psoriasis en placas es la alteración de la piel más común en pacientes con APs (Ver Fotos 8-12 y 8-13). La artritis generalmente se desarrolla en un contexto de diagnóstico establecido de psoriasis, algunos pacientes pueden desconocer que tienen psoriasis, o pueden desarrollar psoriasis después del inicio de la artritis en aproximadamente el 15% de los casos, se caracteriza por presentar eritema, induración, descamación, prurito, se puede identificar a través del signo de Auspitz. Existen instrumentos para evaluar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos, como Detección y Evaluación de Artritis Psoriásica (PASE siglas en inglés), se localiza en diferentes áreas del cuerpo como cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores (120).



Foto 8-12. Lesión psoriasis en codo.



Foto 8-13. Lesión psoriasis en rodilla.

Artritis

Los pacientes con APs presentan síntomas y signos de inflamación articular con dolor, tumefacción, rigidez de la articulación afectada y entesis (sitio de inserción del tendón en el hueso o columna). Los pacientes con manifestaciones articulares clásicas de APs pero que no refieren manifestaciones de psoriasis como erupción cutánea, se debe buscar en la piel, cuero cabelludo y uñas las lesiones que son comunes en estas áreas. Sobre la APs, autores como Wright y Moll han descrito cinco patrones clínicos de la enfermedad (121)

1. Oligoartritis asimétrica, afecta menos de 4 articulaciones, se observa en 70% de pacientes.
2. Poliartrosis simétrica, frecuencia del 15%.
3. Afectación que compromete principalmente las articulaciones interfalángicas distales (IFD). (Ver foto 8-14)
4. Espondilitis en forma aislada 5%, asociada a otros cuadros clínicos 40%.
5. Artritis mutilante, forma severa destructiva 5% (Ver foto 8-15).



Foto 8-14. Compromiso de las IFD en la APs.



Foto 8-15. APs mutilante. Fuente: Melton JL, Swanson JR. Dermatology Atlas. Loyola University Chicago, 1994. <https://www.meddean.luc.edu/lumen/meded/medicine/dermatology/melton/atlas.htm>

En la clasificación de la APs (CASPAR siglas en inglés), en los subtipos de patrones, se menciona la espondiloartritis, que es poco frecuente, aunque se puede encontrar afectación de la columna en el 40% al 70% de pacientes con APs. Los factores de riesgo que comprometen la columna vertebral incluyen el antígeno leucocitario humano HLA-B27 y la artritis periférica grave (122), en tanto, la artritis mutilante, que constituye una forma de artritis destructiva es rara y está asociada con articulaciones inestables, pudiendo desarrollarse en pacientes con enfermedad no controlada.

La oligoartritis asimétrica es el patrón articular más común al inicio de la enfermedad, puede variar durante el curso de la misma, afecta las MCF, IFP e IFD (123). La APs axial incluye la sacroileítis asimétrica, compromiso unilateral de columna que presenta lesiones parchadas parecidas a la EA con sindesmofitos asimétricos y no marginales, se evidencia mayor compromiso cervical y menor afectación toracolumbar (124), puede existir osificación paravertebral y una amplia variedad de síntomas. (Ver foto 8-16).



Foto 8-16. Diferentes formas clínicas de la APs. Fuente: Usón-Jaeger J. El ABC de la artritis. TopDoctors España, 2020. <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/el-abc-de-la-artritis#>

La dactilitis se produce por inflamación de los dedos de las manos y pies, son los clásicos dedos en salchicha, se observa en el 30% con tenosinovitis flexora, derrame articular y edema

subcutáneo. (Ver Fotos 8-17 y 8-18). La entesitis, característico de las espondiloartropatías, son procesos inflamatorios en la inserción de tendones y ligamentos a nivel óseo; puede ocurrir con el tendón de Aquiles, anillo fibroso del disco intervertebral, fascia plantar, epicóndilos, trocánter mayor, tendón de la pata de ganso, unión costosternal, tuberosidad isquiática y cresta ilíaca. Para algunos autores la entesitis en paciente con psoriasis es suficiente para diagnóstico de APs (125).



Foto 8-17. Dactilitis en dedos de pie. Foto 8-18. Dactilitis en dedos de mano.

Manifestaciones extraarticulares

La psoriasis vulgar es común en la APs, afecta especialmente codos, rodillas, cuero cabelludo, región retroauricular, periumbilical y pliegues interglúteos, otra forma es la psoriasis guttata "o en gota" y la pustular que se relaciona con artritis severa; a nivel gastrointestinal colitis inespecífica; afectación ocular con iritis o uveítis posterior; cardiovascular con bloqueo de rama y riesgo cardiovascular elevado; síndrome metabólico con hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, hiperuricemia y obesidad; aparato urogenital con uretritis, prostatitis, balanitis y cervicitis (126).

Compromiso ungueal, ocurre en 70% a 90% de pacientes con APs, la afectación de uñas incluye varias formas de presentación como "pitting ungueal", decoloración amarillenta o en manchas de aceite, onicólisis, hiperqueratosis distrófica, hemorragia en astillas e incluso, destrucción total de la uña con artropatía de las articulaciones IFD (126).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico por la presencia de manifestaciones periféricas, axiales y psoriasis; es difícil cuando la artritis precede a la afección cutánea. Una prueba de diagnóstico específica para la APs no existe actualmente. La PCR y VSG suelen estar elevados, niveles bajos de ANA, ácido úrico elevado asociado a lesiones de psoriasis. En el 50% a 70% de los pacientes con compromiso axial y 20% con afectación articular periférica presentan HLA-B27. Se recomienda un examen prolijo de la piel, lechos ungueales, articulaciones tumefactas y sitios de dolor en zonas con entesis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si predomina compromiso exclusivo de las IFD debe pensarse en la OA de manos (nódulos de Heberden) con inflamación y la gota con compromiso IFD acompañado de tofos. Las formas poliarticulares de la APs se distinguen de la AR, cuando se acompaña de dactilitis, inflamación en los sitios entésicos; además el dolor de espalda de tipo inflamatorio o la sacroileítis a los

rayos X y RNM de tipo asimétrico, con sindesmofitos asimétricos y compromiso de columna que se diferencia de una EA. En la artritis reactiva la dactilitis puede ser parte del cuadro clínico, en tanto que la erupción pustular palmoplantar (queratoderma blennorrhagicum) es histológica y clínicamente no diferenciable de la psoriasis pustulosa. (Ver tabla 8-6)

Tabla 8-6: Características clínicas que distinguen la Artritis Psoriásica de la Artritis Reumatoide.

	Artritis psoriásica	Artritis reumatoide
Psoriasis	+	-
Simétrico	+	++
Asimétrico	++	+
Entesopatía	+	-
Dactilitis	+	-
Distrofia ungueal	+	-
Asociación del virus de la inmunodeficiencia humana	+	-

Fuente: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. editors: Kelly's textbook of rheumatology, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, p. 1291.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Se han planteado varios criterios de clasificación para la APs, el grupo CASPAR planteó nuevos criterios de clasificación en un análisis de 588 pacientes con APs y 536 controles, tiene una especificidad del 0.987 y una sensibilidad de 0.914 (Ver tabla 8-7) (127).

Tabla 8-7: Criterios de clasificación CASPAR para artritis psoriásica

Enfermedad inflamatoria articular (articulación, columna vertebral o enteseal) con >3 puntos de los siguientes:
<p>1. Evidencia de psoriasis (uno de a, b o c)</p> <p>a) Psoriasis actual: enfermedad psoriásica de la piel o del cuerpo cabelludo presente en la actualidad según lo juzgan un reumatólogo o dermatólogo.</p> <p>b) Antecedentes personales de psoriasis: antecedentes de psoriasis que se puede obtener del paciente, médico de familia, dermatólogo, reumatólogo u otro proveedor de atención médica calificado.</p> <p>c) Antecedentes familiares de psoriasis: antecedentes de psoriasis en un familiar de primero o segundo grado según informe el paciente.</p>
<p>2. Distrofia psoriásica ungueal: distrofia psoriásica ungueal típica, que incluye onicólisis, picaduras e hiperqueratosis observada en el examen físico actual.</p>
<p>3. Prueba negativa para factor reumatoide: por cualquier método excepto látex, pero preferiblemente por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas o nefelometría, de acuerdo con el rango de referencia del laboratorio local.</p>
<p>4. Dactilitis (una de a o b).</p> <p>a) Inflamación actual de un dedo completo.</p> <p>b) Historia: historia de dactilitis registrada por un reumatólogo.</p>
<p>5. Evidencia radiológica de formación de hueso nuevo yuxtaarticular: osificación mal definida cerca de los márgenes articulares (pero excluyendo la formación de osteofitos) en radiografías simples de mano o pie.</p>
<p>Especificidad 0.987, sensibilidad 0.914 para los criterios CASPAR. CASPAR, Clasificación de la artritis psoriásica.</p>

Fuente: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al. editors: Kelly's textbook of rheumatology, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, p. 1294.

LABORATORIO

No existen exámenes específicos para el diagnóstico de APs, anteriormente se creía que los anticuerpos de proteína citrulinada (CPA en inglés) eran característicos de la AR; sin embargo, en la actualidad, se consideran que están presentes en el 5% de pacientes con APs. Los reactantes inflamatorios como PCR, VSG y amiloide sérico A, podrían elevarse en la enfermedad; aunque, en menor frecuencia y grado de pacientes con AR, especialmente en la forma poliarticular que indica mal pronóstico.

IMAGENOLOGÍA

Rayos X

Las anomalías radiológicas en la APs están presentes en el 67%, se observan erosiones óseas a los 2 años de inicio de la enfermedad, la disminución del espacio articular es asimétrica a nivel de los dedos de las manos y de los pies; las erosiones y reabsorción ósea afectan los dedos, en ciertos casos se observa deformidad de "lápiz en taza"; en los sitios de entesis pueden presentarse espolones o desarrollarse periostitis y sindesmitis asimétricos (Ver foto 8-19).

Resonancia Magnética (RNM)

Puede ser de utilidad para valorar la columna y articulaciones SI, especialmente en pacientes con HLA-B27 que presenten una APs axial activa (128). Hay estudios que señalan que puede ser de ayuda para detección de vascularidad y sinovitis, se ha propuesto un score para medir el daño y la inflamación articular en pacientes con APs (PsAMRIS) (129).



Foto 8-19. Alteraciones en las IFD especialmente en la IFD del dedo tercero de la mano derecha, con pérdida de espacio articular.

Comorbilidades en la APs: el riesgo de hipertensión, cardiopatía isquémica e infarto está incrementado en estos pacientes; además diabetes, dislipidemias en varios estudios de cohortes; aumentando la morbilidad cardiovascular y mortalidad en la APs. En una investigación se encontró que el 44% presentaban síndrome metabólico y 16% eran resistentes a la insulina, también se asoció significativamente el síndrome metabólico y la APs grave.

TRATAMIENTO

Es importante el manejo no farmacológico con la educación del paciente y de sus familiares, apoyo psicológico, la terapia física, ocupacional y cirugía si la situación lo amerita. Los fármacos a utilizarse dependerán del fenotipo clínico, ya que no todos son efectivos para las diversas formas de presentación de APs. El MTX y SSZ tienen mejor respuesta que los AINE solos, especialmente con respecto a las articulaciones inflamadas y dolorosas (130, 131). La leflunomida es una opción con beneficios en la artritis periférica; además, para dactilitis y afectación en piel (132). Los GCs vía intraarticular especialmente en los casos de oligoartritis, monoartritis o la aplicación local en la entesitis y dactilitis; los GCs de uso sistémico en los casos de recaídas por psoriasis cutánea.

Los anti-TNF- α han demostrado utilidad para la APs en sus diferentes presentaciones clínicas que no responden a los cDMARD. El infliximab es de los primeros aprobados tanto en la enfermedad establecida (estudio IMPACT II) o temprana (133), combinado con MTX se observó mejor respuesta de la afección articular como cutánea, el adalimumab (ADA) es una opción con mejoría de la calidad de vida (estudio ADEPT) (134), el etanercept es también una terapia efectiva y segura (135). Golimumab cada mes, fue aprobado para la APs activa (estudio GOREVEAL) (136). Fármacos bloqueadores de la IL-17, citoquina proinflamatoria producida por células Th17, representan una alternativa para APs y EA, hay estudios con el secukinumab e ixekizumab con importante respuesta clínica frente al placebo (137, 138).

ARTRITIS REACTIVA

INTRODUCCIÓN

Representa una inflamación articular estéril provocada por una infección distante, que se produce en un paciente con susceptibilidad genética, el factor genético más reconocido es el HLA-B27 (139). La Artritis Reactiva (ARe) es parte del grupo de enfermedades denominadas Espondiloartritis como EA, APs, artritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino y las espondiloartritis indiferenciadas (140). El sitio de la infección está localizado a nivel genitourinario y gastrointestinal (141). Las articulaciones más comprometidas son rodillas, tobillos, tarso y MTF de forma asimétrica, hay manifestaciones extraarticulares a nivel de mucosas, cutánea, oftálmicas, cardiológicas, urogenitales y neurológicas (142).

El primer reporte de ARe ocurrió en el siglo IV a.C con Hipócrates. Es difícil establecer si la primera descripción de ARe fue de origen venéreo, aunque más frecuentemente está asociado con infecciones entéricas. Brodie en 1818 describió la triada uretritis, artritis y conjuntivitis. Tomás Sydenham asoció la diarrea con la artritis en el siglo XVII. Es en Alemania y Francia, en 1916, se reportaron pacientes con diarrea que luego de 4 semanas hicieron artritis, conjuntivitis y uretritis. El término ARe se empezó a utilizar desde el año 1969, un comité de expertos de Berlín en 1999 recomendó que se limite a los pacientes con características clínicas de las espondiloartropatías (143).

PATOGENIA

Los microorganismos localizados en un foco infeccioso distante pueden generar inflamación articular por 2 mecanismos (142): primero de manera directa por la presencia del germen la artritis séptica o infecciosa, es viable se puede cultivar el germen; y el segundo de carácter reactivo por la presencia de antígenos y restos de ADN, ARN microbianos en la membrana sinovial, no se logra cultivar gérmenes con las técnicas disponibles. Los gérmenes involucrados en la ARe poseen lipopolisacáridos que los hacen virulentos, penetran en las células, son resistentes a la digestión e inmunogénico por mucho tiempo; se reproducen en células mononucleares.

Hay mayor susceptibilidad para desarrollar ARe en personas con HLA-B27, cuya estructura tridimensional presenta péptidos nonaméricos en la hendidura fijadora de antígenos que son el resultado del procesamiento de agentes infecciosos en el citoplasma de las células (144). El HLA-B27 se involucraría en la ARe por varios mecanismos; sin embargo, el más aceptado es por la semejanza de algunos aminoácidos de proteínas bacterianas y sectores de HLA-B27, como el *Chlamydia trachomatis* o *Shigella flexneri* que poseen plásmido de 2-Md (megadalton) similar a los residuos 71-75 del HLA-B27 (145), generando respuesta cruzada que se conoce como mimetismo molecular.

Existe una respuesta humoral en la ARe con producción de IgA2, la misma que podría ocurrir por acción de la *Y. enterocolitica* del intestino; con respuesta continua de antígenos microbianos sobre las mucosas intestinales, que genera producción de IgG e IgM y complejos inmunes (146). En pacientes con ARe reactiva adquirida tras contacto sexual, ante la presencia de IgA2 secretora en suero, indica que se mantienen in situ los antígenos en la mucosa. Las IgA también se encuentran elevados en infecciones por *C. Trachomatis*, con mayor cantidad de antígenos de chlamy-

dia en el suero de los pacientes (147). La respuesta inmune celular ocurre tanto de los linfocitos CD4+ como de los CD8+, que se activan por antígenos bacterianos (148).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta más frecuente en pacientes jóvenes en ambos sexos, inicialmente cursa con fiebre, anorexia y moderada pérdida de peso. Clínicamente existen cuatro síndromes: artritis periférica, síndrome entesopático, síndrome extra-músculo esquelético y síndrome axial y pélvico (149) (Ver Tabla 8-8).

El compromiso articular es una oligoartritis asimétrica en miembros inferiores (Ver foto 8-20). La artritis ocurre dentro de las cuatro semanas luego del proceso infeccioso desarrollado (diarrea o uretritis/cervicitis) (150). En el 50% de casos hay entesitis, especialmente en el talón y fascia plantar del calcáneo. Puede existir tumefacción de los tendones flexores acompañado o no de sinovitis de los dedos de las manos "dedos en salchicha" o dactilitis; además, dolor lumbar inflamatorio por sacroileítis (149).



Foto 8-20. Rodilla derecha con tumefacción y limitación funcional (artritis reactiva).

Existen varias manifestaciones extraarticulares en la ARe como la uretritis que puede ser el rasgo principal con poliaquiuria y disuria, en las mujeres se acompaña de cervicitis asintomática, vulvovaginitis, salpingitis y cistitis (150). La conjuntivitis se presenta en un 30% de pacientes con ARe especialmente en pacientes con shigella, salmonella y campylobacter. La uveítis anterior aguda en el 5% de los pacientes, de presentación súbita con dolor, fotofobia y ojo rojo. La triada de artritis, conjuntivitis y uretritis es llamada clásica de la ARe. La diarrea puede estar al inicio de la enfermedad, es transitoria, en algunos casos sanguinolenta (141).

Las manifestaciones cutáneas pueden ser úlceras pequeñas que se ubican en el paladar y carrillos; la dactilitis y balanitis circinada progresan a úlceras de borde definido; la queratodermia blenorragica o pustulosis palmoplantaris se puede extender a los dedos de las manos, pene, escroto y cuero cabelludo.

En ciertos casos se reportan también eritema nodoso, pericarditis y proteinuria, microhematuria y piuria aséptica asintomática en el 50% de pacientes con ARé. Se han reportado complicaciones raras como la vasculitis necrotizante sistémica severa, púrpura, livedo reticularis y amiloidosis (151).

Tabla 8-8. Manifestaciones clínicas de la artritis reactiva y su frecuencia

Manifestaciones clínicas	Síntomas o frecuencia
Síndrome de artritis periférica	<ul style="list-style-type: none"> - Oligoartritis asimétrica aguda no destructiva en miembros inferiores. - Artritis crónica - recurrente (15%-30%). - Dedos en salchicha (16%).
Síndrome entesopático	<ul style="list-style-type: none"> - Talalgia, tendinitis aquiliana, dolor en el tubérculo tibial (30%).
Síndrome axial y pélvico	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor lumbar inflamatorio sacroileítis (14%-49%), espondilitis (12%-26%), inflamación de ligamento o inserciones tendinosas en la tuberosidad isquiática (15%-30%).
Síndrome extra musculoesquelético	<ul style="list-style-type: none"> - Ojo conjuntivitis (35%), iritis (5%), queratitis, úlcera corneal, epiescleritis, neuritis retrobulbar e hifema. - Genitourinarios: uretritis prostatitis (80%), cistitis hemorrágica, cervicitis. - Gastrointestinales: diarrea, lesiones intestinales endoscópicas (25%-70%). - Piel: queratodermia blenorragica (5%-30%), balanitis circinada (20%-40%), úlceras orales (5%-10%), uñas hiperqueratósicas (6%-12%), eritema nodoso. - Sistema cardiovascular: enfermedad aórtica, anomalías en la conducción en el ECG (5%-14%). - Sistema nervioso central parálisis de nervio periférico/craneal, síndrome de Parsonage-Turner, déficit motor. - Renal: proteinuria, microhematuria, piuria aséptica, glomerulonefritis, nefropatía por IgA.

Fuente: Alba F, Muñoz R, Espinoza L, Khamashta M, Matucci M, Raimon S. Enfermedades Inflammatorias Reumatológicas. Primera Edición. PANLAR-FUNDER. Producciones Científicas Ltda. 2016. (152).

LABORATORIO

Los pacientes presentan aumento de la VSG y PCR durante la fase aguda de la enfermedad, leucocitosis con neutrofilia; el FR y ANA son negativos (149). Si existe sospecha de proceso infeccioso, se debe aislar el germen en las muestras de heces, orina o hisopado urogenital. Es recomendable técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para detectar C. Trachomatis en orina. La artrocentesis para obtener líquido sinovial y definir si es purulento con presencia de 10.000 a 50.000 leucocitos/mm³; además, visualizar las células de Reiter o Pekín. La prueba del HLA-B27 es una opción cuando no existen manifestaciones extraarticulares, el resultado positivo contribuye al diagnóstico de espondiloartritis, aunque su negatividad no descarta la misma.

IMÁGENES

Los rayos X no son de utilidad en la fase aguda, en la crónica se pueden observar erosiones de bordes bien definidos y pinzamiento articular, especialmente a nivel de las articulaciones de manos y pies. Se han identificado periostitis en falanges, metatarsianos y MCF (153). Hay evidencias de espolones periósticos a expensas del calcáneo y trocánter; sacroileítis asimétrica y menos frecuente cuadratura vertebral y subluxación atlanto-axoidea. El ultrasonido es una opción para reconocer las entesis periféricas. Las lesiones activas de sacroileítis se identifican en la secuencia STIR con RNM.

DIAGNÓSTICO

El ACR propuso en 1999 directrices generales para el diagnóstico de ARe, este término debería ser utilizado siempre y cuando el cuadro clínico y los microorganismos implicados estén asociados con HLA-B27 y con espondiloartritis (149). El diagnóstico definitivo de ARe se establece con dos criterios mayores y un menor, en tanto que el diagnóstico probable con dos criterios mayores o con un criterio mayor y uno o más criterios menores (Ver Tabla 8-9).

Tabla 8-9. Criterios preliminares de clasificación de la artritis reactiva

Criterios mayores	<p>1) Artritis con dos de tres de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asimétrica - Mono u oligoartritis. - Compromiso de miembros inferiores. <p>2) Infección sintomática precedente con una o dos de las siguientes características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enteritis (definida como la diarrea durante al menos 1 día y 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis) - La uretritis (disuria o descarga durante al menos 1 día, 3 días o 6 semanas antes de la aparición de la enfermedad).
Criterios menores	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <p>1) Evidencia de la infección desencadenante:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacción de ligasa positiva en orina u uretral/hisopado cervical para Chlamydia trachomatis. - Coprocultivo positivo para patógenos entéricos asociados con la artritis reactiva. <p>2) Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistoquímica positiva o PCR para Chlamydia).</p>

Fuente: Alba F, Muñoz R, Espinoza L, Khamashta M, Matucci M, Raimon S. Enfermedades Inflammatorias Reumatológicas. Primera Edición. PANLAR-FUNDER. Producciones Científicas Ltda. 2016. (152).

TRATAMIENTO

Se recomienda tratar las infecciones desencadenantes y las alteraciones articulares/extraarticulares. Los antibióticos como la tetraciclina, azitromicina o la combinación de estos en enfermedades como la enteritis. Los AINE es la indicación para la artritis y la espondiloartritis en la primera etapa, no es adecuado en los casos de síntomas extraarticulares de la ARe (154), algunos estudios resaltan que no reduce la progresión radiográfica de las espondiloartritis. Una alternativa son las inyecciones de GCs en los casos de monoartritis y oligoartritis, es útil también en manifestaciones extraarticulares como la balanitis circinada y la queratoderma blenorragica.

Los antibióticos en el tratamiento de la ARe es motivo de controversia, algunos estudios refieren un beneficio potencial, otros indican que no es eficaz. Se ha evaluado la administración a largo plazo de doxiciclina, ciprofloxacina y azitromicina sin mostrar una buena respuesta (155, 156), aunque no se separaron los casos de ARe posvenérea de los posentéricos. En un estudio doble ciego de 6 meses en pacientes con ARe inducida por Chlamydia positivos para C. Trachomatis o C. Pneumoniae detectados por PCR y tratados con doxicilina y rifampicina vs. placebo, los resultados demostraron mejoría del 63% para pacientes con antibióticos y 20% con placebo, confirmándose que la ARe inducida por chlamydia responde mejor a los antibióticos (157).

De los DMARD, la SSZ es una opción terapéutica en los tres primeros meses de la enfermedad en pacientes con variedad posentérica, este fármaco estaría recomendado considerando que el 67% de pacientes con ARe tienen biopsia intestinal con evidencia histológica de enfermedad inflamatoria intestinal (154). Los fármacos como AZA, MTX y ciclosporina pueden ser una alternativa, aunque no hay investigaciones prospectivas. Con respecto a los anti-TNF- α , no existen estudios aleatorios que respalden su uso en ARe.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- Las SpA incluyen algunas artropatías inflamatorias crónicas que afectan el esqueleto axial y articulaciones periféricas como la EA, APs, ARe, artritis relacionada con la enteropatía y otras.

- En la SpA hay un mayor aporte genético como el alelo HLA-B27 y factores ambientales, en la EA el 90% de pacientes tienen positivo el alelo; sin embargo, las espondiloartropatías pueden ocurrir en pacientes que no tienen el HLA-B27.

- Las infecciones, especialmente anomalías de la microbiótica intestinal, estarían involucradas en la patogenia de las SpA, se sugiere un rol importante en los pacientes que padecen ARe, APs y EA.

- En las SpA el TNF e IL-17 son los mediadores de la inflamación y principales dianas terapéuticas, topográficamente afectan las articulaciones sacroilíacas, entesis, cuerpos vertebrales cerca a los discos, articulaciones periféricas, tracto intestinal y ojos.

- Los pacientes con EA inician la enfermedad entre los 15 y 45 años de edad, con artritis inflamatoria, entesis, uveítis anterior aguda, colitis, rigidez matutina en región lumbar o fatiga, el diagnóstico puede tardar varios años debido a que la sacroileítis aparece tardíamente.

- La EA/SpA incluye tanto a la EA radiográfica (que cumple los criterios modificados de Nueva York) como a la EA no radiográfica/enfermedad axial. La RNM podría mostrar lesiones inflamatorias antes que aparezcan en Rx. En laboratorio PCR y VSG elevadas.

- El tratamiento inicial de la EA se realiza con AINE a dosis plenas, fisioterapia y la información al paciente. Si falla se debe optar por biológicos como los anti-TNF que controlan bien los signos y síntomas; biológicos anti-IL-17A son una alternativa.

- La APs evoluciona con psoriasis, artropatía inflamatoria crónica variable tipo oligoartritis asimétrica, afección de sacroilíacas, IFD, entesis, poliartritis periférica similar a la AR; además, dactilitis, dolor lumbar de tipo inflamatorio y FR negativo.

- En la APs, el tratamiento con DMARD, MTX y leflunomida son beneficiosos en artritis periférica, si hay falla terapéutica la opción es anti-TNF, son importantes alternativas el ustekinumab antagonista de IL-12 y 23; y, secukinumab que bloquea IL-17A.

- La ARe se caracteriza por inflamación articular autolimitada, dos semanas previas se presenta infección gastrointestinal o genitourinario. En pacientes con susceptibilidad genética (posiblemente HLA-B27), compromete rodillas, tobillos, tarso, MTF; además, dactilitis y dolor lumbar.

- Al tratar la ARe es importante abordar las infecciones previas y el compromiso articular. Los antibióticos son útiles en ARe inducida por chlamydia; en la afección articular AINE y GCs intraarticulares; la SSZ en afección poséptica y en casos refractarios MTX o AZA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH, et al. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 905-910.
2. Brewerton DA, Hart FD, Nicholis A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet*. 1973; 1: 904-907.
3. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Jongh B. El riesgo de desarrollar la espondilitis anquilosante en individuos positivos a HLA-B27: Una comparación de familiares de pacientes con espondilitis con la población general. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 241-249.
4. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA clase I asociaciones de espondilitis anquilosante en la población blanca en el Reino Unido. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 296-270.
5. Rudwaleit M, Van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondylarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 535-543.
6. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germ-free state prevents the development of inflammatory bowel and joint disease in transgenic HLA-B27 rats. *J Exp Med*. 1994; 180: 2359-2364.
7. Brown MA, Kenna T, Wordworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis - insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(2): 81-91.
8. International Genetics Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013; 45: 730-738.
9. Vineis P, Pearce NE. Genome-wide association studies can be misunderstood: genes versus heritability. *Carcinogenesis*. 2011; 32: 1295 - 1298.
10. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 637-644.
11. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev*. 2014; 260: 35-49
12. Sorrentino R, Bockmann RA, Fiorillo MT. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity. *Mol Immunol*. 2014; 57: 22-27.
13. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014; 57: 44-51.
14. Goodall JC, Wu Ch, Zhang Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced transcription factor, CHOP, is crucial for dendritic cell IL-23 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(41): 17698-17703.
15. Bird LA, Peh CA, Kollberger S, et al. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol*. 2003; 33: 748-759.
16. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011; 186: 2672-2680.
17. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR. Association scan of 14,500 nsSNPs in four common diseases identifies variants involved in autoimmunity. *Nat Genet*. 2007; 39: 1329-1337.
18. Reeves E, Colebatch-Bourn A, Elliot T, et al. Functionally distinct ERAP1 allotype combinations distinguish individuals with ankylosing spondylitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 17594-17599.
19. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22: 292-301.
20. Jacques P, Van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38: 569-582.
21. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, et al. Histopathology evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: Systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(9): 2011-2014.
22. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, et al. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3586-3595.
23. Bijlsma J, Hachulla E. (edit). *Textbook on Rheumatic Diseases*. Third Edition. EULAR, 2018, p. 339.
24. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1000-1008.
25. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance and subsequent development of sacroiliitis on plan radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999. 26; 1953-1958.
26. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI (MRI) for classification of axial spondylarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1520-1527.
27. Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New

- York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 361-368.
28. M Rudwaleit, D van der Heijde, R Landewé, et al. The development of the classification criteria of the Evaluation of the International Spondylarthritis Society for axial spondylarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 68: 777-783 2009.
29. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (1): 58-67.
30. Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (12): 4048-4049.
31. Guevara S, Feicán A, Sanín L, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in Cuenca, Ecuador: a WHO-ILAR COPCORD study. *Rheumatology International* 2016; 36 (9): 1195-1204.
32. JT Gran, G Husby: ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey and those admitted to a rheumatology department. *J Rheumatol.* 1984;11: 788-793.
33. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1984; 27 (3): 241-9.
34. Carbone L, Cooper C, Micher C, et al. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992; 35 (12): 1476-82.
35. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21 (4): 318-23.
36. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (1): 1i44-50.
37. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modeling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 883-6.
38. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15 (10): 362.
39. Brown MA, Laval SH, Brophy S, et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(11): 883-886.
40. Bettencourt B, Foroni I, Couto A. Genetics in Ankylosing Spondylitis – Beyond HLA-B*27. En: Bruges – Armas J. *Clinical and Molecular Advances in Ankylosing Spondylitis.* Chapter 7. Croatia, 2012.
41. Smith J, Colbert R. The IL-23/IL-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(2): 231-241.
42. Mcgeachy MJ, Chen Y, Tato M, et al. Interleukin 23 receptor is essential for terminal differentiation of effector T helper type 17 cells in vivo. *Nat Immunol.* 2009; 10: 314-324.
43. Simone Davide, Hussein M, Borness Paul. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2018; 57: vi4-vi9.
44. Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet.* 2011; 43(8): 761-767.
45. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013; 45(2): 202-207.
46. Mear JR, Schreikeer KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J. Immunol.* 1999; 163: 6665-6670.
47. Remtoula N, Bensussan A, Marie-Cardine A. Cutting edge: selective expression of inhibitory or activating killer cell Ig-like receptors in circulating CD4+ T lymphocytes. *J Immunol.* 2008; 180:2767-71.
48. Haroon N, Tsui Fw, Uchanska-Zhiegler B, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) exhibits functionally significant interaction with HLA-B27 and relates to subtype specificity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum.* 2012; 71: 589-595.
49. Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1420-1429.
50. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R95.
51. Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K. Progreso en espondiloartritis. Mecanismos de formación de hueso Nuevo en espondiloartritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(2): 221.
52. Braun J, Inman R. Importancia clínica del dolor de espalda inflamatorio para el diagnóstico y la detección de pacientes con espondiloartritis axial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1264-1268.
53. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient

- exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 784-8
54. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 896-897.
55. El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A, et al. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol.* 2004; 23 (2): 123-128.
56. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(2): 225-230.
57. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification on spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (10): 1218-27.
58. Love B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the long-term outcome is spondyloarthropathies. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (10): 1883-7.
59. Van der Linden SM, Rentsch HU, Gerber N, et al. The association between ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis and HLA-B27: the results of a swiss family study. *Rheumatology.* 1988; 27(2): 39-41.
60. Graham DC, Smythe HA. Carditis and aortitis of ankylosing spondylitis. *Bull Rheum Dis.* 1958; 9: 171-174.
61. Peters M, Visman I, Nielen M, et al. Espondilitis anquilosante: ¿un factor de riesgo de infarto de miocardio? *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 579-581.
62. Vosse D, Lems WF, Geusens PP. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis: prevalence, prevention and treatment. *Int J Clin Rheumatol.* 2013; 8 (5): 595-606.
63. Tyrrell PNM, Davies AM, Evans N. Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1994; 53: 714-717.
64. Lai KN, Li PKT, Hawkins B, et al. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurs in both women and men. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48: 435-437.
65. Vilar MJ, Cury SE, Ferraz MB, et al. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26 (1): 19-23.
66. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care - based nested case - control study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (2): 1839-42.
67. Geusens P, Vosse D, Van der Heijde D, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyper kyphosis *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28(8): 1856-1861.
68. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *Journal of Rheumatology.* 1994; 10(21): 1877-1882.
69. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. Course of gut inflammations in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Clinic Rheumatol bags.* 1996; 10(1): 147-64.
70. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2006; 26 (7): 663-8.
71. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, et al. Development and validation of the Spondylarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Entesis's Index. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 948-953.
72. Guesens P, Vosse Dm van der Heijde D, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyper kyphosis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1856-1861.
73. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, et al. Determinants of hyper kyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 770-774.
74. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7:R569-R580.
75. Gran JT, Husby G. HLA-B27 and spondyloarthropathy: value for early diagnosis? *J Med Genet.* 1995; 32 (7): 497-501.
76. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: Application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol.* 1999; 26(4): 988-992.
77. Aufdermaur M. Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48(8): 628-631.
78. Weber U, Lambert RGW, Ostergaard M, et al. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 3048-3058.
79. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Outcome Measures in Rheumatology ultrasound task force. Defining enthesitis in spondylarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercises. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(5): 741-748.
80. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals:

- a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 241-249.
81. Van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 519-525.
 82. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of spondylarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondylarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:ii1-44.
 83. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1811-1818.
 84. Hidding A, van der Linden S, Boers M, et al. Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 1993; 6: 117-125.
 85. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016. Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondylarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 978-991.
 86. Fendler C, Baraliakos X, Braun J. Glucocorticoid treatment in spondylarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(68): 139-142.
 87. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a department of veterans affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(11): 2355-2359.
 88. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD004524.
 89. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(11): 1330-1332.
 90. González-López L, García-González A, Vázquez-Del Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004; 31(8): 1568-1574.
 91. Chen J, Veras, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of systematic reviews.* 2013;3:1465-1858.
 92. Van Denderen JC, Van Der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de leflunomida en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1761-1764.
 93. Van der Heijde, Dijkman, Geusens P, et al. Eficacia y seguridad de infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante: resultados de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 582-591.
 94. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Eficacia de certolizumab pegol en los signos y síntomas de la espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante: resultados de 24 semanas de un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo de fase 3. *Ann Rheum Dis.* 2013; 73: 39-47.
 95. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab reduce efectivamente la tasa de brotes de uveitis anterior en pacientes con espondilitis anquilosante activa: resultados de un estudio prospectivo de etiqueta abierta. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 696-701.
 96. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Mantenimiento de la remisión libre de biología con naproxeno o ningún tratamiento en pacientes con espondiloartritis axial activa temprana: resultados de un estudio de seguimiento abierto, aleatorizado y de 6 meses, INFAST Parte 2. *Ann Rheum Dis.* 2013; 73: 108-113.
 97. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Research & Therapy.* 2017; 19(1):285.
 98. Vander B, Muñoz E, Font J, et al. Aspect-Regisponser-Respondia working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(1): 73-81.
 99. Molto A, Etcheto A, Van Der Heijde D, et al. prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1016-1023.
 100. Maas F, Spoorenberg A, Van Der Slik B, et al. Clinical Risk factors for the presence and development of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2017; 69: 694-702.
 101. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008(1):CD002822.
 102. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. In: Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing. 1976: 169-223.
 103. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
 104. Savolainen E, Kaipiainen-seppanen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution on inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2460-2468.
 105. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 573.

106. Pérez-Alamino R, Espinoza LR. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis. E-chapter. *Future Medicine*. 2013; doi:10.2217/EBO.12.379.
107. Eastmond CJ. Psoriatic arthritis: genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994; 8: 263-276.
108. Winchester R, Minevich G, Stesthenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(4): 1134-1144.
109. Rasmussen JE. The relationship between infection with group A beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 153-154.
110. Langevitz P, Buskila D, Gladman DD. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol*. 1990; 17: 695-697.
111. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361(5): 496-509.
112. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2307-2317.
113. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. Scid mouse model of psoriasis: a unique tool for drug development of autoreactive T-cell and Th-17 cell-mediated autoimmune diseases. *Indian J Dermatol*. 2010; 55: 157-160.
114. Perez-Alamino R, García-Valladares I, Cuchacovich R, et al. Are anti-CCP antibodies in psoriatic arthritis patients a biomarker of erosive disease? *Rheumatol Int*. 2014; 34(9): 1211-1216.
115. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol*. 1999; 113: 752-759.
116. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1117-1124.
117. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(8): 2307-2317.
118. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 99-109.
119. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha and RANKL-mediated osteoclastogenic and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003; 111:821-831.
120. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, et al. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 581-587.
121. Moll JMH, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(3): 181-195.
122. Chandran V, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Arthritis mutilans: a report from GRAPPA 2012 annual meeting. *J Rheumatol*. 2013; 40(8): 1419-1422.
123. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology*. 2003; 42: 1460-1468.
124. Lambert JR, Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med*. 1977; 46(184): 411-425.
125. Salvarini C, Cantini F, Olivieri J, et al. Isolated peripheral enthesitis and (or) dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997; 24(6): 1106-1110.
126. Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34(3): 585-592.
127. Tiller W, Costa L, Jaden D, et al. The classification for psoriatic arthritis (CASPAR) criteria-a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012; 39(11): 154-156.
128. Castillo - Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(9): 2274-2278.
129. Ostergaard M, McQueen F, Wiell C, et al. The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system (PsAMRIS) definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA hands. *J Rheumatol*. 2009; 36: 1816-1824.
130. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAID and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(2): 74-77.
131. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. *J Rheumatol*. 1998, 25(10): 1957-1961.
132. Ravidran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(6): 855-859.

133. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1227-1236.
134. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis trial study group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results to a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(10): 3279-89.
135. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2000; 356(9227): 385-90.
136. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab un nuevo anticuerpo del factor de necrosis tumoral humano, administrado cada 4 semanas como inyección subcutánea en la artritis psoriásica: resultados de eficacia y seguridad de veinticuatro semanas de un estudio aleatorizado controlado con placebo. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(4): 976-986.
137. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-interleucina 17A, en pacientes con artritis psoriásica (FUTURE 2): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1137-1146.
138. Mease P, Rousseau E, Burmester G, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: results from a pooled analysis of three clinical trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019; 71(3): 3576-378.
139. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18(3): 689-703.
140. Espinoza LR, García-Valladares I. Of bugs and joints: the relationship between infection and joints. *Reumatol Clin.* 2013; 9(4): 229-238.
141. Ajene AN, Fischer Walker CL, et al. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, salmonella and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr.* 2013; 31(3): 299-307.
142. Angulo J, Espinoza LR. The spectrum of skin, mucosa and other extra-articular manifestations. *Baillieres Clin Theumatol.* 1998; 12(4): 649-664.
143. Braun J, Kingsley G, Van der Heijde D, et al. ON the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, Julio 3-6. *J Rheumatol.* 2000; 27(9): 2185-2192.
144. Sieper J. Disease mechanism in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004; 6(2): 110-116.
145. Stieglitz H, Fosmire S, Lipsky P. Identification of a 2-Md plasmid from *Shigella flexneri* associated with reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32(8): 937-946.
146. Lahermaa-Rantala R, Granfors K, Kekomaki R, et al. Circulating *Yersinia* specific immune complexes after acute yersiniosis: a follow up study of patients with and without reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46(2): 121-126.
147. Bas S, Cunningham T, Kiev TK, et al. Synovial fluid and serum antibodies against *Chlamydia* in different forms of arthritis: intra-articular IgA production in *Chlamydia* sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(6): 548-52.
148. Kingsley G, Panayi G. Antigenic responses in reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992; 18(1): 49-66.
149. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27 associated reactive arthritis. Pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17(2): 348-69.
150. Angulo JM. Artritis reactiva enterogénica y urogénica. En: Alarcón-Segovia D, Molina LJ, editors. Tratado hispanoamericano de Reumatología. Bogotá: Nomos SA. 2006, pp. 567-83.
151. Magro CM, Crowson AN. Peeling Vasculitis as the basis of cutaneous lesions in Reiter's disease. *Hum Pathol.* 1995; 26(6): 633-638.
152. Alba F, Muñoz R, Espinoza L, Khamashta M, Matucci M, Raimon S. Enfermedades Inflammatorias Reumatológicas. Primera Edición. PANLAR-FUNDER. Producciones Científicas Ltda. 2016
153. Mata Arnaiz MC, de Miguel Mendieta E. Usefulness of ultrasonography in the assessment of peripheral entheses in spondylarthritis. (Utilidad de la ecografía en la evaluación de las entesis periféricas en las espondiloartritis). *Reumatol. Clin.* 2014; 10(2): 113-119.
154. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009; 35(1): 21-44.
155. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, et al. EULAR. Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(9): 1113-1119.
156. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59(7): 565-570.
157. Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis; a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2013; 40(6): 916-928.

OSTEOPOROSIS

INTRODUCCIÓN

La Osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por “una densidad ósea disminuida y un deterioro de la microarquitectura que reduce la resistencia ósea, aumenta la fragilidad ósea y el riesgo de fractura” (1,2). Lo característico de la OP es la pérdida tanto del mineral óseo como de matriz ósea. El hueso está conformado por un componente mineral inorgánico como el fosfato de calcio y una matriz orgánica constituida por colágeno y proteínas no colágenas. Es la enfermedad ósea más común que genera preocupación mundial, pues afecta a todas las razas y ambos géneros, constituye un problema de salud pública pues incrementa la morbilidad de pacientes por las fracturas tanto vertebrales, como de cadera, asociándose a una mayor mortalidad. La carga de la enfermedad aumentará en las futuras generaciones, debido al incremento de la esperanza de vida.

DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 considera que se padece de OP densitométrica cuando la medida de la densidad mineral ósea (DMO) es igual o por debajo de <2.5 desviaciones estándares (T-score <2.5 DE) respecto de la media de DMO durante el pico de masa ósea; y, OP establecida cuando además de reunir el criterio anterior se ha producido una fractura (3), aunque la definición básicamente toma en consideración la disminución de la mineralización ósea y no otros factores que pueden afectar al hueso independientemente de cualquier efecto sobre la DMO.

La definición de la OMS ha sido superada debido a que solo hace referencia a la DMO obtenida en una densitometría, un marcador de cantidad de hueso, pero insuficiente para medir calidad ósea. Actualmente no se puede definir OP solo por un valor de la DMO, puesto que se dejaría de lado aspectos muy relevantes relativos a la microarquitectura, remodelado óseo, factores genéticos y otros relacionados con el riesgo de las caídas.

El hueso tiene un proceso de remodelación ósea continuo existiendo un equilibrio entre la formación estimulada por los osteoblastos derivados de las células estromal pluripotentes, que sintetiza la matriz osteoide ósea, sufre mineralización, forma matriz ósea madura y la remodelación generada por las células multinucleadas gigantes denominadas osteoclastos. El hueso cortical representa el 80% y el hueso trabecular el 20% de la masa ósea. La OP se presenta de manera gradual, al inicio no tiene síntomas y luego puede ser diagnosticada cuando ocurre una fractura.

EPIDEMIOLOGÍA

La OP afecta a 200 millones de personas en todo el mundo, 28 millones de estadounidenses tienen OP o están en riesgo de padecerla. Es una enfermedad que se caracteriza por una baja masa ósea y riesgo de fracturas, especialmente en la columna

vertebral, cadera y muñeca (4). En el Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) en mujeres mexicanas del año 2009, utilizando los criterios de la OMS, el 16% de mujeres mayores de 50 años presentaron OP de cadera y 17% en columna vertebral; mientras que, el 6% de hombres mayores de 50 años mostraron OP de cadera y 9% en columna vertebral (5).

Las fracturas vertebrales y de cadera en mayor proporción se presentan luego de los 65 años de edad, en las mujeres desde los 50 años se manifiestan fracturas de muñecas o antebrazos, vertebrales y en otros sitios, este grupo de la población requiere ser considerado para la detección temprana de OP. En el estudio LAVOS se obtuvo una prevalencia general de fracturas vertebrales de 11.18% de acuerdo a la definición de fracturas de Eastell y cols, esta prevalencia se incrementó del 6.9% en mujeres de 50 a 55 años al 27.8% en mujeres mayores de 80 años (5).

Las fracturas causan morbilidad e incremento de la mortalidad hasta en el 30% durante el primer año posterior a una fractura (6). Las fracturas de cadera necesitan hospitalización, con tratamiento quirúrgico y rehabilitación prolongada, a pesar de lo cual la recuperación rara vez es completa, las fracturas vertebrales pueden pasar desapercibidas y luego se presentan con compromiso funcional.

Existen diferencias de género en cuanto a la densidad ósea, después de la menopausia la densidad mineral ósea es menor en la mujer que el hombre, la incidencia de fracturas es 2 a 3 veces más en las mujeres que los hombres. Las mujeres caucásicas tienen mayor incidencia de fracturas que las hispanas. Por tener un cuello femoral más corto las mexicanas e hispanas hay mayor riesgo de fractura. Se ha planteado que en Asia, África y Latinoamérica para el año 2050 existirá una mayor prevalencia de la OP en la población (7).

Al concluir el crecimiento esquelético, se adquiere el pico de masa ósea, que ocurre aproximadamente a los 22 años, seguido de una disminución de la masa ósea a lo largo del resto de vida. La cantidad de hueso en una persona está en función del pico de masa ósea adquirido, así como también de la pérdida posmenopáusica. El pico de masa ósea que alcanza el adulto joven depende de factores genéticos y de la influencia de la alimentación con calcio durante la adolescencia, afectan negativamente los hábitos como cigarrillo, drogas, alcohol y sedentarismo. Luego de 5 a 8 años posterior a la menopausia ocurre una acelerada disminución de masa ósea que alcanza el 2% al 3% del hueso trabecular y 1% a 2% del hueso cortical por año. Con la edad la mujer pierde el 50% del hueso trabecular y 30% de hueso cortical; mientras el hombre pierde 2/3 partes de lo que ocurre en las mujeres (8).

La densitometría ha contribuido al reconocimiento de los pacientes en riesgo de OP e implementar la prevención y tratamiento de esta enfermedad que permita reducir la incidencia de fracturas. En Estados Unidos, la OP genera un gasto sanitario de 13.8 billones de dólares anuales por fracturas, proyectándose el incremento del triple de los costos durante los próximos 40 años, por lo que las estrategias para prevenir la enfermedad y tratamiento que reduzca las fracturas es de gran importancia (9).

CLASIFICACIÓN DE LA OP

La OP se clasifica como primaria y secundaria, esta última asociada a otros factores como fármacos o enfermedades que producen pérdida ósea. Estas dos formas de la enfermedad no son independientes entre ellas; así, pacientes con OP primaria podrían incrementar la pérdida ósea y riesgo de fractura por causas secundarias. La enfermedad afecta a mujeres posmenopáusicas y hombres adultos mayores, rara vez ocurre en niños y adultos jóvenes con función gonadal normal. Aproximadamente, la OP primaria ocurre en el 95% de mujeres y en el 70% al 80% de hombres; mientras que la secundaria se manifiesta en el 30% de varones y 5% de mujeres (10).

Organización del hueso

El hueso es fuerte, resistente a las fracturas y deformidad, en capacidad de reparación cuando hay daño, también es flexible, absorbe la energía, facilita el movimiento y hospeda a las células hematopoyéticas. El tejido óseo incluye al esqueleto axial con vértebras, pelvis, huesos planos tales como el cráneo y esternón y el esqueleto apendicular, que incluye a todos los huesos largos. El hueso cortical representa el 80% de la masa ósea del adulto y el trabecular el 20%, el cortical se encuentra en los huesos largos, por ejemplo, el fémur y la superficie de los huesos

del cráneo. El trabecular se localiza en las porciones terminales de los huesos largos, en la parte interna de los huesos planos y cuerpos vertebrales, aparece como una estructura porosa parecido a una esponja y absorbe energía.

La matriz ósea está constituida por el colágeno tipo I (90%) y proteínas como proteoglicanos, osteocalcina, osteonectina; además, factores de crecimiento como el IGF. El hueso mineral constituido por hidroxapatita de calcio contribuye a la rigidez y fuerza del hueso. Existen cuatro tipos de células óseas: osteocitos (75%), osteoclastos, osteoblastos y células de revestimiento. El hueso a través de diferentes mecanismos celulares mantiene un proceso activo de formación y remodelado óseo; la formación predomina durante el período uterino hasta la adolescencia; en el adulto el hueso es remodelado con absorción del hueso viejo y formación de hueso nuevo (11).

Remodelamiento óseo

El tejido óseo está en constante remodelación, por lo que las áreas de reabsorción ósea se reemplazan continuamente. A nivel esquelético hay un equilibrio entre la reabsorción y formación ósea. En el proceso de remodelación ósea participan los osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y otras células accesorias identificadas como Unidades Multicelulares Ósea (BMU en inglés), que reconstruyen el hueso trabecular y cortical. La reabsorción ósea la realizan los osteoclastos, que se extiende mínimo 3 semanas; y, la formación ósea por los osteoblastos con una duración de 3 a 4 meses (12, 13).

En detalle la activación del ciclo de remodelamiento óseo empieza con la liberación de mediadores químicos especialmente de osteocitos, que atraen a los osteoclastos multinucleados a la superficie ósea, crean un anillo y liberan ácido que reduce el pH y degrada el componente mineral inorgánico y orgánico de la matriz ósea, formando un pozo de reabsorción entre 10 a 14 días. El osteoclasto se retira de la superficie ósea y son atraídos osteoblastos hacia el área del hueso reabsorbido; estas células forman hueso nuevo, rellenan los pozos de reabsorción; los osteoblastos enterrados en la matriz se convierten en osteocitos, que se comunican entre sí cuando existen cambios en el hueso (14,15).

Existen otros factores locales que regulan la formación ósea y actividad del osteoclasto como las citoquinas: RANK, IL-6, IL-1, factor estimulador de colonias, calcitonina, hormonas como la 1.25-dihidroxitamina D3 y Hormona Paratiroidea (PTH) (16). El proceso de reabsorción ósea ocurre a través de la señalización RANKL-RANK, los factores que contribuyen a la pérdida ósea re-

lacionada con la edad alteran la absorción deficiente de calcio, aumento compensatorio en los niveles de PTH y una mayor reabsorción de hueso. La deficiencia de estrógeno se asocia con la liberación de citoquinas, incluidas RANKL, IL-1, IL-6 y TNF, que conducen al reclutamiento y estimulación de osteoclastos en la médula ósea y al aumento de la producción de citoquinas con reabsorción ósea (17).

La disminución de estrógenos incrementa en los osteoblastos la producción de RANKL y Osteoprotegerina (OPG), el RANKL al adherirse al receptor RANK de los osteoclastos ubicados en su superficie, estimula la actividad y maduración de estas células inmaduras y maduras. La OPG disminuye la producción de osteoblastos que reduce la actividad de RANKL. Ensayos clínicos en mujeres con baja masa ósea, han demostrado que la inhibición de RANKL con un anticuerpo monoclonal, previene la pérdida ósea por deficiencia de estrógenos (18).

Disminución de la masa ósea por edad y menopausia

Existe disminución de la masa ósea durante toda la vida en el hombre y la mujer, como consecuencia del envejecimiento de las células óseas y la menopausia. Puede ocurrir también por deficiencia de calcio, vitamina D, sedentarismo, hipogonadismo e hiperparatiroidismo secundario. Se han identificado dos formas de pérdida ósea a nivel celular: la primera el hueso recién formado es menos mineralizado que el anterior, afectando la rigidez y creando sitios excavados que quedan vacíos, lo que compromete la reticulación de fibras de colágeno; el segundo, la reabsorción ósea que es más pronunciada y genera pérdida de trabéculas (19).

En hombres y mujeres el pico de masa ósea se logra a los 22 años, está determinado por factores genéticos en aproximadamente el 60%, posteriormente se estabiliza por 10 años para luego disminuir de forma paulatina con una tasa de 0.3% a 0.5% por año; sin embargo, en las mujeres durante la menopausia, la tasa de pérdida ósea es del 3% al 5% por año durante 5 a 7 años y luego regresa a las pérdidas descritas previamente; por lo tanto, el género es importante; en cambio con el envejecimiento hay disminución de la masa ósea en ambos sexos (10).

Factores que determinan el pico de masa ósea

El factor genético influye en la pérdida de la masa ósea; estudios del genoma (GWAS) señalan que más de 60 genes son responsables de la formación y pérdida de masa ósea (20), se han identificado genes relacionados con la vía Wnt en la formación ósea, del RANK-RANKL-OPG importantes en la reabsorción

ósea, regulación de la vitamina D y función tiroidea. Si existe una historia materna de fractura de cadera, se asocia con un doble aumento del riesgo de fractura (21). Identificados algunos genes del remodelamiento óseo, se han desarrollado fármacos para la OP como denosumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL (18), y el romosozumab que inhibe la actividad de la esclerostina con aumento del hueso osteoblástico (22). La esclerostina producida por los osteocitos inhibe la vía Wnt; por lo tanto, al bloquear la esclerostina se activa la vía Wnt, incrementándose la formación ósea (23).

FACTORES DE RIESGO

La DMO baja y OP ocurren por dos mecanismos: deficiente desarrollo del pico de masa ósea o pérdida ósea excesiva, inducidas por factores genéticos, etnia y género; factores ambientales: nutrición, baja ingesta de calcio, vida sedentaria, talla y peso corporal bajos, fumar cigarrillos, consumo de alcohol (24); factores hormonales con menopausia temprana o menarquia tardía (25); y, antecedentes maternos de fractura (Ver tabla 9-1). En un estudio realizado en EEUU que incluyó a 9516 mujeres mayores de 65 años, los factores que influyeron en el riesgo de fractura de cadera fueron: peso y talla baja, evitar caminar, edad 80 años, ingerir más de dos tazas de café al día, anticonvulsivos, fractura desde la edad de 50 años, incapacidad para pararse de una silla sin usar los brazos (21). Las mujeres blancas con baja masa ósea y dos factores de riesgo, tienen incremento de fractura 20 veces más.

Tabla 9-1. Factores de riesgo de OP

PRIMARIO	
<ul style="list-style-type: none"> · Fractura previa después de los 30 años. · Antecedentes familiares de fractura de cadera. · Fumar cigarrillos. · Peso <127 lb. · Baja densidad mineral ósea. 	
SECUNDARIA	
No modificable	
· Raza blanca	· Debilidad o mala salud
· Edad avanzada	· Demencia
Modificable	
<ul style="list-style-type: none"> · Bajo consumo de calcio · Desorden alimenticio · Bajos niveles de testosterona (hombres) · Deficiencia de estrógenos premenopáusica (amenorrea >1 año o menopausia temprana antes de los 45 años) · Consumo excesivo de alcohol · La inactividad física · Problemas de visión · Trastorno neurológico · Falta de exposición a la luz solar. 	

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Eleven Edition. Vol. II, Elsevier, 2021, p. 1822.

Las causas secundarias de pérdida ósea, incluyen fármacos como los GC's, que afectan por igual ambos géneros, diferentes grupos de edad y razas. Las fracturas osteoporóticas ocurren en aproximadamente 30% a 50% de los pacientes que toman estos medicamentos (26). Los GC's conducen a una pérdida temprana y a veces dramática del hueso trabecular, con menos efecto en el hueso cortical. La terapia con GC's causa pérdida ósea al disminuir la absorción intestinal de calcio; incrementar la excreción urinaria del mismo, afectando la formación ósea. Dependiendo de la dosis de GC's estimula la apoptosis de osteocitos y osteoblastos, activa el osteoclasto por el GM-CSF; y suprime la producción de esteroides gonadales endógenos (27).

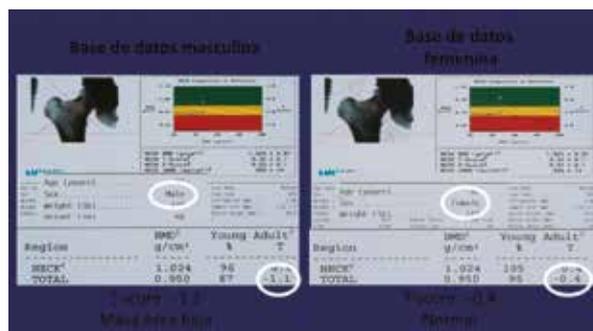
La OP en hombres

La OP en hombres fue identificada hace dos décadas y en los últimos años han aumentado los casos debido al incremento del promedio de vida, convirtiéndose en un problema de salud pública. Se espera un cambio demográfico de la población mundial, con crecimiento de 323 millones de personas de 65 años o más a 1500 millones para el 2050, acrecentando el número de fracturas de cadera (10). El riesgo de fractura de los huesos largos ocurre con frecuencia en hombres jóvenes, en tanto que las de cadera y columna se manifiestan en mayores a 70 años. El incremento de las fracturas en el adulto mayor se evidencia 10 años más tarde que en la mujer (28).

En un estudio de seguimiento por 15 años, a pacientes varones mayores de 75 años con OP, se observó asociación de la DMO del cuello femoral bajo, antecedentes de fractura previa, divorcio, uso de antidepresivos tricíclicos e hipertiroidismo con mayor riesgo de fractura de cadera. La incidencia de fractura de cadera aumentó de 4/1000 pacientes por año a 40.2, con una DMO baja entre -1 a -2.5 (29).

Entre las causas secundarias de OP en hombres se incluyen el alcoholismo, trastornos gastrointestinales, afecciones hepáticas, el hipogonadismo, que incrementan el recambio óseo y rápida pérdida ósea. Actualmente el hipogonadismo provocado por la terapia de privación de andrógenos en el cáncer de próstata, incrementa los casos de OP; sin embargo, todavía no se conoce con exactitud el rol de los estrógenos y andrógenos en la salud esquelética de varones (30).

Figura 9-1. Diagnóstico de OP en hombres.



Fuente: Molina J, Molina F. Reumatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 2012.

OP en enfermedades reumáticas

Hay disminución de masa ósea en pacientes que padecen AR y enfermedades inflamatorias como LES y EA. En los casos de AR existe pérdida ósea periarticular generalizada e incremento de fracturas al comparar con la población general (31). La actividad, inmovilidad y tratamiento de estas enfermedades pueden incrementar la OP y riesgo de fracturas; así en actividad, macrófagos, linfocitos y fibroblastos liberan citoquinas como IL-1, TNF, IL-6, RANKL/OPG y Dkk-1, que estimulan los preosteoclastos en médula ósea y sinovial, contribuyendo a la reabsorción activa del hueso y alteración en la maduración de osteoblastos (32).

En pacientes con LES el riesgo de fracturas osteoporóticas y DMO baja está incrementada, varios factores pueden contribuir a lo anterior como deficiencia de vitamina D por falta de exposición solar, género femenino, amenorrea, daño renal, inmovilidad y uso de GC's, este último factor es uno de los más importantes. En algunos estudios se ha demostrado que tanto el hueso trabecular y cortical se ven afectados en pacientes con LES al comparar con grupo control. Las pacientes con LES en tratamiento con ciclofosfamida, podrían presentar amenorrea, hipogonadismo y menopausia prematura, lo que contribuye al incremento en la pérdida ósea y fracturas (33).

Los pacientes con enfermedad hepática y síndrome de malabsorción, pueden tener deficiencias de vitamina D. Las mujeres con fractura de cadera tienen deficiencia de vitamina D hasta en un 50% (34). Como tema de controversia se ha planteado que los GC's a dosis bajas en mujeres con AR no tienen efectos adversos esqueléticos, probablemente debido a una disminución de la actividad de la enfermedad por supresión de las citoquinas inflamatorias y mejoramiento de la actividad física (26). La EA cursa con disminución de la DMO y fractura en fémur proximal y columna vertebral, incluso en la etapa temprana de la enfermedad (35).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OP es una enfermedad silenciosa, asintomática, únicamente causa manifestaciones clínicas cuando se complica con fracturas, siendo las más frecuentes a nivel de columna vertebral, muñeca y cadera, puede presentarse también fracturas en otros lugares como: húmero, fémur, pelvis, hombros, rodillas y codos (36). Las fracturas osteoporóticas no vertebrales generalmente se presentan luego de un trauma leve o mínimo, debido a que existe disminución de la fuerza intrínseca del esqueleto (10)

Las fracturas vertebrales son las más comunes en hombres y mujeres, rara vez se presentan luego de un trauma en forma aguda, la mayoría de las veces son asintomáticas, pasan desapercibidas, falta el antecedente traumático, suele haber sobrecarga mecánica previa; solo un tercio de fracturas evidenciadas a los rayos X se diagnostican clínicamente (37), asociándose al incremento de morbilidad y mortalidad; sin embargo, pueden presentar algunos síntomas y signos que indican una fractura vertebral como:

Pérdida de estatura >4cm en mujeres y 3cm en hombres, sugiriendo fracturas vertebrales subyacentes. Dolor que es leve en la parte baja de la espalda, descrito como aplastante (38), en un estudio que comparó el dolor en mujeres sin fractura vertebral con mujeres con fractura vertebral evidenciadas radiográficamente, se determinó que el dolor fue de inicio reciente, se incrementaba con los movimientos y mejoraba con el reposo y en decúbito supino (10). Cuando las fracturas vertebrales se repiten, causan dolor de espalda crónico, sordo, debido a contractura muscular, para espinal y tensión ligamentosa (36).

La cifosis dorsal en diferentes grados se observa en presencia de fracturas progresivas de vértebras torácicas (39). Se identifican a los rayos X en forma de cuña (disminución de la altura vertebral en su porción anterior), lo que ocasiona esta deformidad del tórax, conocida como "joroba de viuda" (Ver foto 9-1); aunque, debe tenerse en cuenta que la cifosis grave puede corresponder a una enfermedad degenerativa del disco, que requiere confirmación radiológica. Los movimientos de la columna están limitados y son dolorosos, si existiere movimiento espinal muy severo debe establecerse la posibilidad de una fractura patológica por neoplasia o infección.



Foto 9-1. Cifosis dorsal con vértebras en cuña.

A nivel lumbar, la lordosis lumbar aplanada (reducida) aparece por una vértebra fracturada, que afecta la región central del cuerpo vertebral, conocida como vértebras bicóncavas (de pez o diábolo), provocando disminución de la altura del abdomen, lo que hace que las vísceras empujen hacia delante la pared anterior, causando protrusión abdominal. La disminución de la altura de la columna y cifosis da como resultado menor distancia entre la última costilla y la cresta ilíaca (menor a 2 dedos), incluso puede llegar a contactar estas superficies, produciendo dolor, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico (40), estreñimiento y limitación de la capacidad pulmonar vital.

Morbilidad y mortalidad

Las fracturas de caderas por OP causan mayor morbimortalidad. En un estudio realizado en Europa en el 2010, con fracturas tanto en hombres y mujeres, se observó que casi la mitad de fallecidos presentaron fractura de caderas por OP (41). Los pacientes con esta patología, pueden desarrollar complicaciones durante su estancia hospitalaria, a nivel general tromboembolismo, úlceras por presión y delirio; y, local, infección de la herida y dislocación (42). La tasa de mortalidad después de una fractura de cadera se ha determinado en el 8.5% a los 30 días y 30% al año (43). Se ha demostrado al comparar con la población control que al año de la fractura de cadera, la mortalidad oscila entre 8.4% y 36% (44). El mayor riesgo está en los primeros días y semanas luego de la fractura. Las mujeres mayores a 50 años que se recuperan de este tipo de fractura, presentan 24% de discapacidad y disminución de la funcionalidad (45).

Las fracturas vertebrales se han asociado con incremento de la mortalidad, así, luego de un período de 4 años, el RR es de 8.6, en fracturas vertebrales múltiples el riesgo aumenta (46). La morbilidad en las fracturas vertebrales, causada por la deformación de las vértebras, cursa con dolor de espalda que limita la actividad, el mismo que puede reducirse con el tiempo; sin embargo, algunos pacientes desarrollan dolor de espalda crónico, hasta 12 años después del evento, afectando su calidad de vida.

DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA Y RIESGO OP

La OP se determina en pacientes con historia clínica completa, que incluye una correcta anamnesis, examen físico, laboratorio y pruebas de diagnóstico. Hay que recopilar información del estilo de vida, factores de riesgo, historia de fracturas por fragilidad personal y familiar, comorbilidades, medicamentos que pueden interferir con el metabolismo óseo; en las mujeres, historia ginecológica con edad de inicio de la menarquia, ciclos menstruales y menopausia. En el examen físico establecer si existe aumento de la cifosis y/o disminución de la estatura provocada por deformidades vertebrales.

Estudios de imagen

Las posibilidades de diagnóstico por imágenes de la OP incluyen la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), valoraciones cuantitativas de la masa ósea como la tomografía ósea computarizada (TAC) o ecografía y los rayos X para diagnóstico de fracturas de columna.

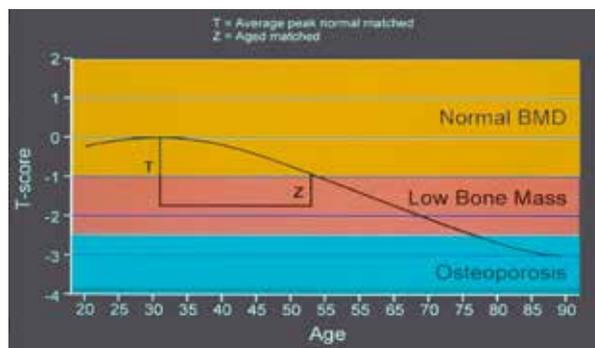
a) Densitometría ósea computarizada (DEXA)

La medición ósea se puede realizar por DEXA que mide la masa ósea y la densidad mineral ósea (DMO) en g/cm^2 del área valorada. Esta técnica atenúa el tejido blando y hueso por radiografías para calcular la DMO (47). El DEXA es preciso y seguro, aunque de baja sensibilidad, con bajo grado de exposición a la radiación. Las fracturas osteoporóticas ocurren con más frecuencia en vértebras y fémur, por lo que los sitios que se miden con DEXA son columna lumbar y fémur proximal. La valoración periférica en antebrazo solo en casos en que no es posible a nivel lumbar o femoral. Los errores de reproducibilidad son de aproximadamente 0.6% a 1.5%, esta técnica puede detectar pequeños cambios a lo largo del tiempo (48). Las nuevas técnicas de DEXA permiten medir la DMO en menos de 3 minutos.

La OMS ha planteado que el diagnóstico densitométrico de OP se basa en la evaluación de la densidad mineral con el DEXA, el

resultado del paciente se compara con el promedio de adultos sanos del mismo sexo. El DE es la unidad de medida del pico de masa ósea (puntuación T), también se compara con valores promedio de sujetos de la misma edad y sexo (puntuación Z). Existe mayor riesgo de fractura exponencialmente cuando el valor del T score es < -2.5 que según establece la OMS representa el nivel de umbral para diagnóstico de OP. Al igual que la medición de la presión arterial permite el diagnóstico de Hipertensión Arterial, la densitometría contribuye a establecer el riesgo de fractura y OP (Ver figura 9-2).

Figura 9-2. Densitometría ósea (DMO)



Fuente: OMS

La OMS estableció criterios para el diagnóstico de la OP sobre la base de la DMO:

- 1) DMO normal si la puntuación T está entre 2.5 y -1 (lo que equivale, que la DMO del paciente se encuentra entre 2.5 DE por encima de la media y 1 DE por debajo de la media para un adulto joven sano del mismo sexo).
- 2) La osteopenia (DMO baja) se define como una medición de la densidad ósea por debajo de la media del adulto joven con puntuación T entre -1 y -2.5 .
- 3) La osteoporosis se define como una puntuación T igual o inferior a -2.5 por debajo de los sujetos control jóvenes y sanos (puntuación T < 2.5)
- 4) La OP grave (o establecida) se define por una puntuación T por debajo de -2.5 DE y la presencia simultánea de una o más fracturas de fragilidad (49)

La valoración DEXA representa el mejor predictor de los riesgos de fracturas osteoporóticas; sin embargo, el diagnóstico de OP no debería ser en base a la densitometría sola, sino de una evaluación clínica completa. Se recomienda el tratamiento para todas las personas que tengan una puntuación T en la columna lumbar, cadera o cuello femoral de -2.5 o menos. En personas con una DMO de -1 a -2.5 , es recomendable aplicar la Herra-

mienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX por siglas en inglés) (Ver figuras 9-3 y 9-4).

Figura 9-3. Densitometría ósea de cadera.

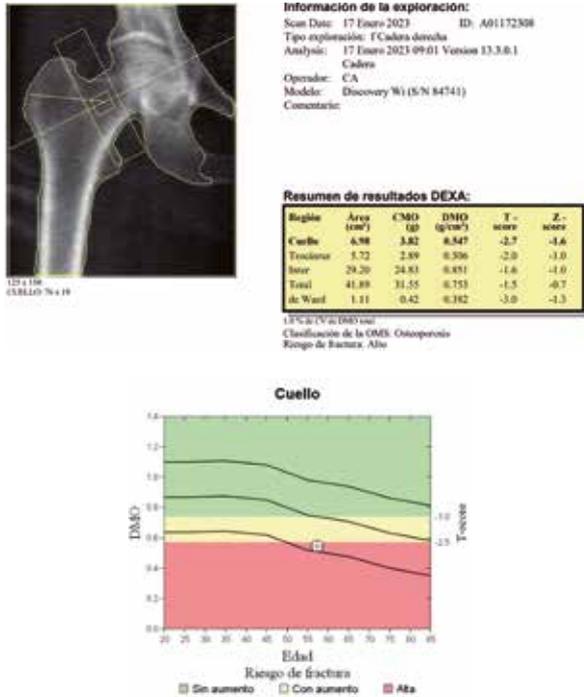
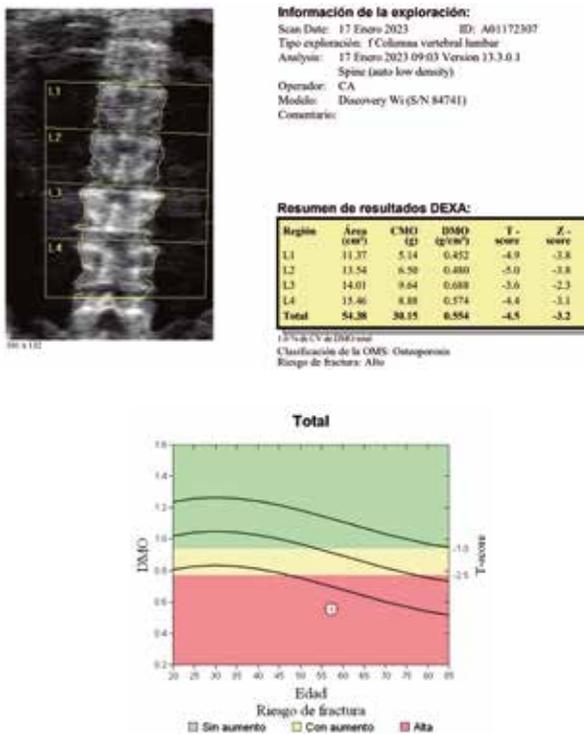


Figura 9-4. Densitometría ósea de columna.



El FRAX fue desarrollado en 2008 y permite calcular a 10 años la probabilidad individual de fractura osteoporótica de cadera, columna, antebrazo u hombro, teniendo en cuenta tanto el riesgo de muerte como de fractura (50). Se origina a partir de modelos individuales en los cuales incorpora factores de riesgo como edad, sexo, IMC y dicotomizados, variables como fractura previa por fragilidad, antecedentes en la familia de fractura de cadera, tabaquismo, uso de GCs, AR y consumo de alcohol.

El FRAX es un algoritmo informático (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), está calibrado de acuerdo a las tasas de fractura y mortalidad de cada país; así, luego de ingresar al país, se deben colocar los datos demográficos y factores de riesgo como edad, sexo, peso, estatura, fractura previa, padres con fractura de cadera y otros, calculándose el porcentaje de riesgo de fractura (49). En la tabla de Ecuador se identifica que en promedio las mujeres de 65 años con DMO -2.5 y tres factores de riesgo la probabilidad de fractura es 5.4% y con seis el 15%. Hay ciertas limitaciones del FRAX que incluyen el análisis superficial de algunos factores de riesgo, como por ejemplo el uso de GCs, que no evalúa ni dosis ni tiempo; tampoco valora el nivel de 25-hidroxi vitamina D y el antecedente del número de fracturas; al aplicar solo a pacientes sin tratamiento, el resultado puede ser equívoco.

La DMO sirve para determinar a los pacientes que podrían beneficiarse de la terapia para proteger el esqueleto, tanto en posmenopáusicas menores de 65 años con uno o más factores de riesgo o en >65 años sin factores de riesgo (Ver tabla 9-2). La densitometría ósea evalúa la respuesta clínica a las intervenciones terapéuticas. El puntaje T más bajo entre los tres sitios: columna lumbar (L4-L5), cadera total y cuello femoral, es el resultado de la densitometría. No debe incluirse en el análisis densitométrico una vértebra fracturada con acumulación de tejido óseo entre dos contiguas. Después de los 65 años la densitometría lumbar es inexacta por interferencia de artrosis, calcificaciones esqueléticas o fracturas vertebrales, se recomienda valorar la densitometría femoral.

Tabla 9-2. Indicaciones clínicas para la densitometría ósea

- Todas las mujeres posmenopáusicas <65 años que tienen uno o más factores de riesgo adicionales para osteoporosis (además de la menopausia).
- Todas las mujeres >65 años, independientemente de los factores de riesgo adicionales.
- Para documentar la densidad ósea reducida en pacientes con anomalías vertebrales u osteopenia en radiografías.

Mujeres con deficiencia de estrógenos en riesgo de baja densidad ósea que están considerando el uso de estrógenos o una terapia alternativa.

Mujeres que han estado recibiendo terapia de reemplazo de estrógenos por períodos prolongados o para monitorear la eficacia de una intervención terapéutica o intervenciones para la osteoporosis.

Para diagnosticar baja masa ósea en personas tratadas con glucocorticoides.

Documentar la baja densidad ósea en personas con hiperparatiroidismo primario o secundario asintomático.

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S, Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Eleven Edition. Vol. II, Elsevier, 2021, p. 1824 (51)

b) Ecografía ósea

Se utilizan dos sitios de medición: el calcáneo y falanges de mano, esta técnica no representa una medición directa de la densidad ósea y sus resultados no coinciden con el DEXA, valora otras características del hueso con predictores independientes del riesgo de fractura; por lo que no puede utilizarse en el diagnóstico y monitoreo de OP según criterio de la OMS. Una limitante es que los equipos son muy heterogéneos con resultados no siempre relacionados entre sí. La ecografía es una alternativa si no es posible realizar el DEXA lumbar o femoral, útil en investigaciones epidemiológicas, teniendo en cuenta la ausencia de radiación, bajos costos y portabilidad, un valor ecográfico alto obtenido sin factores de riesgo indica menos probabilidad de fractura (52).

c) Rayos X

Es posible a través de la radiología convencional diagnosticar fracturas en columna, fémur proximal y otros sitios como costillas, pelvis, húmero proximal, radio distal y calcáneo. Los estudios radiológicos permiten clasificar las fracturas vertebrales por fragilidad ósea, según la gravedad de reducción de la altura de columna en tres tipos: bicóncava (media), cuña (anterior) y colapso (aplastamiento) vertebral total (Ver foto 9-2). Con otros métodos morfométricos cualitativos y cuantitativos se puede hacer una evaluación visual de las vértebras, calificándolas de afectación leve, moderada y grave. Las radiografías pueden mostrar signos de causas secundarias de OP, como reabsorción subperióstica en personas con hiperparatiroidismo, cambios líticos o infartos óseos en la enfermedad de Gaucher y sitios locales de destrucción lítica en casos de malignidad (51).



Foto 9-2. Vértebras bicóncavas con fractura y en forma de cuña.

d) TC y RNM en columna

La TC se utiliza especialmente para profundizar el estudio de una vértebra fracturada, cuando hay elementos óseos por dislocación que están en el canal medular en casos de fractura traumática. La TC y la RNM no están indicadas en las evaluaciones de rutina de la OP. Es recomendable la RNM si existe fractura de varias vértebras, con las técnicas de T2 y STIR permitirá observar el edema y diferenciar una fractura reciente de una anterior e identificar una vértebra no deformada con falla estructural evidente (53).

Valoración de laboratorio

Las pruebas de laboratorio permiten el diagnóstico diferencial con otras enfermedades metabólicas, que causan OP secundaria y ayudan a prescribir la terapéutica adecuada. Son pruebas relevantes dependiendo de la patología en estudio: la biometría, VSG, nivel calcio en suero, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina y calcio urinario en 24 horas, TSH, PTH, vitamina D, índice de andrógenos en hombres, hormona luteinizante, biopsia ósea y trastornos, y pruebas endocrinológicas o neoplásicas en pacientes con pérdida ósea continua que no corresponde a una OP.

Marcadores de recambio óseo

Los marcadores bioquímicos reflejan el proceso dinámico del metabolismo óseo, permiten tener datos sobre la formación y reabsorción ósea en un momento determinado y obtener información adicional sobre el riesgo de pérdida ósea de un paciente. Los marcadores de formación ósea más utilizados, especialmente en la investigación clínica son la osteocalcina, la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (BSPA) que se activa a medida que

los osteoblastos maduran; y, el propéptido del procolágeno tipo I (PINP), proteína que se produce exclusivamente en osteoblastos en maduración (54).

Los marcadores más sensibles de reabsorción ósea en suero son: el telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I (telopéptidos N o NTX) o el telopéptido carboxilo terminal de colágeno tipo I (telopéptidos C o CTX) y en orina la piridinolina. Estos marcadores están inversamente relacionados con la densidad ósea total de cadera y columna. La alteración de los mismos se observa cuando disminuyen los estrógenos en la menopausia y en enfermedades secundarias con gran recambio óseo como la AR, enfermedad de Paget, hipofosfatasa, osteomalacia, metástasis ósea, entre otras (55, 56).

Los fármacos antirresortivos bifosfonatos, estrógenos e inhibidor de RANKL, inicialmente disminuyen del 30% al 80% los marcadores de reabsorción y luego los marcadores de formación ósea, proceso que dura de 3 a 6 meses y que se correlacionan con el mantenimiento o aumento de la DMO (57). La valoración de estos marcadores de recambio óseo, son de utilidad luego de pocas semanas de iniciar el tratamiento; así, en los estudios clínicos de tratamiento de la OP, se utilizan para evaluar la adherencia del paciente a los medicamentos.

TRATAMIENTO

Luego del diagnóstico de la OP y descartando formas secundarias de esta enfermedad, el tratamiento incluye las intervenciones no farmacológicas y el uso de medicamentos anti-OP que han demostrado eficacia antifractura. Se debe intervenir sobre los factores de riesgo modificables de la OP y fracturas osteoporóticas como el déficit de vitamina D, bajo consumo de calcio y alto riesgo de caídas; así también, evitar el cigarrillo, consumo excesivo de alcohol y mejorar el IMC bajo.

Medidas no farmacológicas de prevención de la OP

El objetivo de estas medidas es mejorar la calidad de masa ósea para prevenir y retrasar la presencia de la enfermedad de OP y riesgo de fractura, están dirigidas a la corrección de los factores de riesgo modificables como el abuso de alcohol y tabaquismo. Un programa de fisioterapia y ejercicios para el equilibrio, pueden ser útiles para prevenir caídas. Los ejercicios con soporte de peso generan mecano-transducción esquelética, activando los osteocitos que producen pequeñas ganancias de masa ósea. En los niños cuando se combina el ejercicio y la ingesta de calcio es efectivo antes de alcanzar el pico de masa ósea, siendo más eficaz esta combinación que una intervención sola.

Calcio: es importante en la estabilidad de la matriz ósea en todas las edades, la ingesta deficiente o mala absorción del calcio puede generar la pérdida de masa ósea. La fuente principal del calcio es la leche y sus derivados, en cantidades menores se encuentra en frutos secos, hortalizas (coles, nabos, brócoli, espinacas) y legumbres. Los requerimientos diarios de calcio varían con la edad, estos valores son seguros en ausencia de trastornos del metabolismo del calcio o cálculos renales (Ver tabla 9-3). Los niños y adolescentes tienen mayores necesidades de calcio, hay aumento en la acumulación ósea con mayor ingesta de calcio en prepúberes y puberales. Para evitar el balance negativo, las mujeres posmenopáusicas requieren 1200 mg de calcio elemental total por día (58, 59).

Tabla 9-3. Requerimientos de calcio para diferentes edades y bajo diferentes condiciones.

REQUERIMIENTOS DE CALCIO	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA (MG/DÍA)
1-5 años	800
6-10 años	800-1200
11-24 años	1200-1500
25-50 años	1000
Embarazada o lactante	1200-1500
Mujeres posmenopáusicas sin tratamiento con estrógenos/hombres >65 años	1200

Fuente: Nuti R, Brande M, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Internal and Emergency Medicine. 2019; 14: 85-102 (58)

En Ecuador, la ingesta de calcio en la población es deficiente, lo que podría determinar un balance negativo del mismo e hiperparatiroidismo secundario (25). El calcio administrado de manera aislada logra una leve reducción de fracturas, la eficacia anti-fractura mejora al combinar con vitamina D. El citrato de calcio tiene un 24% de calcio elemental, buena biodisponibilidad, se absorbe fácilmente con el estómago vacío en pacientes con aclorhidria, en tanto que el carbonato de calcio contiene un 40% de calcio elemental, de mala absorción en pacientes con aclorhídricos y debe tomarse con las comidas.

Vitamina D: existen dos formas químicas de vitamina D simple: la vitamina D2 o ergocalciferol y D3 o colecalciferol, que se obtienen de alimentos como grasas animales, pescado, hígado, leche y derivados, y la síntesis endógena de la piel al exponerse a los rayos solares UVB (D3), las mismas que se hidroxilan en el hígado y el riñón y dan como resultado dos metabolitos: calcidiol (25-OH-D) y calcitriol (1.25 (OH) 2D). En el laboratorio se mide la forma circulante de la vitamina D calcidiol sérico, su valor normal 30 ng/ml de 25-OHD (60).

La síntesis endógena de vitamina D en la piel luego de exponerse a los rayos ultravioletas UVB, disminuye con la edad, un estudio en adultos mayores demostró que el 57% de pacientes en la consulta externa general tenían deficiencia de vitamina D (61); por lo que se justifica la suplementación con D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalfiferol), que contribuirán a la mineralización ósea adecuada. La dosis de vitamina D recomendada para las personas de 50 años o más es de 800 a 1000 UI al día, ya sea como multivitaminas o en combinación con un suplemento de calcio, para una concentración sérica de 30 ng/mL en pacientes con riesgo elevado de caídas y fracturas (60). La terapia suplementaria de la vitamina D se puede administrar diariamente, semanalmente, mensualmente o en intervalos de 3 meses.

Hay un importante porcentaje de personas de edad avanzada con enfermedades inflamatorias y adultos que no toman suplementos de vitamina D, presentando déficit de esta vitamina, que afecta el tratamiento antirresortivo (62). En un estudio que combina 500 mg de carbonato de calcio con 700 UI de colecalfiferol, se redujo importantemente la tasa de pérdida ósea en columna, cuello femoral e incidencia de fracturas no vertebrales en un 50%, lo que significa que para mantener la salud esquelética de los pacientes, se requiere la ingesta de vitamina D que permita alcanzar un nivel sérico de 30 ng/ml de 25-OHD (60).

Otros alimentos: las proteínas son importantes para mantener una adecuada función del sistema músculo-esquelético y evitar fractura de cadera. Al incrementar la ingesta de proteínas en pacientes con déficit nutricional, se disminuye el riesgo de fractura. Una actividad física programada con ejercicios de resistencia y fortalecimiento muscular, más la ingesta apropiada de proteínas de 20 a 25 g por comida, incrementa la masa y fuerza muscular. Se recomiendan otros nutrientes que tendrían un efecto protector de huesos y músculos como el zinc, vitaminas B6, B12, vitamina K y magnesio (58).

Ejercicio: la inmovilización por diferentes factores incluso por cortos períodos, puede afectar la masa ósea; por lo tanto, es fundamental mantener un nivel adecuado de actividad física de manera constante; sin embargo, recordar que las actividades competitivas pueden generar alteraciones hormonales o nutricionales que afectan al tejido óseo. Se recomienda a mujeres posmenopáusicas la caminata de alta intensidad, combinando con el trote, subir escaleras, ejercicios para el equilibrio y fortalecimiento muscular. Antes de prescribir los ejercicios a un adulto mayor se debe hacer una valoración global que permita recomendar la intensidad del ejercicio, dependiendo de la fuerza muscular, comorbilidades y afección cardiovascular. Las personas de la tercera edad requieren mínimo 30 minutos de cami-

nata al día, con beneficio sobre el riesgo de caída y los niveles (OH) D (63).

Evitar caídas: las fracturas de columna, antebrazo y especialmente cadera, ocurren por caídas o factores de riesgo modificables, como trastornos del equilibrio, discapacidad visual, fármacos, déficit cognitivo y discapacidades físicas. Un programa de ejercicios personalizados con mejoramiento del equilibrio y fortalecimiento muscular, puede reducir el riesgo de caídas relacionados con traumatismo en las personas de la tercera edad. Se recomienda una estrategia de prevención de caídas con reducción de psicofármacos, ingesta adecuada de vitamina D, ejercicio físico y educación sobre riesgos en el hogar, tales como alfombras, cables, calzado inadecuado, mascotas y mala iluminación (64).

Fármacos para el tratamiento de la OP

Las recomendaciones de la NOF para el tratamiento farmacológico de la OP en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años son las siguientes:

Fractura de cadera o vertebrales (clínicas no asintomáticas)
La puntuación T de -2.5 o menos en la cadera, cuello femoral o columna lumbar por DEXA.

Mujeres posmenopáusicas u hombres de 50 años o más con baja masa ósea (puntuación T entre -1.0 y -2.5 en el cuello femoral, cadera total o columna lumbar por DEXA) y una probabilidad de fractura de cadera a los 10 años del 3% o probabilidad de fractura relacionada con OP a 10 años de $\geq 20\%$ (65).

Los fármacos para la OP que disminuyen la actividad de los osteoclastos, son: bifosfonatos, denosumab, moduladores selectivos del receptor de estrógenos y agentes anabólicos como la PTH.

Bifosfonatos: existen varios fármacos (alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zolendrónico) análogos del pirofosfato, por afinidad son captados por la hidroxapatita del hueso y potentes inhibidores de la reabsorción ósea (66). Son terapias de primera línea para las pacientes con OP posmenopáusicas. Estos fármacos bajan el riesgo de fractura al inhibir la actividad del osteoclasto e inducen la apoptosis osteoclástica, con incremento de la DMO y disminución de la reabsorción ósea.

La eficacia de los bifosfonatos es comparable independiente del modo de administración; así, el alendronato en mujeres con OP (puntuación T <2.5) produce una reducción significativa de las

fracturas de columna y cadera en comparación con los pacientes tratados con placebo (67, 68). Hay estudios que demuestran que el ibandronato mensual reduce el riesgo de fracturas vertebrales, siendo menos significativo su efecto en la fractura de cadera (69, 70), en tanto que el ácido zoledrónico disminuye el riesgo de fractura de cadera, no vertebral, vertebral y está asociado a reducción de la mortalidad (71). En un estudio fase III se evaluó la eficacia del ácido zoledrónico 5 mg durante 3 años al comparar con grupo placebo reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 70% y cadera en un 40% (72), cuando se prolongó a 6 y 9 años los beneficios fueron marginales.

Los bifosfonatos se absorben por vía oral menos del 1% y con frecuencia producen síntomas gastrointestinales. Se recomienda tomar el alendronato e ibandronato en ayunas con 1 vaso de agua y mantenerse de pie por 60 minutos. Los bifosfonatos intravenosos luego de la administración pueden causar síntomas parecidos a la gripe, mejoran con acetaminofén por 3 días. Un efecto adverso serio es la osteonecrosis de la mandíbula, descrito con dosis altas de bifosfonatos, esta lesión ósea necrótica maxilofacial produce dolor, dificultad para comer, hablar, infección y necrosis ósea; en pocos casos se han reportado fracturas subtrocanterías en la región de la diáfisis y fémur (73) (Ver tabla 9-4).

Tabla 9-4. Bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

DROGA		OBJETIVO ÓSEO Y MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS EN EL TRATAMIENTO DE LA OP VERTEBRAL	EFECTO SOBRE LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURAS DEMOSTRADO EN ENSAYOS CLÍNICOS		
				VERTEBRAL	NO-VERTEBRAL	CADERA
Bifosfonatos	Alendronato	Inhibidores de la resorción ósea: inhiben la actividad de los osteoclastos e inducen la apoptosis de los osteoclastos.	70 mg/semana (oral)	+	+	+
	Risedronato		35 mg/semana (oral)	+	+	+
	Ibandronato		150 mg/mes (oral) o 3mg/3meses (IV)	+	Post hoc	-
	Zoledronato		5mg/año (IV)	+	+	+
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno.	Raloxifeno	Inhibidores de la resorción ósea: agentes no esteroideos que se unen al receptor de estrógenos y actúan como agonistas de estrógenos en los huesos.	60 mg/día (oral)	+	Post hoc	-
	Bazedoxifeno		20 mg/día (oral)	+	Post hoc	-

+, efecto sobre la fractura demostrado; -, efecto sobre la fractura no demostrado.

Fuente: Tabla modificada de Dennison E, Chan C, Rizolli R. Osteoporosis: Treatment. En: Bijlsma J, Hachulla E. Textbook on Rheumatic Diseases. EULAR. 2015, p. 985-1001 (74).

Estrógenos: por varias décadas fue utilizada la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la prevención y tratamiento de la OP. Los estrógenos inhiben la reabsorción ósea; en la mujer posmenopáusica la reabsorción ósea supera a la formación de hueso y disminuye la DMO. En el estudio Iniciativa Salud en la Mujer (WHI siglas en inglés), en el que participaron 162000 mujeres, un grupo recibió estrógenos y medroxiprogesterona, el otro placebo; se redujo el riesgo de fractura vertebral y no vertebral que incluye la cadera; sin embargo, en el análisis original, los riesgos a largo plazo de la TRH superaban los beneficios, pues se evidenció incremento del riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y evento cerebrovascular (75).

En un estudio posterior en mujeres histerectomizadas que recibieron solo estrógeno, presentaron cáncer de mama, lo que sugiere efecto deletéreo de la medroxiprogesterona, aunque hubo aumento de enfermedad cerebrovascular. Se ha planteado con controversia que la TRH puede ser alternativa por tiempo limitado en mujeres posmenopáusicas jóvenes, el beneficio sería disminución de los síntomas del climaterio y reducción del riesgo de fractura (76).

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM siglas en inglés): fármacos no esteroideos que se unen al receptor de estrógeno, su mecanismo de acción es como agonistas o antagonistas de estrógeno. Son medicamentos que inhiben la reabsorción ósea similar a los estrógenos, sin estimular el tejido uterino o mamario. En el estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), el raloxifeno que es un SERM, actúa como un agonista de estrógeno en los huesos, antirresortivo, redujo el riesgo de incidencia de fracturas de columna en un 30% con fractura previa y 55% de pacientes sin fractura previa; aunque, la incidencia con fractura de cadera no fue significativa al comparar con el grupo placebo (77).

Como efectos adversos del raloxifeno se mencionan los calambres en piernas, sofocos y tromboembolismo venoso. El estudio CORE fue una ampliación por 4 años más del MORE, se encontró que el riesgo de cáncer de mama invasivo se redujo al 66%, en tanto que la incidencia de fracturas no vertebrales en los grupos placebo y raloxifeno fueron similares (78). Existen nuevos agonistas-antagonistas de tercera generación como bazedoxifeno y lasofoxifeno, este último en un estudio en 3 años con dosis de 0.25 mg y 0.5 mg, demostró disminución de fracturas del 31% y 42% en fracturas vertebrales (79).

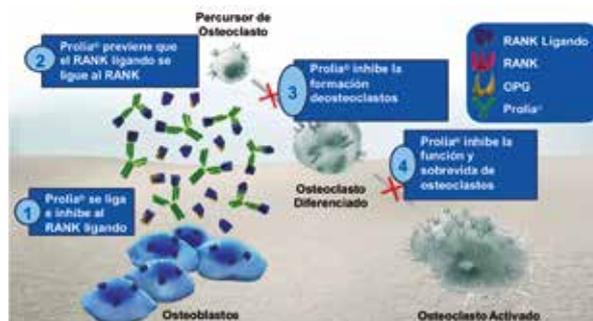
Calcitonina: es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos, producida por las células "C" de la glándula tiroides, pituitaria y neuroendócrino. Potente inhibidor de la reabsorción ósea me-

diada por osteoclastos. La calcitonina se administra por 2 vías: la parenteral más efectiva y por aerosol nasal (80). Como efectos adversos de la calcitonina parenteral se describen náuseas, enrojecimiento e irritación local en el lugar de la inyección e incremento de tasas de cáncer (81). En algunos ensayos clínicos se ha demostrado efectos analgésicos óseos, mejorando la discapacidad y contribuyendo a la analgesia convencional (82).

Denosumab: es un anticuerpo monoclonal capaz de neutralizar el RANKL mediador importante de la remodelación ósea, se interactúa con el receptor RANK de la membrana del preosteoclasto, afectando el reclutamiento, maduración y supervivencia del osteoclasto. Esto impide que el RANKL se una al RANK, un receptor de las membranas de los osteoclastos. Las moléculas críticas para la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos son el receptor RANK, su ligando RANKL, miembro de la superfamilia del TNF y la OPG que actúa como un receptor señuelo de RANKL, que induce la diferenciación y supervivencia de los osteoclastos. El fracaso del RANKL para unirse a RANK da como resultado la apoptosis de los precursores de osteoclastos (83) (Ver figura 9-5).

La eficacia antifracturas ha sido evaluada en mujeres posmenopáusicas con OP tratadas con denosumab (60 mg por vía subcutánea cada 6 meses). En un estudio de 3 años, se redujo la incidencia de fracturas vertebrales en el 68%, cadera 40% y fracturas no vertebrales 20% (84). En pacientes del estudio anterior que participaron en la extensión del mismo, tanto los que recibieron denosumab (10 años) o placebo (7 años), tuvieron baja incidencia de fracturas al comparar con el ensayo original, aumento continuo de DMO y baja tasa de eventos adversos (85). Las mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea que fueron tratadas con alendronato (70 mg una vez por semana) y luego se cambiaron a denosumab (60 mg cada 6 meses), tuvieron un aumento significativo de la DMO en comparación con los sujetos que continuaron tomando alendronato (86).

Figura 9-5. Denosumab.



Fuente: Tomado de Ficha Técnica de Prolia (denosumab) de Laboratorios Amgen S.A.

Los inhibidores de RANKL y bifosfonatos se han asociado con osteonecrosis de la mandíbula, se reportaron 7 casos en el estudio de 10 años (85), afección poco frecuente caracterizada por muerte de tejido óseo de la mandíbula. La fisiopatología no se ha dilucidado, las organizaciones de odontólogos recomiendan que antes de iniciar el tratamiento con un antirresortivo o bifosfonato, se deben revisar las piezas dentarias. Sin embargo; en un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos, los riesgos relativos de eventos adversos severos con denosumab no fueron significativos (87). Los antirresortivos potentes se los ha relacionado con fracturas subtrocantéreas atípicas.

Hormona paratiroidea (PTH): es el primer agente anabólico óseo aprobado para el tratamiento de la OP. El fragmento N-terminal 1-34 (teriparatida) se prescribe para esta enfermedad. La administración de PTH (inyecciones subcutáneas diarias) contribuye al aumento del número y actividad del osteoblasto, incrementando la masa ósea en el hueso esponjoso y cortical (88). La recomendación con evidencia es fuerte en pacientes con fractura vertebral en dosis de 20mg de teriparatida vía subcutánea, faltan estudios en cadera (89). Se recomienda administrarse por vía subcutánea entre 18 a 24 meses. Eventos adversos incluyen náusea, dolor de extremidades, dolor de cabeza y mareos. Está contraindicado en hipercalcemia, hiperparatiroidismo, urolitiasis activa y enfermedad de Paget.

Tratamientos continuados: en un intento de mejorar la DMO, se han administrado agentes anabólicos y bifosfonatos sin éxito; sin embargo, el tratamiento concomitante con denosumab y teriparatida incrementa la DMO más que un fármaco sólo. En el estudio DATA en mujeres posmenopáusicas con OP, recibieron denosumab, teriparatida y ambos fármacos, en el primer año se incrementó la DMO en columna lumbar el 12% y DMO total de cadera 6% en pacientes con terapia de combinación, en un año adicional la masa ósea tanto de columna lumbar y cadera se mantuvieron estables en los diferentes grupos (90). En el tratamiento de la OP con PTH se incrementa la masa ósea y disminuye el riesgo de nuevas fracturas; sin embargo, al suspender la medicación, el hueso ganado se pierde rápidamente, por lo que se recomienda continuar con antirresortivo como por ejemplo el denosumab.

Romosozumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado, que induce la formación ósea y bloquea la reabsorción ósea al inhibir la esclerostina, proteína producida por los osteocitos, que se transporta a la superficie del hueso a través de la red canalicular e inhibe la maduración de osteoblastos (91). En el estudio de fase III (FRAME) en mujeres posmenopáusicas, con romosozumab 210 mg subcutáneo mensual o placebo durante doce me-

ses, seguido de denosumab 60 mg subcutáneo cada seis meses, en los resultados existió aumento del DMO de columna y cadera 13% y 7% respectivamente, los pacientes con romosozumab vs. Placebo tuvieron menos fracturas vertebrales en el siguiente año (reducción relativa del 81%, $p = 0.001$) (92).

Osteoporosis inducida por corticoides

Los GCs orales son frecuentemente prescritos en una variedad de enfermedades inflamatorias, especialmente en reumatología. Pacientes con LES, AR, polimialgia reumática, entre otras, requieren GCs al inicio a dosis altas y luego a largo plazo; sin embargo, se asocia a morbilidad y mortalidad significativa. La terapia con GCs genera disminución de la masa ósea y OP con incremento del riesgo de fracturas (93). Los pacientes tratados con GCs tienen una pérdida ósea en su densidad de aproximadamente el 3% al 20% en 1 a 2 años.

Las fracturas de costillas y vértebras que tienen hueso trabecular son las más comunes en pacientes que ingieren GCs. En la cadera se triplica el riesgo de fractura luego de 5 a 10 años de tratamiento (94, 93). En un estudio en pacientes con AR que ingerían una dosis diaria de 5mg de GCs a largo plazo, se observó que la DMO de columna lumbar fue baja en el 39.1% y OP 37.9%, en cuello femoral la DMO bajó en un 38.8% y OP en 17.4%, concluyéndose que la OP y la DMO estaban disminuidas en pacientes mayores de 64 años, que toman GCs por varios años (95).

La absorción de calcio se ve comprometida con los GCs, una dieta rica en calcio no es suficiente para prevenir la rápida pérdida del hueso. Los GCs deberían ser prescritos a dosis más baja posible y por corto tiempo, puesto que el riesgo de fractura se incrementa con dosis altas y prolongado tiempo de ingesta; además, implementarse estrategias preventivas generales como un programa de ejercicios contra resistencia utilizando pesas, adecuado consumo de calcio y vitamina D. Para asegurar la absorción de calcio, debe tenerse un nivel de 25-OHD superior a $>30\text{ng/ml}$, que se logra con la administración de vitamina D de 1000 a 2000 UI/día (51).

Los pacientes con tratamiento crónico de GCs; aunque, no está definido el momento adecuado, deberían recibir bifosfonatos para la prevención y tratamiento de la OP. El alendronato de 5mg a 10mg diarios o el risedronato 5mg diarios, demostraron efectividad incrementando la DMO en pacientes con tratamiento de GCs. En un estudio de teriparatida 20mg vs alendronato 10mg y de ácido zoledrónico (5mg IV/año) vs risedronato (5mg/día); los sujetos tratados con ácido zoledrónico y teriparatida mejoraron la masa ósea, las personas con teriparatida tuvieron una reducción significativa del riesgo de fractura vertebral (96).

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- La OP es una enfermedad con deficiente densidad ósea y alteración de la microarquitectura ósea que genera disminución de la resistencia e incremento del riesgo de fractura, la OMS establece OP si en la densitometría ósea el DMO es igual o < a 2.5.

- La enfermedad afecta a mujeres posmenopáusicas, adultos mayores, rara vez en jóvenes con función gonadal normal, el pico de masa ósea se alcanza a los 22 años, esta influenciado por factores genéticos, deficiente ingesta de calcio, sedentarismo, drogas y alcohol.

- En la menopausia puede existir una mayor pérdida de masa ósea que resulta de una alteración del remodelamiento óseo, la reabsorción ósea es mayor que la formación del hueso, reduciendo la resistencia e incrementando el riesgo de fractura.

- Se puede evaluar el riesgo de fractura en la OP utilizando el FRAX, que permite identificar el riesgo en 10 años, especialmente en personas posmenopáusicas, de edad avanzada, consumo de GCs, con déficit de vitamina D y fractura previa.

- Desde la clínica la OP es una enfermedad asintomática, hay dolor en caso de fracturas de cadera, columna con trauma mínimo, limitación de movimiento, mejora con el reposo; evoluciona con cifosis dorsal y disminución de la estatura por deformidades vertebrales.

- El diagnóstico de la OP requiere una historia clínica que identifique los posibles factores de riesgo, estilo de vida, alimentación, fármacos; la densitometría ósea DEXA es un procedimiento preciso, seguro, con bajo grado de exposición a radiación.

- El tratamiento no farmacológico debe iniciar temprano para retrasar la presencia de la enfermedad y corregir los factores de riesgo modificables; incluye un programa de fisioterapia, ejercicios para el equilibrio, alimentación con lácteos y vitamina D.

- Los fármacos para tratar la OP de primera línea pueden ser antiresortivos que inhiben la actividad del osteoclasto como el alendronato, ibandronato, ácido zoledrónico, estrógenos en mujeres con posmenopausia hasta por 10 años.

- Alternativas de tratamiento en la OP: denosumab que neutraliza el RANKL al interactuar con el receptor RANK, afectando al osteoclasto; la PTH como agente anabólico incrementa masa ósea; el romosozumab que induce la formación ósea e inhibe la esclerostina.

- La OP está presente en varias de las enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas como la AR; los pacientes que reciben GCs tienen una disminución de la masa ósea en un 3% al 20% en 1 a 2 años, afecta más al hueso trabecular (vértebras), se recomienda tratar con bifosfonatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Rojas J, Maroto-Fernández K. OP Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria. *Med. Leg. Costa Rica*. 2018; 35(1): 88-93.
2. Sosa-Henríquez M, Díez-Pérez A. OP Days. *Concept. Pathogenesis Clinic. Rev Clin Esp*. 2009; 209(1): 3-9.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal OP. WHO technical report series. Geneva: WHO; 1994.
4. OP review of the evidence for prevention, diagnosis and cost-effectiveness analysis. *Introduction Osteoporos Int*. 1998; 8 (Suppl 4): S7-S80.
5. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. Prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20: 275-282.
6. Hermoso de Mendoza M. Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. *Anales Sis San Navarra*. 2003; 26(3): 29-52.
7. Cooper C, Campion C, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A worldwide projection. *OP Int*. 1992; 2 (6): 285-289.
8. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal. *OP J Clin Invest*. 1981; 67: 328.
9. National Osteoporosis Foundation. Physician guide to presentation and treatment of osteoporosis. Belle Mead, NJ, 1998, Excerpta Medica.
10. Hochberg M, Gravallese E, Silman A, et al. *Rheumatology*. Seventh Edition. Elsevier. 2015.
11. Chapurlat R, Gaudé M, Roux C. Osteoporosis: Pathogenesis and Clinical Features. En: Bijlsma J, Hachulla E. *Textbook on Rheumatic Diseases*. EULAR. 2015, p. 961-984.
12. Morales A. ¿Para qué sirve y cómo fracasa el remodelado óseo? *Revista Española de Reumatología*. 2002, 29(9):449-454.
13. Navarro D. Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2020; 30(1): 46-49.
14. Denpster DW. Bone remodeling. In: Coe FL Favus MJ, eds, *Disorders of bone and mineral metabolism*. 2nd ed Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002:315-343.
15. Modder UI. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res*. 2011;26:373-379.
16. Butler JS, Murray DW, Hurson CJ, et al. The role of Dkk1 in bone mass regulation: correlating serum Dkk1 expression with bone mineral density. *J Orthop Res*. 2011;29:414-418.
17. Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med*. 1995; 332: 305-311.
18. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. AMG 162. Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.
19. Seeman E, Delmas P. Bone quality, the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006; 354(21): 2250-2251.
20. Yong-Jun L, Zhang L, Papanian C, Hong-Wen D. Genome-wide Association Studies for Osteoporosis: A 2013 update. *J Bone Metab*. 2014; 21(2): 99-116.
21. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995; 332: 767-773.
22. Miyauchi A, Dinavahi R, Crittenden D, et al. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. *Archives of Osteoporosis*. 2019; 14(59): 1-13.
23. Lewiecki EM. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis *Discov Med*. 2011;12:263-273.
24. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al. Relationship of alleles of the type 1 collagen gene with bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1016-1021.
25. Guevara S, Feicán A, Ochoa M, et al. Factores de riesgo asociados a la osteoporosis posmenopáusica: Estudio de casos de los Hospitales Vicente Corral y José Carrasco. *Maskana*. 2013; 4(1): 17-27.
26. Lane NE, Lukert BP. The science and therapy of glucocorticoid-induced OP. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27: 465-483.
27. Weinstein RS. OP and osteonecrosis induced by glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;14: 595-611.
28. Orwoll ES. OP in men: manual on bone metabolic diseases and disorders of mineral metabolism. Ed. 6. American Society for Bone and Mineral Research, 2006, p. 290-292

29. Cauley JA, Cawthon PM, Peters KW, et al. Risk factors for hip fracture in older men: the study of osteoporotic fractures in men (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2014; 31(10):1810-1819.
30. Leder BZ, LeBlanc A, Shoenfeld DA, et al. Efectos diferenciales de los andrógenos y los estrógenos sobre el recambio óseo en hombres normales. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 204-210.
31. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, et al. Are young women with rheumatoid arthritis at risk of fragility fractures? A population study. *J Rheumatol*. 2013; 40: 1669-1676.
32. Gravallesse EM, Goldring SR. Mecanismos celulares y el papel de las citocinas en las erosiones óseas en la artritis reumatoide. *Artritis Rheum*. 2000; 43: 2143-2151.
33. Lane NE. OP and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2: 562-569.
34. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Deficiencia oculta de vitamina D en mujeres estadounidenses posmenopáusicas con fractura aguda de cadera. *JAMA*. 1999; 281:1505 - 1511.
35. Hunter T, Dubo HI. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long-term follow-up study. *Rheum arthritis*. 1983; 26: 751-759.
36. Macías JG, Nan D. Osteoporosis. Curso de formación acreditado. Departamento de Medicina Interna. Hospital Márquez de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Grupo Saned. 2010.
37. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7:221-227.
38. Clark EM, Goberman-Hill R, Peters TJ. Using self-reports of pain and other variables to distinguish between older women with back pain due to vertebral fractures and those with back pain due to degenerative changes. *Osteoporos Int*. 2016; 27(4):1459-1467.
39. Kado DM, Huang MH, Karlamangla AS, et al. Factors associated with kyphosis progression in older women: 15 years experiences in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2013; 38: 179-187.
40. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H, et al. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2009; 20: 1193-1198.
41. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011; 6: 59-155.
42. Mariconda M, Costa GC, Cerbasi S, et al. The determinants of mortality and morbidity during the year following fracture of the hip: a prospective study. *Bone Joint J*. 2015; 97-B:383-390.
43. Neuburger J, Currie C, Wakeman R, et al. The impact of a national clinician-led audit initiative on care and mortality after hip fracture in England: an external evaluation using time trends in non-audit data. *Med Care*. 2015; 53:686-691.
44. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1633-1650.
45. Boonen S, Autier P, Barette M, et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women a prospective controlled study. *Osteoporos Int*. 2004; 15: 87-94.
46. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 556-561.
47. N/A. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporos Int*. 1998;(4):S3-S6.
48. El-Hajj E, Testa MA, Angell JE, et al. Reproducibilidad de la absorciometría DXA: un modelo para estimaciones de pérdida ósea. *J Bone Miner Res*. 1995; 10: 1004-1004.
49. Kanis JA, Borgstrom F, Laet C, et al. Evaluación del riesgo de fractura. *Osteoporos Int*. 2005; (16): 581-589.
50. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011; 22:2395-2411.
51. Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology*. Eleven Edition. Vol. II, Elsevier, 2021.
52. Stewart A, Reid DM, Porter RW. Atenuación de ultrasonido de banda ancha y absorciometría de rayos X de energía dual en pacientes con fracturas de cadera: ¿Qué técnica discrimina el riesgo de fractura? *Calcif Tissue Int*. 1994; 54: 466.
53. Oei L, Koromani F, Rivadeneira F, et al. Quantitative imaging methods in osteoporosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016; 6: 680-698.
54. Hannon RA, Eastell R. Marcadores óseos y ensayos de laboratorio actuales. *Cancer Treat Rev*. 2004; 32(1): 7.
55. Uebelhart D, Schelemmer A, Johansen JS, et al. Efecto de la menopausia y la terapia de reemplazo hormonal sobre la excreción urinaria de enlaces cruzados de piridinio. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72: 367-373.
56. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al. Publicación rápida: la excreción urinaria de enlaces cruzados de piridinolina se correla-

- ción con el recambio óseo medido en la biopsia de cresta ilíaca en pacientes con osteoporosis vertebral. *J Bone Miner Res.* 1991; 6: 639-644.
57. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, et al. Relación entre la resorción ósea previa al tratamiento y la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas tratadas con risedronato. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 232-329.
58. Nuti R, Brande M, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Internal and Emergency Medicine.* 2019; 14: 85-102.
59. Ingesta óptima de calcio: Conferencia de consenso de los NIH. *JAMA.* 1994; 272: 1942-1947.
60. Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, et al. Manejo de la osteoporosis de los ancianos. *Osteoporos. Int.* 2014; 25(1): 2507-2529.
61. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hipovitaminosis D en pacientes médicos hospitalizados. *N Engl J Med.* 1998; 338: 777-783.
62. Adami S. Salud ósea en la diabetes: consideraciones para el manejo clínico. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(5): 1057-1072.
63. Armstrong JJ, Rodriguez IB, Wasiuta T, et al. Quality assessment of osteoporosis clinical practice guidelines for physical activity and safe movement: an AGREE II appraisal. *Arch Osteoporos.* 2016; 11: 6.
64. Blain H, Masud T, Dargent P, et al. A comprehensive fracture prevention strategy in older adults: the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) statement. *Aging Clin Exp Res;* 28(4): 797-803.
65. Singer A, Harrison D. Abordar la prevención primaria y secundaria de las fracturas relacionadas con la osteoporosis. *AJMC.* 21 de mayo de 2021.
66. Reszka A, Rodan G. Mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Informes actuales de Osteoporosis.* 2003; 1: 45-52.
67. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Efecto del alendronate oral sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1437-1443.
68. Black DM, Cummings SR, Karpt DB, et al. Randomized trial of the effect of alendronate on the risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996; 348: 1535 - 1541.
69. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. La eficacia del ibandronato oral mensual se mantiene durante 5 años: el estudio MOBILE de extensión a largo plazo. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1747-1756.
70. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Inyecciones intravenosas de ibandronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis: resultados de un año del estudio de administración de dosis intravenosa. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1838-1846.
71. Eriksen EF, Lyles KW, Colon CS, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1308-1313.
72. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809-1822.
73. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates: report of a working group of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1479 - 1491.
74. Dennison E, Chan C, Rizolli R. Osteoporosis: Treatment. En: Bijlsma J, Hachulla E. *Textbook on Rheumatic Diseases.* EULAR. 2015, p. 985-1001
75. Grupo de redacción para los investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Riesgos y beneficios del estrógeno más progestina en mujeres posmenopáusicas sanas: resultados principales del ensayo controlado aleatorio de la Iniciativa de Salud de la Mujer. 2002; 288: 321-333.
76. Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Climateric.* 2017; 20 (5): 402-413.
77. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282; 637-645.
78. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1514-1524.
79. Cummings SR, Eastell R, Ensrud K, et al. The effects of raloxifene on fractures and breast cancer: 3-year results from the PEARL Trial. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: S81.
80. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, et al. Calcitonina nasal para el tratamiento de la osteoporosis establecida. *Clin Endocrinol.* 1989; 30: 435-442.
81. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 1675-1684.

82. Pun KKCL. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther.* 1989; 11: 205-209.
83. Lecart MP, Reginster JY. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 2533-2552.
84. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-765.
85. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in post-menopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 513-523.
86. Kendler DL, Roux C, Benham CL, et al. Efecto de la densidad mineral ósea y el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas en transición del tratamiento con alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 72-81.
87. Von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011; 41: 178-186.
88. Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 647-656.
89. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2011; 344: 1434-1441.
90. Leder B, Tsai J, Uihlein V, et al. Dos años de administración de denosumab y teriparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (el estudio de extensión DATA): un ensayo controlado aleatorio. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1694-1700.
91. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013; 19(2): 179-192.
92. Cosman L, Crittenden D, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation effect of building bone with 1 year of romosozumab leads to continued lower fracture risk after transition to denosumab. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(7):1219-1226.
93. Saag HG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronato para la prevención y e tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. *N Engl J Med.* 1998; 339: 292-299.
94. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007; 18(10): 1319-1328.
95. Guevara-Serrano K, Guzhñay S. Osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide que reciben corticoides a dosis bajas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.* 2021; 38(3): 29-37.
96. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. La terapia con risedronato previene la pérdida ósea inducida por corticosteroides. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2309-2318

VASCULITIS

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis abarcan un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por inflamación en la pared de los vasos sanguíneos de varios tamaños y ubicaciones, que genera isquemia, formación de aneurismas y daño de órgano (1, 2). Puede ser considerada primaria de forma independiente como la granulomatosis con poliangitis o secundaria a una enfermedad establecida, como la AR. Clínicamente puede presentarse como una urticaria, eritema, púrpura, pápula, úlcera, infarto, nódulos o livedo reticularis. Se requiere casi siempre el estudio histológico para confirmar de manera definitiva el diagnóstico de vasculitis (3).

CLASIFICACIÓN

La primera clasificación de las vasculitis fue realizada por la Dra. Pearl Zeek en el año de 1952, basándose en publicaciones descritas en forma aisladas; sin embargo, su mérito fue ser el punto de partida para otras clasificaciones que se plantearon por el ACR en 1990 (4); luego en 1994 se estableció la clasificación ampliamente conocida como la Conferencia de Consenso de Chapel

Hill (CHCC siglas en inglés) revisada posteriormente en 2012 (Ver tabla 10-1 y Figura 10-1) y que se utiliza actualmente, aunque no ha sido completamente satisfactoria, pues existen condiciones que están continuamente evolucionando, lo que podría determinar nuevos cambios en la clasificación a futuro (5).

Tabla 10-1. Terminología y nomenclatura para Vasculitis en la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill, 2012.

VASCULITIS DE VASO GRANDE	VASCULITIS DE ÓRGANO ÚNICO
Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes	Angitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada Otras
VASCULITIS DE VASO MEDIANO	VASCULITIS ASOCIADAS A ENFERMEDAD SISTÉMICA
Poliarteritis nudosa Enfermedad de Kawasaki	Vasculitis lúpica Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoidea Otras
VASCULITIS DE VASO PEQUEÑO	VASCULITIS ASOCIADAS A ETIOLOGÍA PROBABLE
Vasculitis asociadas a ANCA Poliangitis microscópica Granulomatosis con poliangitis (de Wegener) Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)	Vasculitis crioglobulinémica asociada a virus de la hepatitis C Vasculitis asociada a virus de la hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos Vasculitis asociada a ANCA por fármacos Vasculitis asociada a cáncer Otras
Vasculitis por inmunocomplejos Enfermedad antimembrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis IgA (Schönlein-Henoch) Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)	
VASCULITIS DE VASO VARIABLE	
Enfermedad de Behcet Síndrome de Cogan	

Fuente: Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1-11 (5).

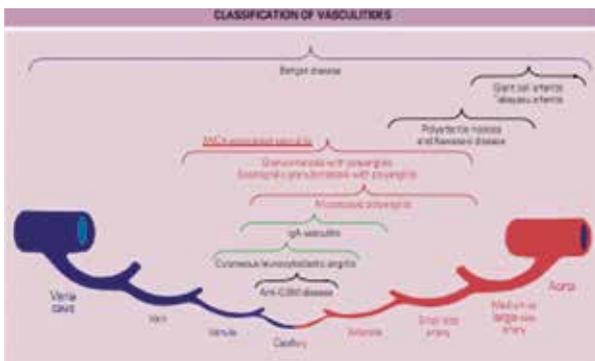


Figura 10-1. Clasificación de las Vasculitis. Fuente: Watts R, Ntatsaki E. Classification and epidemiology of vasculitis. En: Hochberg M, Gravalles E, Silman A, et al. Rheumatology. Seventh Edition. Elsevier. 2015, p. 1339-1348e2 (6).

Las manifestaciones clínicas de las vasculitis pueden variar dependiendo del tamaño de los vasos sanguíneos en grandes, medianos y pequeños. Ciertos signos y síntomas pueden ser transversales a cada uno de los grupos de clasificación (Ver tabla 10-2).

Tabla 10-2. Manifestaciones clínicas típicas de afectación de vasos grandes, medianos y pequeños por vasculitis.

GRANDE
Claudicación de extremidades
Presión sanguínea asimétrica
Ausencia de pulsos
Soplos
Dilatación aórtica
Hipertensión renal
MEDIO
Nódulos cutáneos
Úlceras
Livedo reticularis
Gangrena digital
Mononeuritis múltiple
Microaneurismas
Hipertensión renal
PEQUEÑA
Púrpura
Lesiones vesiculobulosas
Urticaria
Glomerulonefritis
Hemorragia alveolar
Granulomas necrotizantes extravasculares cutáneos
Hemorragias en astilla
Uveítis / epiescleritis / escleritis

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S, Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017 (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Son enfermedades poco frecuentes, la información epidemiológica disponible proviene de estudios en Norteamérica y Europa. Puede variar según la ubicación geográfica, la genética y factores ambientales; así, la más común de las vasculitis primarias es la arteritis de células gigantes (ACG) con 240 casos por cada millón de personas mayores de 50 años, con predominio en personas de raza blanca (7, 8). La arteritis de Takayasu en la India tiene una incidencia de 200 a 300/millón/año, localizada especialmente en la arteria renal (2).

La prevalencia de Granulomatosis con Poliangiitis (GPA) es de 24-157 casos por millón de habitantes, la Poliangeítis Microscópica (MPA por sus siglas en inglés) de 30-80 por millón, la Granulomatosis Eosinofílica de 1-3 casos por millón (9). La enfermedad de Kawasaki 10 casos por millón, el 80% son menores de 5 años (10). Al contrario, la arteritis de células gigantes casi no ocurre en pacientes menores de 50 años. La Vasculitis por inmunoglobulina A (IgA) (Púrpura Henoch-Schonlein, HSP), afecta en el 90% de los casos a niños, son cuadros autolimitados que se resuelven en semanas, la presentación en adultos tiene mayor riesgo de cronicidad con afectación renal (11).

Algunas vasculitis son más frecuentes en grupos étnicos específicos, así la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Kawasaki se presentan en personas descendientes de asiáticos (8, 12). La genética en Vasculitis es poligénica y compleja, la asociación más fuerte entre un gen único y el antígeno leucocitario humano (HLA-B51) se observa en la enfermedad de Behçet, este gen es mayor en pacientes en Japón que en sujetos control (55% frente a <15%) (2). Un estudio realizado en una cohorte de 1233 pacientes del Reino Unido con vasculitis asociada con ANCA y 5884 sujetos control, demostró diferencias genéticas entre el GPA y MPA que se asociaron con la especificidad de ANCA (13).

Existen factores como los medicamentos y ciertas infecciones que se asocian con vasculitis; así, los antibióticos como penicilinas y cefalosporinas pueden ser causa de vasculitis por hipersensibilidad y prácticamente cualquier medicamento puede desencadenar este síndrome. La hepatitis B y C se asocian con Poliarteritis Nodosa (PAN) y crioglobulinemia mixta (CM), respectivamente (2). El fumar cigarrillos aumenta el riesgo de formas graves de AR con vasculitis reumatoide. En una investigación con pacientes con AR de reciente inicio, se estudiaron las interacciones entre fumar, los genes de SE y los anti-CCP. Se encontró una relación directa entre la frecuencia del hábito de fumar y la aparición de anti-CCP (14).

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

Arteritis de Células Gigantes (ACG), Arteritis de Horton o de la Temporal: es una vasculitis sistémica de origen inflamatorio y autoinmune, afecta a arterias de grande y mediano calibre, especialmente de la aorta proximal, incluyendo una o más ramas de la arteria carótida externa como la temporal, está asociada a la Polimialgia Reumática (PMR) (15). Produce inflamación granulomatosa, así como la presencia de vasa vasorum en su adventicia, el infiltrado contiene células TCD4+ y macrófagos activados, incluyendo células gigantes multinucleares, la complicación más temida es la pérdida irreversible de la visión (16, 17).

Polimialgia reumática (PMR): es una enfermedad inflamatoria, caracterizada por los siguientes criterios: 1) dolor y rigidez matutina en la cintura escapular (hombros), cintura pélvica, región cervical o una combinación; 2) más de 1 mes de duración de los síntomas; 3) edad del paciente mayor de 50 años; y 4) velocidad de eritrosedimentación elevada. La presencia de otra enfermedad distinta de la ACG, como AR, polimiositis, neoplasia o infección crónica descartan el diagnóstico de PMR (2,18).

EPIDEMIOLOGÍA

La ACG afecta principalmente a mayores de 50 años, incrementándose con la edad, siendo más prevalente en el grupo de 70-79 años (19), es 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que hombres (20). La incidencia de ACG varía ampliamente en diferentes poblaciones, desde menos de 0.1 a 77 por 100.000 individuos mayores de 50 años, se observa más en los escandinavos y en los estadounidenses descendientes de Escandinavia y es más bajo en japoneses, indios del norte y afroamericanos (21).

La susceptibilidad genética de la ACG se asocia con genes de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II. El 60% de los pacientes con ACG tienen variantes de haplotipo HLA-DRB1*04 y el segmento genético PTPN22 SNP rs2476601, que son considerados factores de riesgo genético para ACG (22). Fumar cigarrillos aumenta las probabilidades de ACG seis veces en las mujeres (23).

La PMR es 10 veces más común que la ACG, se observa más en adultos mayores entre los 70 a 80 años de edad, en relación al género frecuente en mujeres en un 65% a 75%. Fueron diagnosticados 245 casos de PMR desde 1970 a 1991 en Olmsted, Minnesota, identificándose la incidencia anual de 52.5 casos y prevalencia de 600/100 000 habitantes mayores a 50 años (24); en Dinamarca en un periodo de 3 años la incidencia anual fue de 68.3/100 000 habitantes mayores de 50 años (25).

ETIOPATOGENÉISIS

La etiología de la ACG y PMR es desconocida; sin embargo, hay evidencias que sugieren factores de susceptibilidad genética y del medio ambiente. Las infecciones precipitarían la ACG y PMR. En algunas regiones de Dinamarca se ha asociado con el *mycoplasma pneumoniae*, parvovirus B19 y epidemia de *chlamydia pneumoniae* (26). La influencia del factor genético para el desarrollo de la ACG está determinada por la asociación con HLA-DRB1*04, los polimorfismos microsatélite (MICA), el TNF y genes HLA-B; además, contribuyen factores como fumar cigarrillos, aterosclerosis e historia de hipertensión, que producen complicaciones isquémicas (27).

En la ACG, hay una respuesta inflamatoria en las paredes de los vasos que es impulsada por antígenos con activación local de células T y macrófagos. Las células dendríticas ubicadas en el borde medio de la adventicia juegan un rol importante en el inicio del proceso de vasculitis, generando citoquinas que reclutan localmente células T activadas (28), las que estimulan la producción de IFN- γ e IL-17, que lleva la migración y diferenciación de los macrófagos, formación de células gigantes y granulomas (29).

Los macrófagos producen citoquinas inflamatorias, IL-1 e IL-6 que contribuyen a la lesión del vaso por producción de óxido nítrico y metaloproteasas (30). Proceso destructivo que se repara con varios factores de crecimiento, infiltración de células mononucleares y multinucleares que llevan a cambios en el endotelio y fibroblasto; degradación de la lámina elástica interna y oclusión por hiperplasia de la luz del vaso (31). Por lo tanto, el desarrollo de ACG requiere la activación de células dendríticas vasculares como las células T inductoras de enfermedad.

La PMR y ACG tienen en común factores de riesgo y patogenia, pueden ocurrir de forma aislada o concomitante, sin afectación vascular en la PMR. Inician con la activación de las células dendríticas, aunque en la PMR hay ausencia de células T que producen INT- γ . Al estar ausente el INT- γ no se diferencian los macrófagos, por lo tanto la inflamación arterial es subclínica. La bursitis, tendinitis y sinovitis están presentes en pacientes con PMR. La inflamación se inicia al interior del tejido sinovial o de la bursa con reconocimiento de antígeno por las células dendríticas o macrófagos. Estas células secretan mediadores inflamatorios como la IL-1, IL-6 o TNF- α , responsables de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (32).

ACG: CUADRO CLÍNICO

La mayoría de pacientes presentan síntomas constitucionales como malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso (33). La cefalea es el síntoma más común en la ACG en el 76% de pacientes (34), es una cefalea de presentación reciente, de carácter abrupto, continuo, severo y localizado en la región temporal; sin embargo, puede afectar cualquier región de la cabeza (20). La cefalea de inicio nuevo en un paciente mayor de 50 años debería alertar al clínico para descartar una ACG (35). En el examen físico la arteria temporal revela engrosamiento, nódulos, leve eritema, pulso disminuido o ausente en aproximadamente la mitad de pacientes (36); además, dolor del cuero cabelludo que se intensifica al peinarse el cabello (Ver foto 10-1).

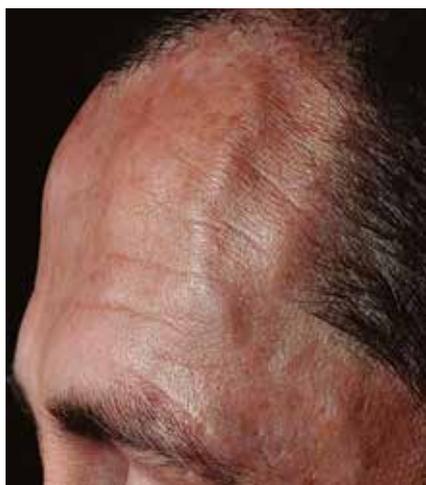


Foto 10-1. Cuadro clínico Vasculitis. Fuente: Journeau L, Pistorius MA, Michon U, et al. Juvenile temporal arteritis: A clinicopathological multicentric experience. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(5):476-483.

La claudicación de la mandíbula ocurre en el 40% a 50% de pacientes, se describe dolor en la masticación que cede al dejar de comer, ocurre por isquemia de los músculos maseteros. La ACG causa pérdida visual a veces irreversible, la manifestación común es la neuropatía óptica isquémica anterior (AION siglas en inglés) (37, 38), provocada por interrupción del flujo sanguíneo en las arterias ciliares posteriores del nervio óptico, se acompaña de dolor en la mandíbula, síntomas visuales como diplopía o amaurosis fugaz, que compromete un campo visual entero o parte del mismo, conduce a ceguera total en 24-48 horas, afecta un ojo y sin tratamiento al otro en 1 a 10 días (39).

La amaurosis fugaz o pérdida visual transitoria hay que reconocerla tempranamente, pues ocurre en el 2% al 30% de pacientes con ACG, a menudo es unilateral y podría evolucionar a una pérdida visual permanente sino se trata con GC's. La diplopía ocurre por isquemia de los nervios óculo-motores o los músculos

extra-oculares; existen criterios de clasificación para la ACG (Ver tabla 10-3), que están siendo actualizados por ACR/EULAR y hacen énfasis en el uso de imágenes, especialmente la ecografía. En pacientes con ACG en el 33% presentan alteración en grandes vasos, que luego evolucionan con aneurismas, estenosis vascular y disección de aorta (40).

Tabla 10-3. Criterios de Clasificación de Arteritis de Células Gigantes (ACG) de ACR 1990

1. Edad al inicio de la enfermedad 50 años: desarrollo de síntomas o hallazgos a partir de los 50 años o más.
2. Nuevo dolor de cabeza: nueva aparición o nuevo tipo de dolor localizado en la cabeza.
3. Anormalidad de la arteria temporal: sensibilidad de la arteria temporal a la palpación o disminución de la pulsación, no relacionada con la arteriosclerosis de las arterias cervicales.
4. Velocidad de VSG: VSG 50 mm / h por el método Westergren.
5. Biopsia arterial anormal: muestra de biopsia con arteria que muestra vasculitis caracterizada por un predominio de infiltración de células mononucleares o inflamación de granulomatosis, generalmente con células gigantes multinucleadas.

Fuente: Watts R, Ntatsaki E. Classification and epidemiology of vasculitis. En: Hochberg M, Gravallese E, Silman A, et al. *Rheumatology*. Seventh Edition. Elsevier. 2015, p. 1339-1348e2 (6).

PMR: CUADRO CLÍNICO

Cerca del 50% de pacientes inicia con manifestaciones sistémicas como fatiga, anorexia, fiebre, pérdida de peso y depresión. La afectación principal se encuentra en la cintura escapular, con dolor de hombro y cuello; sin embargo, afecta también la cintura pélvica. El dolor es de carácter inflamatorio y se acentúa en la noche similar a la AR, la rigidez disminuye durante el día. Esta enfermedad puede presentarse de forma aislada o concomitante con la ACG. Un 50% a 60% de pacientes con ACG tienen PMR antes, durante o después del diagnóstico de vasculitis temporal, esto obliga a un seguimiento continuo de la PMR para identificar la vasculitis (15).

Al examen físico hay limitación del rango de movimientos activos en hombros y cadera. Sin debilidad muscular, aunque la fuerza puede verse alterada por la presencia de dolor al realizar el esfuerzo, el 25% de casos presentan artritis periférica que compromete muñecas, rodillas y MCF simulando una AR, aunque se diferencia de la misma por la buena respuesta a los GCs y sin erosiones óseas. Un 10% de pacientes presenta tenosinovitis de tendones extensores en manos, conocido como síndrome de Remisión de Sinovitis simétrica seronegativa (RS3PE siglas en inglés); además, tenosinovitis de flexores de muñecas, que puede causar síndrome del túnel carpiano (41) (Ver tabla 10-4)

Tabla 10-4. Criterios de clasificación de la Polimialgia Reumática (PMR)

CRITERIOS OBLIGADOS:	
Edad ≥50 años	
Dolor en ambos hombros	
Proteína C reactiva con VSG elevada o ambos	
CRITERIOS ADICIONALES:	
Rigidez matutina >45min.	2 punto
Dolor coxofemoral o reducción del rango de movilidad	1 punto
Factor reumatoide negativo o anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados negativos	2 punto
Ausencia de sinovitis	1 punto
HALLAZGOS DE ULTRASONIDO:	
Al menos un hombro con bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital, sinovitis glenohumeral, o al menos una coxofemoral con sinovitis o bursitis trocantérica.	1 punto
Ambos hombros con: bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital, sinovitis glenohumeral.	1 punto
El diagnóstico requiere que, además de los criterios obligados, exista un puntaje de 4 o más de los criterios adicionales SIN los criterios ultrasonográficos (sensibilidad y especificidad de 68% y 78%) o más de 5 puntos CON los criterios ultrasonográficos (sensibilidad y especificidad de 66% y 81%).	

Fuente: Alba R, Muñoz R, Espinoza L, et al. Rheumatological Inflammatory Diseases. 1st. Edition. United States: PANLAR; 2016, p. 500 (36).

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio: tanto la VSG y PCR están elevados en pacientes con ACG y PMR (42, 43), siendo útiles para monitorear la actividad de la enfermedad. Una VSG muy elevada, incluso que llega a 100mm/h (método de Westergren) podría observarse en PRM y ACG, la biometría evidencia anemia normocrómica de leve a moderada. Las plaquetas e IL-6 están incrementadas (44). El examen de líquido sinovial reporta aumento de los leucocitos con predominio de polimorfonucleares. Los ANA y el FR son negativos. Las pruebas de función hepática están alteradas en un tercio de pacientes con ACG y en menor número en pacientes con PMR.

Biopsia de la arteria temporal (TAB por sus siglas en inglés): es la prueba de oro para el diagnóstico de la ACG (45). La lectura de la biopsia es positiva si existe interrupción de la lámina elástica interna con infiltración de células mononucleares en la pared arterial y observación de células gigantes multinucleadas. La toma de la muestra se obtiene de la parte sintomática de la

arteria temporal, de 1 a 2cm, aunque en otros casos puede requerirse una muestra más grande; en manos de un experto no debería haber complicaciones durante el procedimiento.

Imagenología: la inflamación de los vasos sanguíneos y cambios en su luz como estenosis, oclusión y aneurismas, se diagnostican con angio-RNM, TAC, tomografía por emisión de positrones (PET) y ultrasonido (46). La RNM y TAC detectan vasculitis de grandes vasos, observándose inflamación con engrosamiento y edema en las paredes, que precede al desarrollo de estenosis o aneurismas (Ver foto 10-2). Con la ecografía dúplex color se puede observar un engrosamiento mural hipocogénico concéntrico llamado "Signo de Halo", el cual expresa edema inflamatorio en la pared del vaso, tiene una sensibilidad general del 68% y especificidad del 91% (47).



Foto 10-2. Angiografía arteria subclavia con varios estrechamientos y circulación colateral. Fuente: Rabazzano, G. Arteritis de células gigantes. A propósito de un caso. Actualización. El Rincón de la Medicina Interna, 2019. <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2019/02/arteritis-de-celulas-gigantes.html>

Con las técnicas de imagen señaladas, en la PMR se pueden detectar sinovitis en articulaciones proximales y alteraciones periarticulares como la bursitis subacromial/subdeltoidea y trocantérica, que generan dolor en la cintura escapular y pélvica. La RNM y ecografía son efectivas para el diagnóstico de la enfermedad, según el estudio de Cantini tienen sensibilidad y especificidad mayor al 90% (48). La evidencia de bursitis en hombros bilateral a la ecografía, apoya el diagnóstico de PMR en pacientes con VSG normal o levemente alterada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PMR y ACG están relacionadas, comparten una sobreproducción de citocinas inflamatorias. Del 30% al 50% de pacientes con ACG desarrollan PMR y del 10% al 15% con PMR tienen biopsias positivas de la arteria temporal (46). Un paciente con dolor del cuero cabelludo, cefalea, VSG superior a 50mm/h, claudicación de la mandíbula, diplopía, aumenta la probabilidad de ACG.

El diagnóstico diferencial de la ACG incluye enfermedad tromboembólica que genera pérdida de la visión por aterosclerosis (49); la poliarteritis nodosa puede afectar la arteria temporal y debe considerarse si la biopsia no contiene células gigantes y el paciente tiene otras características atípicas para la ACG, como la arteritis mesentérica. La Arteritis de Takayasu que afecta grandes vasos, aunque ocurre en mujeres jóvenes o la vasculitis granulomatosa asociada a los ANCA puede afectar la temporal. En el caso de amiloidosis sistémica podría simular la ACG, ya que es uno de los pocos trastornos que causa la claudicación mandibular; los depósitos de amiloide en la arteria temporal se detectan con rojo Congo.

En la PMR el diagnóstico es clínico, debe diferenciarse de la AR del adulto mayor que debuta con dolor de hombros que simula una PMR; sin embargo, cabe recordar que la PMR en un 25% de casos, cursan con sinovitis de MCF que imita una AR (41). La espondiloartropatía de inicio tardío puede simular una PMR, especialmente cuando se presenta con afección de hombros. Los casos de FM presentan dolores generalizados en hombros y cuello, además de fatiga similar a la PMR. La miositis y miopatía por estatinas pueden causar mialgias y debilidad muscular, las enzimas musculares o biopsia aclaran el diagnóstico. Patologías como la capsulitis adhesiva con dolor inflamatorio de hombros, infecciones virales, RS3PE, artrosis de hombros, Parkinson y mieloma, se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

ACG: iniciar con dosis adecuada de GCs, la recomendación es 1 mg/kg/día; en pacientes con pérdida visual súbita unilateral o neuritis óptica isquémica irreversibles pulsos de metilprednisolona 1000 mg/día por 3 días (50). Luego de la mejoría clínica debe reducirse la dosis de GCs en un 10% a 20% cada dos semanas hasta llegar a 10 mg. Como fármacos ahorradores de GCs no hay estudios que muestren efectividad; sin embargo, se han utilizado inmunosupresores como MTX, ciclofosfamida y biológicos. El MTX ha mostrado beneficio en evitar el riesgo de recaída. Los niveles de IL-6 parecen ser un marcador sensible de la actividad de la ACG, el tratamiento con tocilizumab en un estudio doble ciego comparado con placebo, demostró remisión en la sintomatología en el 56% frente al grupo control 14% (51).

PMR: se recomienda iniciar tratamiento con prednisona de 12.5 a 25 mg/día (52). La dosis de GCs debe reducirse gradualmente tan pronto como los síntomas y anomalías de laboratorio se hayan normalizado (2 a 3 semanas de tratamiento), muchos pacientes requieren al menos 2 años de prednisona en dosis bajas. Algunos estudios sugieren que el MTX oral 10 mg/semana durante al menos un año, puede reducir la necesidad de

corticoesteroides a largo plazo en pacientes con PMR. Los biológicos, especialmente el anti IL-6 como el tocilizumab, pueden ser efectivos en pacientes con PMR temprana, aunque todavía es controversial (53).

ARTERITIS DE TAKAYASU (AT)

Se denomina también enfermedad "sin pulso", compromete las grandes arterias, como la aorta y sus ramas principales, se manifiesta en mujeres jóvenes y niños. Fue descrita por primera vez por Mikito Takayasu en el año 1905, produce inflamación con estenosis, oclusión y dilatación de las áreas afectadas (54).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la AT en Japón es de 150/millón de habitantes al año, en tanto que en Europa y América del Norte varía de 0.2 a 2.6/millón. Se observa en mujeres jóvenes con promedio de edad de 25 años más que en varones con una relación de 9 a 1. La enfermedad es frecuente en Japón, China, India y el sudeste asiático, también es prevalente en México (55). En investigaciones sobre inmunogenética, se reporta asociación con varios HLA como HLA-Bw52 o Dw12 entre otros (56). En México se determinó que los casos con AT estuvieron expuestos al *Mycobacterium tuberculosis*.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La AT es de etiología desconocida, representa un proceso autoinmune que afecta grandes arterias similar a la ACG. En la AT existe una panarteritis con lesiones continuas o segmentarias, conocidas como lesiones en salto, que intercalan zonas afectadas y normales (57). El infiltrado es linfocitario con células Th1 y Th17, células gigantes y formación de granulomas; posteriormente, alteración de la lámina elástica interna de la media y fibrosis de la adventicia, aneurismas, estenosis y trombosis (58). Por la aparición de la enfermedad en la edad temprana en el género femenino, se especula la influencia hormonal igual que en LES.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al inicio la AT en un 20% puede ser asintomática y se detecta de manera casual en el examen físico. Los primeros síntomas y signos que aparecen son constitucionales: fiebre, malestar general, diaforesis nocturna, pérdida de peso; además, mialgias y artralgias. La mayoría de pacientes evolucionan con síntomas de insuficiencia vascular (oclusión, estenosis o aneurisma). En una cohorte del NIH en EEUU, realizado en 60 pacientes se encontró claudicación 35%, pulso reducido o ausente 25%, soplo carotí-

deo 20%, hipertensión 20%, aturdimiento 20% y presión arterial asimétrica en el brazo 15% (55).

En otro estudio de pacientes con AT la hipertensión arterial fue el síntoma inicial más frecuente con el 57.5%, principalmente por compromiso de la arteria renal, asociándose con alteración cardíaca y renal (59). La presión arterial desigual se presenta en la mitad de los pacientes. En la auscultación de carótidas el 80% tienen soplo; podría escucharse también en la región supraclavicular, infraclavicular, axilar, tórax y femoral (55). El 20% de pacientes pueden tener regurgitación aórtica con dilatación del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral e insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio en 3.4%. Otras manifestaciones extravasculares incluyen artritis 11.9% y afectación cutánea 10% (60).

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio: en algunos estudios se reporta que los marcadores inflamatorios se incrementan, así la VSG el 80% y la PCR un 50% (61); aunque, no existe un examen de laboratorio que sea diagnóstico de la AT. El examen sanguíneo completo revela anemia, hipergamaglobulinemia, leucocitosis, trombocitosis con plaquetas por encima 500.000/ μ L. Las alteraciones renales son secundarias a la hipertensión, diferente a lo que ocurre a la vasculitis asociada a ANCAS.

IMÁGENES

Los estudios de imagen son fundamentales para el diagnóstico de la AT. La angiografía convencional, angio-RNM y angio-TAC, proveen información de las dimensiones de la luz vascular, permitiendo detectar en la AT engrosamiento de la pared vascular producido por la inflamación (ver foto 10-3). Es importante valorar la aorta y sus ramas para el diagnóstico y monitoreo en serie. La angio-RNM no es invasiva, sin radiación ionizante método preferido para evaluar el daño vascular al inicio y durante la evolución (62). Las lesiones en la AT se localizan especialmente en la aorta 65% y subclavia izquierda 93%. La estenosis es el hallazgo arteriográfico más común 93% y aneurismas de la aorta en el 7% (55). La ACR ha establecido criterios de diagnóstico de la AT (ver tabla 10-5).



Foto 10-3. Angiografía con estenosis de carótida derecha, en paciente con enfermedad de Takayasu. Fuente: Miranda H, Blanco JL, Moreno F. Takayasu's arteritis. Acta Médica Colombiana.2011;36(2):93-97.

Diagnóstico diferencial de la AT: incluye las enfermedades ateroscleróticas, inflamatorias, infecciosas y hereditarias que afectan grandes vasos como la aorta y sus ramas. En el diagnóstico diferencial recordar otras enfermedades reumáticas como el Síndrome de Cogan que produce inflamación ocular (queratitis) y disfunción vestíbulo-auditiva. La única enfermedad que puede ser difícil de distinguir de la AT es la ACG, hay que considerar la edad del paciente y distribución de las lesiones; sin embargo, es complejo discriminar la AT de la ACG en pacientes mayores de 50 años.

Tabla 10-5. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la Arteritis de Takayasu (AT).

Inicio antes de los 40 años
Claudicación de extremidades
Disminución del pulso de la arteria braquial
Presión arterial desigual del brazo (>10 mg Hg)
Soplo subclavio o aórtico
Evidencia angiográfica de estrechamiento y oclusión de la aorta o sus ramas primarias, o arteritis de extremidades grandes

Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S, Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017, p. 1533 (2).

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico: en pacientes con una AT activa que tiene fiebre, VSG alta, signos de isquemia o inflamación vascular y lesiones angiográficas típicas, debe iniciarse prednisona en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, mantener por 4 a 12 semanas y luego reducir gradualmente para evitar las recaídas, si ésta ocurre se incrementará la dosis de prednisona. En algunos estudios abiertos se ha recomendado MTX 15mg/semana, que permite ahorrar GCs. Otras alternativas de inmunosupresores podrían ser la AZA 2mg/kg, micofenolato 2g/día o ciclofosfamida. De los fármacos

biológicos hay estudios abiertos con anti-TNF en AT refractaria; sin embargo, hay recurrencia; también se ha reportado el uso del tocilizumab que bloquea la IL-6 (63, 64).

Terapia quirúrgica: los pacientes con AT requieren procedimientos quirúrgicos para la revascularización en el caso de lesiones estenóticas, puesto que el tratamiento farmacológico no revierte este tipo de daño. La cirugía es realizada en arterias cervicobraquiales, coronarias y renales; además, el reemplazo de válvulas de la aorta cuando existe regurgitación aórtica o angioplastia transluminal percutánea para estenosis de arterias renales que causan hipertensión. La cirugía debe realizarse cuando la AT está en remisión, los procedimientos de derivación tienen mejores resultados que la angioplastia, no todas las estenosis requieren intervención, dependerá de la presencia o no de vasos colaterales que superen las estenosis críticas (63).

POLIARTERITIS NODOSA (PAN)

INTRODUCCIÓN

Descrita por Kussmaul y Meir en 1866, la PAN se consideró como una vasculitis sistémica necrotizante que comprometía vasos de mediano calibre y afecta a varios órganos del cuerpo. La población de estudio con PAN no fue homogénea puesto que no diferenciaba entre la poliarteritis nodosa y la poliangeítis microscópica. En la actualidad se define a la PAN como un proceso de carácter "inflamatorio necrotizante, que afecta arterias de pequeño y mediano calibre, sin glomerulonefritis ni vasculitis de arteriolas, capilares o vénulas" (65, 66).

Debería estar presentes al menos tres de los 10 criterios, tiene una sensibilidad de 82.2% y especificidad de 86.6%; sin embargo, no diferenciaba PAN de MPA (67) (Ver Tabla 10-6). La clasificación de Chapel Hill en 1994, estableció claramente las diferencias entre estas dos entidades, PAN afecta predominantemente vasos de mediano tamaño mientras que MPA afecta vasos de pequeño tamaño, especialmente arteriolas, capilares y vénulas, siendo responsable de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar, en tanto que PAN se caracteriza por nefropatía vascular y nunca afecta pulmones. Los ANCA están ausente en la PAN y presentes en la PAM (68).

Tabla 10-6. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para la Poliarteritis Nodosa.

Pérdida de peso de >4 Kg
Livedo reticularis
Dolor testicular
Mialgias y debilidad muscular de extremidades
Mononeuritis o polineuropatía
Presión diastólica >90 mmHg
BUN elevado >40 o creatinina sérica >1.5 mg/dL
Evidencia de infección de hepatitis B (VHB) antígenos o anticuerpos.
Alteraciones angiográficas
Biopsia de vasos de pequeño y mediano calibre con evidencia de neutrófilos

Fuente: Lightfoot R, Beat A, Bloch D, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*, 1990; 33(8): 1088-1093 (67).

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es poco frecuente, con una incidencia anual de 9 a 77 por millón de personas y de 2 a 9 por millón en Europa y Estados Unidos (69), la prevalencia de 31 a 33 por millón en Europa occidental (70), en Francia los pacientes con ascendencia europea tienen mayor prevalencia de PAN al comparar con aquellos sin ascendencia europea (71). Compromete a todos los grupos raciales, manifestándose a cualquier edad, en especial entre los 40 a 60 años sin distinción de género.

En varios estudios se lo ha asociado a la hepatitis B (72), pero gracias a los programas efectivos de inmunización contra el virus de la hepatitis B (VHB), su incidencia ha disminuido. En un estudio en Australia se reportó disminución de PAN de 2.3/millón/año en el período 1995-1999, a 1.1/millón/año entre el 2000-2004 (73). Al comparar la incidencia anual de PAN en tres regiones europeas se reportó 4.4 a 9.7 por millón según los criterios de ACR versus 0 a 0.9 por millón con la definición de Chapell Hill (74).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La PAN se presenta en el 1% a 5% de pacientes con infección por VHB, aumentando el riesgo de vasculitis en aproximadamente 1000 veces más que la población sana; en Alaska, área endémica para el VHB, hay incremento anual sustancial de PAN de 77/millón, principalmente como resultado de la transmisión vertical (72). El VHB se transmite a través de transfusiones sanguíneas, contacto sexual y uso compartido de jeringuillas al administrarse drogas endovenosas. La detección de hemoderivados para el VHB y la vacunación masiva contra el virus, han reducido la incidencia de 38.5% en la década de 1970 al 17.4% en el período 1997-2002 (75).

La alteración inflamatoria de los vasos en la PAN relacionada con el VHB, es una lesión directa al replicarse el virus y de la activación de la cascada del complemento generada por el depósito de complejos inmunes, lo que determina inflamación y daño endotelial. La vasculitis puede resultar la primera manifestación clínica de la infección por el VHB en los primeros meses. La PAN puede asociarse también con el virus por hepatitis C (VHC), su evolución clínica es agresiva con hipertensión grave, fiebre, pérdida de peso, mononeuropatía sensitiva-motora, afectación gastrointestinal, microaneurismas renales y hepáticos e incremento de la PCR (76). No se ha podido determinar la causa de la enfermedad en el resto de pacientes con PAN, estarían implicados factores genéticos, infecciosos y ambientales (74).

En la PAN hay disfunción endotelial, proliferación de moléculas de adhesión y citocinas inflamatorias, luego necrosis focal y segmentaria de arterias de mediano y pequeño calibre, con proliferación de la íntima, trombosis posterior, isquemia o infarto del órgano o tejido. La biopsia mostrará inflamación necrotizante transmural "focal y segmentaria" (Ver foto 10-4). El cambio inflamatorio en la bifurcación de los vasos es común. Los aneurismas ocurren en lesiones activas, por esta apariencia morfológica se denomina "nodosa"; la cicatrización proliferativa puede llevar al estrechamiento de los vasos (77, 78).

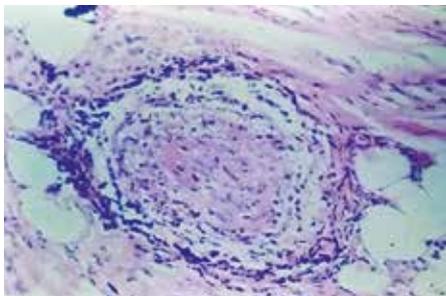


Foto 10-4. Infiltrado celular de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos. Fuente: Cortesía del Dr. Antonio Iglesias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los pacientes con PAN es común que presenten fiebre, pérdida de peso y malestar general; además, dolor difuso con afectación sistémica como poliartritis asimétrica en rodillas, tobillos, muñecas y neuropatía periférica. La presencia de isquemia en uno o más órganos incrementa la posibilidad de vasculitis. El 50% de pacientes padecen mialgias difusas, intensas o cuando se aplica presión. Las enzimas musculares están levemente elevadas con amiotrofia muscular que se refleja en pérdida de peso, algunas veces $>20\text{kg}$ (79).

El compromiso del sistema nervioso periférico en la PAN va del 50% al 75% de pacientes y es signo temprano de la enferme-

dad en el 23% al 33% de casos. Se caracteriza por hiperestesia, hipoestesia, disestesia y dolor; luego puede manifestarse como una mononeuritis múltiple, con patrón distal y asimétrico. Los nervios principalmente afectados son sural, peroneo superficial, radial, cubital y mediano. La electromiografía típicamente muestra neuropatía axonal (80). Hay probable compromiso del SNC con isquemia, rara vez hemorragia, parálisis del nervio craneal, convulsiones, vasculitis del nervio óptico y quiasma, retinitis y arteritis del parénquima cerebral.

Las manifestaciones cutáneas son púrpura livedoide, úlceras necróticas y nódulos subcutáneos típico hallazgo de la PAN en un 8% a 27%. La ruptura local de arterias superficiales provoca hematomas cutáneos o equimosis. La infección por VHC se asocia con PAN cutánea. Generalmente la PAN cutánea es una forma crónica que compromete arterias pequeñas y arteriolas, aunque no progresa a PAN sistémica. Además, la afectación de piel se amplía con púrpura bullosa, vesículas, necrosis (Ver fotos 10-5 y 10-6), urticaria o eritema anular, fenómeno de Raynaud y hemorragias en astillas (81).



Foto 10-5. Necrosis cutánea digital. Fuente: Choi SW, Lew S, Cho SD, et al. Cutaneous Polyarteritis Nodosa Presented with digital gangrene: A case report. J Korean Med Sci. 2006;21:371-373.



Foto 10-6. Necrosis cutánea en miembros inferiores.

Cuando existe compromiso renal por PAN, en la angiografía se observan infartos, estenosis múltiple y microaneurismas, con alto riesgo de hipertensión arterial maligna e insuficiencia renal y necrosis (82). Las manifestaciones cardiovasculares incluyen falla cardíaca congestiva y disección de la aorta; en la angiografía

puede observarse infarto de carótida y oclusión arterial periférica con gangrena distal de los dedos. El compromiso GI se reporta del 40% al 60%, podría presentarse con perforación del intestino delgado, hemorragia o síndrome de malabsorción. La orquitis es criterio de diagnóstico de la ACR para la PAN. A nivel ocular puede haber coroiditis, iritis, iridociclitis y vasculitis retineal (79).

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio: no hay pruebas específicas que permitan el diagnóstico de PAN, los exámenes complementarios pueden reflejar afección del hígado o riñón. La presencia de VHB debería ser sistemáticamente buscada, así también VHC y VIH. Están alterados los reactantes de fase aguda como la PCR y una VSG de >60mm. Hay incremento del conteo de leucocitos. Se debe solicitar exámenes inmunológicos como ANA, ANCA, C3 y C4 que están disminuidos. En pacientes con PAN asociada a VHB y crioglobulinas, deben descartarse otras enfermedades autoinmunes (83).

Imagenología y biopsias: son técnicas poco invasivas la angiografía por TC y RNM, representan el estándar de oro para el diagnóstico de PAN, se observan múltiples microaneurismas, ectasia vascular y lesiones oclusivas focales, principalmente en las arterias renales y mesentéricas (Ver foto 10-7). La sensibilidad de la angiografía convencional es del 89% y especificidad 90% (71). Una radiografía de tórax excluye otras vasculitis que afectan a los pulmones y descarta infecciones. Las biopsias de piel, músculo o nervio son más seguras y tienen mayor poder diagnóstico, permitiendo confirmar una vasculitis necrotizante en vasos de mediano calibre (84).

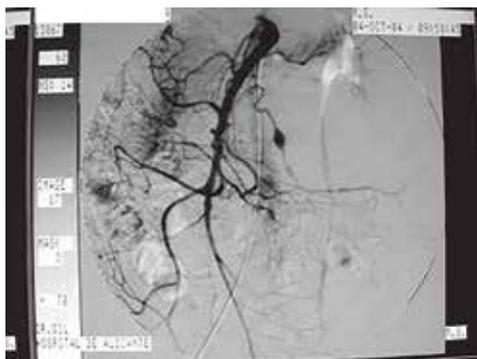


Foto 10-7. Aneurisma de rama de arteria mesentérica superior. Fuente: Sánchez A, Gayá J, Martínez D, et al. Aneurisma de arteria mesentérica superior. Cirugía Española. 2005;78(2):119-120.

TRATAMIENTO

En general para la PAN se recomienda iniciar con dosis altas de GCs que pueden combinarse con inmunosupresores, principalmente cuando existe afección grave de uno o varios órganos, en

estos casos se utiliza la CFM intravenosa para la inducción de mejoría clínica, posteriormente se sustituye con otro inmunosupresor como AZA para mantenimiento de la remisión, el tratamiento depende de la intensidad de la enfermedad sea esta leve, moderada o grave.

Tratamiento de PAN leve: caracterizada por artritis, anemia o lesiones cutáneas. Iniciar con prednisona 1mg/kg/día por varias semanas, disminuir progresivamente a 20mg/día por algunos meses y luego a 2.5mg/día. En casos de PAN resistente o intolerancia a las dosis de GCs requeridas, se recomienda inmunosupresión con AZA (2mg/kg/día) o MTX (20-25 mg/semana), en falla renal o hepática AZA por lo menos durante 1 año después de la remisión (79).

Tratamiento de PAN moderada a grave: se considera moderada a grave en casos de insuficiencia renal, hipertensión de inicio reciente asociada a vasculitis, estenosis, aneurisma o isquemia en extremidades u órganos. Iniciar con GCs a dosis elevadas, metilprednisolona 7-15mg/kg/día por 3 días consecutivos y posteriormente descenso gradual como en PAN leve; además, inmunosupresores como CYF 600 mg/m² cada 2 semanas por 3 dosis y después cada 4 semanas por 4-12 meses según se alcance la remisión. El MTX o AZA debe utilizarse para el tratamiento de mantenimiento que permita sostener la remisión. En pacientes refractarios se sugiere biológico rituximab (83).

PAN asociado a virus de hepatitis B: el tratamiento con GCs, un agente antiviral y plasmaféresis para eliminar los complejos inmunes, mostraron remisión en el 81% de pacientes, con recaída del 10% y fallecimiento 36%. Los GCs en la hepatitis B crónica pueden tener un efecto perjudicial e intensificar la replicación viral por lo que la duración del tratamiento debe ser corta. La seroconversión del estado de anticuerpos contra la VHB se asocia a remisión completa sin recaída. La plasmaféresis facilita la seroconversión para prevenir complicaciones secundarias a largo plazo por infecciones de VHB. En la vasculitis asociada con VHC y crioglobulinemia el rituximab es una opción (85).

Pronóstico: en los últimos años ha mejorado la supervivencia de pacientes con PAN en tratamiento médico en el 80% a los 5 años y sin tratamiento en el 13% a los 5 años. También se ha demostrado que pacientes con PAN asociado a VHB evidencian menor sobrevida que los que no padecen hepatitis, igual los pacientes con afectación gastrointestinal, renal, cardíaca o del SNC tienen mayor mortalidad (86, 87).

VASCULITIS DE KAWASAKI

INTRODUCCIÓN

Descrita por primera vez en 1967 por el pediatra Tomisaku Kawasaki. Es una vasculitis sistémica con inflamación aguda, que afecta vasos de mediano y pequeño calibre. Se presenta predominantemente en niños menores de 5 años. Compromete el sistema ganglionar, mucosas, piel y arterias coronarias, podría llevar a una muerte súbita por infarto de miocardio.

EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad de carácter genético con predisposición racial, la incidencia en Japón es de 240 por 100.000 niños menores de 5 años (88), en tanto que en Francia es de 9 por 100.000 niños, mientras que en Estados Unidos es de 17.1 por 100.000 y Europa de 3 a 6 casos por 100.000 (89, 90). Se han descrito factores ambientales predisponentes de la enfermedad de Kawasaki, como raza japonesa, edad menos de 1 año y sexo masculino. Ocurre más frecuentemente al final del invierno, surge después de una infección de vías respiratorias, rinitis o infección viral.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

No se tiene claridad por qué afecta especialmente a niños asiáticos, se ha planteado el factor genético de susceptibilidad en base al riesgo de agregación familiar en gemelos monocigotos e incidencia de Kawasaki en niños cuyos padres y hermanos padecieron la enfermedad (91, 92), se ha correlacionado con infecciones virales, tales como Epstein Barr y otros virus.

En la patogenia de la vasculitis de Kawasaki existiría un agente infeccioso desconocido que activa el sistema inmunológico en un niño genéticamente susceptible, con una cascada inflamatoria que genera respuesta inmune innata y adaptativa. La activación del sistema inmunológico ocurre al detectar Patrones Moleculares Asociados a Patógenos o daños (PAMP y DAMP) por parte del inflamósoma NLRP3 (93), que genera la cascada de señalización con liberación de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-18, INF- γ , IL-8; la IL-1 produce efectos inflamatorios sobre las células endoteliales de arterias coronarias (94, 95). La respuesta inmune adaptativa se expresa con incremento de células T reguladoras proinflamatorias y células plasmáticas productoras de IgA en tejidos y arterias coronarias de pacientes con Kawasaki.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se expresa en tres fases; la fase aguda de 7 a 14 días, con fiebre en más del 90% de los niños, exantema, conjuntivitis, linfadenopatía, labios secos con fisuras o sangrados de color rojo vinoso, lengua color rojo brillante (lengua en fresa) indistinguible de la escarlatina (Ver foto 10-8), edema de manos y pies; artritis autolimitada de grandes articulaciones y compromiso de órganos, pericarditis, miocarditis y alteración renal (96). En el laboratorio se observa elevación marcada de la VSG y PCR e incremento de plaquetas.

En la fase subaguda, que se extiende por 4 semanas es con frecuencia asintomática, cede la fiebre, presenta artralgiás, descamación de los dedos y riesgo de secuelas cardíacas, especialmente los aneurismas de arterias coronarias o periféricas, con necrosis digital e infarto del miocardio en pocos pacientes (97, 98). La tercera fase, convaleciente, es un período asintomático de 4 a 8 semanas, con riesgo mínimo de desarrollo de aneurismas.

Los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki de 1990 establecen que la fiebre debe ser de 5 o más días sin causa definida y más 4 de otros criterios (Ver tabla 10-7).



Foto 10-8. Vasculitis de Kawasaki. Labios secos con fisuras y lengua aframbuesada. Fuente: Marín E, Vidal A, Sámano M, Delfín Y. Enfermedad de Kawasaki. Comunicación de dos casos. Rev Cent Dermatol Pascua. 2018;27(1):12-18.

Tabla 10-7. Criterios de clasificación Kawasaki

Fiebre de al menos 5 días de evolución y mínimo 4 de los siguientes criterios clínicos:

- Inyección conjuntival bilateral no exudativa.
- Alteraciones de la mucosa bucal: lengua en fresa, enantema, labios fisurados.
- Exantema polimorfo.
- Lesión palmoplantar: eritema, descamación.
- Adenopatía cervical 1.5cm.

Fuente: McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association (published correction appears in circulation. 2019; 140(5):e181-e184). Circulation. 2017; 135(17):e927-e999 (98).

COVID-19 en niños y Kawasaki-like: durante la pandemia por el COVID-19, algunos casos de niños contagiados con el virus, presentaron activación del sistema inmunológico, con reacción de las células TCD8 y elevación de CD4, desencadenando una hiperproducción de citocinas y enfermedad con características similares a la vasculitis de Kawasaki. Los niños afectados presentaron fiebre, eritema no pruriginoso, sarpullido con manchas, labios secos y agrietados, linfadenopatía, compromiso cardíaco, síndrome de activación fagocítica y respuesta inflamatoria grave y severa, que requirieron tratamiento complementario con GCs. Por lo tanto, la flexibilización de las medidas de confinamiento, contribuirá a que niños y adolescentes estén expuestos a riesgos de contagios, desarrollar enfermedad similar a Kawasaki y sufrir complicaciones (99, 100).

DIAGNÓSTICO

No existen exámenes patognomónicos de la enfermedad, el diagnóstico es clínico sustentado en los criterios establecidos para enfermedad de Kawasaki. Las pruebas de laboratorio son inespecíficas y pueden expresarse en la fase aguda como leucocitosis, anemia normocítica y normocrómica, VSG más de 90mm; trombocitosis marcada desde la segunda semana de inicio de la enfermedad, transaminasas elevadas y orina con piuria estéril. Un 25% de niños tienen lesiones arteriales coronarias, los aneurismas, identificados con ecocardiograma que valora el diámetro luminal (101, 102). Si existe estenosis en la angiografía de control de perfusión, estará indicada una angioplastia.

TRATAMIENTO

En la fase activa de la enfermedad de Kawasaki, se recomienda inmunoglobulina intravenosa (IGIV) durante los primeros 10 días del inicio de la fiebre, se ha reportado en algunos estudios que disminuye el riesgo de la formación de aneurismas en la arteria coronaria de un 25% a 5% (103, 104). El tratamiento efectivo consiste en la administración única de 2g/kg de IGIV más ácido acetilsalicílico (AAS) de 30 a 50mg/kg/día. Al concluir la fase aguda disminuir AAS de 3 a 5mg/kg/día.

Las citocinas TNF e IL-1beta han sido implicados en la lesión de la arteria coronaria, por lo que el uso de un anti-TNF como infliximab (105, 106) modificará la fiebre y normalizará los reactantes de fase aguda; aunque faltan estudios que confirmen beneficios sobre las arterias coronarias. Hay estudios pequeños utilizando anakimra, antagonista del receptor de la IL-1 en pacientes con Kawasaki refractario (107, 108). Se han propuesto los inhibidores de la calcineurina en esta enfermedad (109, 110). La prevención primaria de trombosis se realiza con aspirina y si existen aneurismas, AAS y warfarina.

VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS

Las vasculitis de pequeños vasos se clasifican en dos grupos, dependiendo de la presencia de depósitos inmunes: vasculitis asociadas a los ANCA (VAA) y vasculitis de pequeños vasos por complejos inmunes. El primer grupo de VAA se caracteriza por pocos o ausencia de complejos inmunes, se asocia a los ANCA de mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o proteinasa 3 (PR3-ANCA), en la presentación clínica existen tres variantes: PAM, GPA, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA). En contraste, el segundo grupo se caracteriza por un moderado a severo depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en la pared de los vasos, provocando la enfermedad de la membrana basal, vasculitis crioglobulinemias, vasculitis urticarial-hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q) y vasculitis Henoch-Shonlein por IgA (20).

VASCULITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS CITOPASMÁTICOS ANTI-NEUTRÓFILOS (VAA-ANCA)

Las VAA son enfermedades sistémicas complejas, caracterizadas por inflamación de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y ocasionalmente de otro tamaño, que puede afectar un órgano o sistema y causar morbilidad y mortalidad a largo plazo. Las enfermedades que pertenecen a este grupo son tres: Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) o Granulomatosis de Wegener; Poliangeítis Microscópica (MPA por sus siglas en inglés); Granulomatosis eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) o Síndrome de Churg-Strauss, las tres vasculitis están asociadas a los ANCA; sin embargo, difieren en algunos aspectos clínicos, biológicos y tratamiento.

Las vasculitis asociadas a ANCAS se han incrementado en los últimos 10 años por un mejor conocimiento de estas enfermedades, aunque todavía se reportan menos de 30 casos por millón de habitantes cada año. La Conferencia de Consenso de Chapel Hill en el 2012, clasificó estas vasculitis como de pequeños vasos que afectan arteriolas, capilares y vénulas del parénquima tisular; sin embargo; ocasionalmente podría afectar vasos de otro calibre (5).

Factores de Riesgo

Se reportan como factores ambientales desencadenantes de las VAA el sílice, que en estudios de casos y controles tanto para GPA y PAM muestra un OR de 2.5 a 5; así también, la inhalación de humos, pesticidas, solventes orgánicos (111, 112), aunque no hay evidencia concreta. La hipótesis del origen infeccioso para GPA no ha identificado al organismo causante, hay recaídas de esta enfermedad con el *Staphylococcus aureus* (113, 114). Existe

riesgo de estas vasculitis con fármacos como hidralazina, propiltiouracilo y minociclina (115); además, con cocaína adulterada con levamisol. La GEPA se asocia al uso de anticuerpos monoclonal anti IgE o inhibidores de leucotrienos (116).

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (GPA)

La GPA anteriormente conocida como Granulomatosis de Wegener, es una enfermedad que presenta lesiones inflamatorias

granulomatosas necrotizantes en el aparato respiratorio alto y bajo, glomerulonefritis necrotizante que puede evolucionar a una insuficiencia renal y vasculitis necrosante que compromete vasos de pequeño y mediano calibre de otros órganos. De acuerdo a los criterios de clasificación de la ACR de 1990 (Ver tabla 10-8) se requieren 2 de estos para definir una vasculitis GPA, con sensibilidad del 88% y especificidad del 92% (117).

Tabla 10-8. Criterios ACR 1990 para Granulomatosis con Polianguitis.

CRITERIO:	DEFINICIÓN:
1. Inflamaciones nasales u orales.	Desarrollo de úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta.
2. Radiografía de tórax anormal.	Radiografía de tórax que muestra la presencia de nódulos, infiltrados fijos o cavidades.
3. Sedimento urinario.	Microhematuria (5 glóbulos rojos por campo de gran aumento) o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento de orina.
4. Inflamación de granulomatosis en biopsia.	Cambios histológicos que muestran inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en el área perivascular o extravascular (arteria o arteriola).

Fuente: Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1101-1107 (117).

La ACR/EULAR proponen nuevos criterios de clasificación para la GPA, diferenciando entre los criterios clínicos con los de laboratorio, imagen y biopsia, cada uno de ellos cuantificados, siendo los ANCA los de más alto puntaje con +5 (Ver Tabla 10-9) (118).

Tabla 10-9. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2022 para Granulomatosis con Polianguitis.

CRITERIO CLÍNICO	
Exudado nasal sanguinolento, úlceras, costras, congestión o bloqueo. Perforación nasal o defecto septal.	+3
Inflamación de cartilago nasal o auricular, voz ronca o estridor, afectación endobronquial o nariz en silla de montar.	+2
Hipoacusia neurosensorial o de conducción	+1
CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA	
Posibilidad para cANCA o antiPR3	+5
Nódulos pulmonares, masas o cavitaciones	+3
Inflamación granulomatosa extramuscular o células gigantes en la biopsia	+3
Inflamación, consolidación o derrame nasal/paranasal o mastoiditis	+1
Glomerulonefritis pauciinmune en la biopsia	+1
Positividad para pANCA o antiMPO	-1
Eosinofilia sérica $\geq 1 \times 10^9$ /litro	-4
Una puntuación ≥ 5 es necesaria para clasificar como Granulomatosis con Polianguitis	

Fuente: Robson et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 in press. (118).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha reportado mayor prevalencia de GPA en el hemisferio norte de 24 a 160/millón de personas, en Norwich-Reino Unido 146 y Suecia 160 casos. En un metanálisis la prevalencia en Europa fue de 83.9/millón, mayor a la de América de 14.2/millón. La incidencia de GPA en Suecia fue de 11.9/millón/año, en Norwich-Reino Unido 11.3/millón/año y Nueva Zelanda Sur 25/millón/año, en otro estudio la incidencia mundial fue de 6.7/millón/año, siendo más alta en Europa con 7.5/millón/año (119, 120). La etnicidad es un factor que influye en la presentación de GPA, es raro observar en afroamericanos, japoneses y chinos al comparar con población blanca (121).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones generales son frecuentes, pueden presentarse al inicio o en el curso de la enfermedad y se caracterizan por malestar general, fiebre y pérdida de peso, se presenta entre un 30%-80% de pacientes (20).

Vías aéreas superiores: el 75% de pacientes tienen lesiones granulomatosas en nariz, oído y garganta, presentan sinusitis, rinitis, epistaxis, otitis media crónica. El cuadro inflamatorio nasal, puede provocar erosiones y perforación del tabique hasta colapsar generando la deformidad de "nariz en silla de montar" (Ver foto 10-9). Hay hipoacusia o anacusia, disfunción vestibular con vértigo, náuseas y tinnitus; además, hiperplasia gingival e inflamación crónica de la laringe con ronquera que evoluciona a una estenosis subglótica.



Foto 10-9. Deformidad de nariz en silla de montar en paciente con GPA. Fuente: Cortesía del Dr. Antonio Iglesias.

Compromiso ocular: son alteraciones comunes la conjuntivitis y epiescleritis; sin embargo, la escleritis que causa dolor, altera la visión si no es tratada de manera oportuna. Con menos frecuencia, los pacientes manifiestan sintomatología de uveítis, vasculitis retiniana, parálisis del nervio oculomotor y neuropatía óptica. El granuloma o pseudotumor orbitario aparece en el 6% a 15%, con un riesgo de ceguera del 50% a pesar del tratamiento agresivo (122).

Afectación pulmonar: se manifiesta en el 65% de los pacientes, observándose nódulos pulmonares, inflamación intersticial, cavidad pulmonar, hemorragia alveolar con disnea y hemoptisis, y tromboembolia pulmonar. El infiltrado pulmonar puede ser confundido con neumonía de origen infecciosa. Los nódulos pulmonares típicos de la GPA, son bilaterales, suelen ubicarse en la periferia, desarrollan necrosis central, cavitan y causan infecciones secundarias (Ver foto 10-10). Por la presencia de inflamación vascular podría ocurrir tromboembolia pulmonar (123).

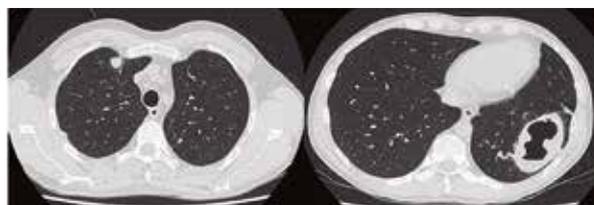


Foto 10-10. Nódulos pulmonares en TAC. Fuente: Cortesía Dr. Goethe Sacoto y Dr. Luis Felipe Flores-Suárez.

Afectación músculo-esquelético: se presenta en el 60% de los pacientes, aparece en las primeras fases de la enfermedad, son frecuentes las artralgias, es de tipo migratorio; la artritis puede ser oligoarticular, monoarticular y polioarticular, compromete codos, muñecas, hombros, rodillas y tobillos; sin embargo, su presentación es variable e inespecífica. En el diagnóstico diferencial incluir la AR, SpA, polimialgia reumática y artropatías por cristales (124).

Compromiso renal: lo más frecuente es la glomerulonefritis, puede evidenciarse en el momento del diagnóstico o a la mitad del curso de la enfermedad, se caracteriza por ser paucimune, necrosante y semilunar. Las manifestaciones son proteinuria, hematuria microscópica y elevación de la creatinina con posterior deterioro de la función renal que lleva a una GN rápidamente progresiva y en una minoría al síndrome nefrótico (125).

Afectaciones cutáneas: son alteraciones poco frecuentes, incluyen úlceras orales, gingivitis conocida como "encías en fresa", púrpura, pápulas en miembros inferiores, pápulas necrotizantes, vesículas, ampollas, isquemia y úlceras digitales, nódulos cutáneos y livedo racemosa. El nódulo cutáneo es característico, a la observación patológica se manifiesta como un granuloma necrotizante en empalizada y está presente en otras vasculitis sistémicas (126).

Alteraciones neurológicas y otras: la neuropatía periférica se manifiesta como una mononeuritis múltiple o una polineuropatía sensorial con déficit motor o sensorial, ocurre en el tercio de los pacientes. El compromiso del SNC es del 6%-13%, los procesos en arterias intracerebrales y paquimeningitis son esporádicamente.

cos. El músculo cardíaco y los órganos gastrointestinales rara vez se ven comprometidos (127); en tanto, la pericarditis es causa común de dolor torácico, que se puede atribuir a la GPA.

POLIANGITIS MICROSCÓPICA (PAM)

Es una vasculitis que afecta vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas y arteriolas), compromete pulmones (capilaritis pulmonar) y más frecuente los riñones con escasos o ausentes depósitos autoinmunes (glomerulonefritis pauci-inmune). La afección combinada da como resultado el síndrome renal-pulmonar. En la PAM los ANCA se dirigen contra los MPO, lo que indica un papel patogénico del MPO-ANCA, determinado en los modelos de lesiones en estudios experimentales en vivo. Cabe anotar la ausencia de inflamación granulomatosa en estas lesiones (36).

La ACR y EULAR en 2022 proponen criterios de clasificación de la PAM, hacen énfasis en los exámenes de laboratorio, imagen del pulmón y biopsia renal (Ver Tabla 10-10) (128).

Tabla 10-10. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2022 para Poliangeitis Microscópica

CRITERIO CLÍNICO	
Exudado nasal sanguinolento, úlceras, costras, congestión o bloqueo. Perforación nasal o defecto septal.	-3
CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA	
Positividad para pANCA o antiMPO	+6
Fibrosis o enfermedad pulmonar intersticial	+3
Glomerulonefritis pauci-inmune en la biopsia	+3
Positividad para cANCA o antiPR3	-1
Eosinofilia sérica $\geq 1 \times 10^9$ /litro	-4
Una puntuación ≥ 5 es necesaria para clasificar como Poliangeitis Microscópica	

Fuente: Suppiah et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 in press. (128).

EPIDEMIOLOGÍA

La PAM es una enfermedad que ha incrementado su prevalencia probablemente por la mayor supervivencia de los pacientes, en un estudio alemán en el año 1994 en personas mayores de 50 años, se reportó una prevalencia de 74 casos/millón, luego en 2006 hubieron 149 casos/millón (74). La PAM afecta a todos los grupos raciales y está reportada mundialmente, predominando en caucásicos. El inicio de los síntomas ocurre alrededor de los 50 años. En varios estudios se ha estimado una incidencia anual de 3 a 24/millón y la prevalencia de 25 a 94/millón de habitantes (70).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las vasculitis asociadas a ANCA, comparten manifestaciones clínicas, los pacientes con PAM inician la enfermedad dos años antes con pródromos de tipo sistémico como artralgias, fiebre, pérdida de peso y mialgias; estos síntomas generales pueden estar presentes por meses o años; incluso, se han reportado episodios de leves a moderados de esputo con sangre, que no fueron evaluados.

Compromiso renal: es frecuente en PAM la glomerulonefritis rápidamente progresiva (77), se expresa con proteinuria, microhematuria 90%, sedimento urinario activo, eritrocitos dismórficos y cilindros granulosos o eritrocitarios; puede cursar con oliguria, hipertensión arterial e incremento de azoados.

Compromiso pulmonar: se puede manifestar con hemorragia alveolar difusa causada por capilaritis, hemoptisis previa y síndrome pulmonar renal o como enfermedad pulmonar intersticial (EPI). El paciente tiene tos persistente y/o disnea progresiva con anemia que conduce al síndrome de estrés respiratorio (129). Se recomienda tomografía de tórax de alta resolución en sospecha de hemorragia alveolar o EPI y prueba de función pulmonar, que puede reportar aumento en la captación del anhídrido carbónico.

Compromiso cutáneo: afectan al 30% de los pacientes con PAM, constituye una ventaja la accesibilidad a la biopsia para el diagnóstico inmediato, las lesiones purpúricas en miembros inferiores es la alteración en piel más común; pudiendo presentarse otras lesiones como vesículas, hemorragia en astilla, nódulos, ulceraciones, livedo reticularis y eritema de manos (130).

Compromiso neurológico: la neuropatía periférica está presente en el 30% de los pacientes, la mononeuritis múltiple afecta las 2/3 partes o como neuropatía mixta (periférica y de nervios craneales). Se observa vasculitis necrotizante en el 80% de biopsia del nervio sural (131).

Otras manifestaciones clínicas: la afección ocular ocurre en el 5% a 20% de los casos con epiescleritis moderada, uveítis, vasculitis de retina y neuropatía óptica, que pueden llevar a la pérdida de la visión del paciente; además, inflamación de los párpados, manchas retinianas de algodón y coroiditis. El dolor abdominal en el 50% de pacientes es el síntoma GI más frecuente, algunas veces con sangrado o compromiso intestinal severo de isquemia, perforación o ulceración. La falla cardíaca y pericarditis ocurren entre el 17.6% y 10% respectivamente (132).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los ANCA están presentes en el 60% a 80% de la PAM, la mayoría son anti MPO-ANCA; sin embargo, no es específico de PAM como el PR3-ANCA, específico para GPA. Los MPO-ANCA se pueden encontrar en 5% de GPA. Las VAA pueden ser inducidas por drogas y otras enfermedades inflamatorias. La VSG y PCR se encuentran elevadas en tanto que las plaquetas, glóbulos rojos y hemoglobina puede estar disminuidas. En el examen de orina hematuria microscópica, presencia de cilindros de eritrocitos, sugestivos de glomerulonefritis, proteinuria >3g en más del 90% de pacientes. En la biopsia renal trombosis focal segmentaria, glomerulonefritis necrotizante y medias lunas extracapilares (133)

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS (GEPA)

Es una vasculitis de pequeños vasos, necrotizante y granulomatosa, rica en eosinófilos, con alteración de las vías respiratorias, ocurre en personas con una historia de larga data de asma y rinitis alérgica. Son frecuentes los pólipos nasales, los ANCA son positivos si existe glomerulonefritis. Fue descrita por Churg y Strauss, a partir de 3 criterios histológicos: infiltración con eosinófilos, vasculitis necrotizante y granuloma extra vascular (134); cursa con conteo de eosinófilos sanguíneos de >1.500/mm³. En 1990 se establecieron los criterios de clasificación para GEPA con 85% de sensibilidad y 99.7% de especificidad (135). Hay nuevos criterios establecidos por ACR/EULAR en 2022, que cuantifican tanto el criterio clínico como los de laboratorio (Ver Tabla 10-11) (136).

Tabla 10-11. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2022 para Granulomatosis Eosinofílica con Poliangitis.

CRITERIO CLÍNICO	
Obstrucción de vía aérea	+3
Pólipos nasales	+3
Mononeuritis múltiple	+1
CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA	
Eosinofilia sérica $\geq 1 \times 10^9$ /litro.	+5
Biopsia con inflamación extravascular predominantemente eosinofílica	+3
Positividad para cANCA o antiPR3	-3
Hematuria	-1
Una puntuación ≥ 6 es necesaria para clasificar como Granulomatosis Eosinofílica con Poliangitis	

Fuente: Grayson et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 in press. (136).

EPIDEMIOLOGÍA

La GEPA es la menos frecuente de las VAA, la incidencia en Europa es de 0.5 a 0.8 casos/año/millón de habitantes y su prevalencia entre 7 a 22/millón (137), el promedio de edad en el diagnóstico de GEPA es de alrededor de 45 a 50 años.

ETIOPATOGENESIS

La GEPA es el efecto de la interacción de factores genéticos y ambientales que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica, comprometiendo eosinófilos, linfocitos T y linfocitos B. Desde la mirada genética está asociada a los HLA-DRB1-*01*07 y HLA-DRB4. Así mismo se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido SNP, relacionados con el gen de la IL-1 que activa Th2. Los factores ambientales disparadores de la enfermedad incluyen la exposición a alérgenos (silicio), infecciones, vacunas; fármacos como macrólidos, carbamazepina, quinina; el uso de omalizumab y anticuerpo monoclonal recombinante anti-IgE (138).

Los eosinófilos tendrían un papel citotóxico y procoagulante en el estado hipereosinofílico, actuando incluso como células inmunoregulatoras. Las células T se presentan en la mayoría de los órganos afectados, los marcadores de activadores de linfocitos están incrementados, en tanto que sus receptores aparecen restringidos, lo que sugiere una expansión oligoclonal. Se ha considerado a la GEPA como una enfermedad de activación de la vía Th2 donde los infiltrados tisulares son ricos en células T, específicamente CD29 y células CD4 que producen IL-4, IL-5 e IL-13 (138).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicia con síntomas constitucionales como fiebre o pérdida de peso. Se describen 3 fases: la primera prodrómica o alérgica, puede durar hasta 30 años, caracterizada por la presencia de asma, poliposis nasal, rinitis alérgica o sinusitis de inicio tardío (más común entre la segunda o tercera década de la vida); en la segunda o fase eosinofílica, existe incremento de los niveles periféricos de eosinófilos e infiltrados de eosinófilos en el tejido cardíaco, pulmonar o GI, con síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica crónica o gastroenteritis eosinofílica; y la tercera fase, la vasculitis necrosante, con púrpura, neuropatía periférica y presencia de granulomas vasculares o extravasculares ricos en eosinófilos (139).

El aparato respiratorio es el más afectado con asma de inicio tardío, la sinusitis maxilar es común en los pacientes que tienen historia de rinitis alérgica y/o pólipos sinusales. A nivel cardíaco se puede manifestar con infarto de miocardio, pericarditis, mio-

carditis restrictiva, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva que puede ser causa de fallecimiento. La neuropatía periférica, sensorial, motora o mixta afecta en un 45% a 75% de pacientes, presentándose como mononeuritis múltiple con daño axonal usualmente de tipo unilateral y asimétrico (140).

La afectación renal en 25% de pacientes con GEPA cursa con microhematuria y proteinuria, glomerulonefritis rápidamente progresiva con expresión paucicelular y semilunas glomerulares, es más frecuente en pacientes con ANCA positivo por IF con patrón perinuclear periférico-ANCA (p-ANCA) y especificidad contra MPO-ANCA. El compromiso de piel cursa con urticaria, nódulos y púrpura (Ver foto 10-11), que en la biopsia se observa vasculitis leucocitoclástica con infiltrado eosinófilo. A nivel gastrointestinal la gastroenteritis eosinofílica con dolor abdominal, diarrea y hemorragia GI, causa isquemia intestinal y perforación que puede ser mortal (36).



Foto 10-11. Púrpura en dorso del pie.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Existe eosinofilia periférica con >1500 eosinófilos/ul, 10% del total de células blancas; elevación de la VSG y PCR por la reacción inflamatoria sistémica. La positividad de p-ANCA con especificidad para MPO (40% a 60%) divide a los pacientes en dos grupos: 1) con manifestaciones que resultan de vasculitis necrotizante de pequeños vasos como es púrpura, mononeuritis múltiple y glomerulonefritis; y, 2) en los ANCAs negativos el daño orgánico es provocado por infiltración de eosinófilos a nivel pulmonar y cardiomiopatía (141, 142).

En la biopsia de lesiones de la GEPA se debe identificar la presencia de granulomas extravasculares, infiltrados eosinófilos y la vasculitis necrosante de pequeños y mediano calibre. Los granulomas se componen de matriz necrótica eosinófila, con macrófagos y linfocitos formando células gigantes en empalizada. La vasculitis tiene necrosis fibrinoide asociado a granulomas e infiltrado eosinófilo (Ver figura 10-2).

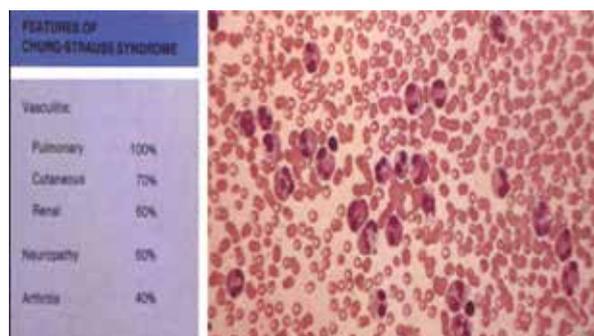


Figura 10-2. Infiltrado de eosinófilos.. Fuente: Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. Textbook of Rheumatology. Tenth Edition. Vol. II, Elsevier, 2017.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con la GPA que evoluciona con presencia de costras nasales, nódulos pulmonares, especificidad para el c-ANCA y PR3-ANCA, recordar que la MPA no presenta infiltrados eosinófilos pulmonares o eosinofilia periférica. Realizar diagnóstico diferencial con reacciones de hipersensibilidad, púrpura y glomerulonefritis. La aspergilosis alérgica que es diagnosticada con el lavado bronco-alveolar. La neumonía eosinofílica crónica con asma y eosinofilia periférica. Se debe descartar la enfermedad asociada a IgG4 que tiene manifestaciones alérgicas, eosinofilia, infiltrados pulmonares y sinusitis, en la biopsia se puede ver fibrosis y flebitis obliterante (141).

TRATAMIENTO

Los pacientes con VAA presentaban una alta mortalidad (93%) en los 2 primeros años; sin embargo, con el uso de los GCs en la década de los 50 y la ciclofosfamida (CFM) en los años 70, mejoró notablemente la supervivencia a un 80% a los 5 años (143). El tratamiento de las VAA se divide en dos fases: inducción de la remisión y de mantenimiento.

Inducción de la remisión para GPA y MPA: La terapia combinada de GCs y CFM oral ha mejorado la supervivencia de los pacientes con VAA; aunque, los efectos secundarios acumulados a largo plazo de la CMF como: mayor desarrollo de neoplasias, hematuria por cistitis hemorrágica e infertilidad han obligado a buscar otras formas de administración de CFM, se demostró que la dosis acumulada es un predictor independiente de cáncer del tracto urinario y cistitis hemorrágica (144).

El estudio CYCLOPS realizado en el 2009, comparó la administración de CFM vía oral (2 mg/kg) diariamente con otro grupo vía intravenosa (15 mg/kg) cada dos semanas los tres primeros bolos y luego cada tres semanas hasta completar 10 bolos, todos recibieron GCs al inicio del tratamiento y azatioprima en remisión. No

existieron diferencias en la remisión ni en recaídas; sin embargo, la vía oral presentó complicaciones hematológicas (leucopenia) (145).

En el estudio RAVE doble ciego, aleatorizado, de no inferioridad de tratamiento de 197 pacientes con 80% GPA y 20% MPA, se comparó la CFM vía oral (2 mg/kg/día) contra 4 bolos de rituximab (375 mg/m² de superficie corporal semanales), con los objetivos de lograr remisión y retirar prednisona en 6 meses en ausencia de hemorragia alveolar; los pacientes con CFM recibieron azatioprima, mientras los que recibieron rituximab cambiaron a placebo como mantenimiento. No se observaron diferencias en la remisión mediante la escala de Birmingham para GPA (BVAS-WG); mostrando no inferioridad ni diferencia en tasas de recaídas ni efectos adversos (146).

El estudio RITUXVAS en 44 pacientes con diagnóstico de VAA, tenían afección renal. 33 fueron aleatorizados a recibir 4 pulsos semanales de rituximab (375 mg/m² de superficie corporal) asociado a 2 pulsos de CFM en la 1 y 3 aplicación de rituximab versus CFM (15 mg/kg) administrado cada 2 semanas los primeros 3 bolos y después cada 3 semanas hasta completar 10 bolos; posteriormente, cambiaron a AZA vía oral, todos recibieron prednisona por un año en dosis bajas. No se observaron diferencias en cuanto a la inducción y reducción sostenida mediante el BVAS. Mortalidad 18%, efectos adversos 42% vs. 36%, atribuible quizás a la administración simultánea de rituximab con CFM. Los pacientes del brazo con CFM recibieron AZA y con rituximab placebo.

Mantenimiento de la remisión de GPA y MPA: los medicamentos de mantenimiento de la remisión incluyen AZA, MTX, micofenolato, leflunomida, trimetoprim/ sulfametoxazol, etanercept y rituximab.

El estudio CYCAZAREM aleatorizó a pacientes con GPA o MPA en dos grupos, un grupo recibió AZA y otro CFM, se demostró que la AZA es un agente de mantenimiento de remisión eficaz, no hubo diferencias significativas en las tasas de recaída ni de eventos adversos. El MTX en el estudio NORAM, demostró ser igualmente eficaz que la AZA para el mantenimiento de la remisión, se estudió a 159 pacientes con GPA o MPA que lograron la remisión con CFM y fueron aleatorizados para recibir AZA (2 mg/kg / día) o MTX (25 mg / semana) durante 12 meses (147).

El trabajo de MAINRITSAN en 115 pacientes con GPA, MPA o vasculitis limitada al riñón, fue un estudio aleatorizado en 34 meses, comparó Rituximab 500 mg intravenosa (IV) en el ingreso al estudio y luego cada 6 meses × 18 meses y en el otro grupo AZA (2 mg/kg/día) durante 22 meses, se demostró una mayor frecuencia

de recaídas en el grupo de AZA vs rituximab, 4 pacientes del grupo de AZA fallecieron y ninguno del grupo de rituximab. El uso de GCs en dosis bajas (prednisona 5 a 10 mg/día) en mantenimiento es controversial; un metaanálisis reciente mostró que los ensayos que continuaron con los GCs de forma rutinaria durante 12 a 18 meses informaron tasas de recaída más bajas que los que suspendieron antes del sexto mes (148).

Otras Terapias: para la prevención de infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se recomienda utilizar trimetoprim sulfametoxazol 960 mg tres veces a la semana en pacientes que reciben CFM durante la terapia con este fármaco y 2 a 4 meses después, así también se recomienda en pacientes que reciben GCs y rituximab (149).

El recambio de plasma (Plasmaféresis) en el tratamiento de la vasculitis asociada a ANCA se investigó en el estudio MEPEX en 137 pacientes con GPA o MPA con compromiso renal confirmado mediante biopsia y creatinina sérica superior a 5,8 mg/dl, fueron aleatorizados para recibir siete sesiones de recambio plasmático en 14 días, se comparó con la metilprednisolona IV, el intercambio de plasma se asoció con una disminución del 24% en el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal a los 12 meses, no se observó diferencia en la supervivencia (150).

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se ha considerado para pacientes que no pueden recibir terapia inmunosupresora convencional por refractariedad a varios agentes inmunosupresores y altas dosis de GCs y/o con infecciones severas concomitantes; se requieren ensayos clínicos controlados más amplios para recomendar este tratamiento en VAA (151).

Tratamiento de GEPA: Los tratamientos que se consideran eficaces para el GPA y el MPA se usan también en el tratamiento de la GEPA, aunque existen menos estudios clínicos y se aplica la misma estrategia terapéutica general de inducción y mantenimiento de la remisión.

Las manifestaciones de vasculitis y asma se tratan en forma individual. El tratamiento del asma generalmente sigue las pautas recomendadas para pacientes sin GEPA. La terapéutica inicial de vasculitis en GEPA se basa en los GCs y los pacientes que no tienen factores de mal pronóstico definidos por la puntuación original de cinco factores (creatinina sérica >1.58 mg/dL, proteinuria >1g/día, compromiso GI grave, cardiomiopatía o compromiso del SNC) se pueden tratar con GCs solos, pero el 35% de los pacientes recaen cuando se reducen las dosis de este fármaco (98), se necesitan otros agentes inmunosupresores además de los GCs para pacientes con enfermedades más graves.

Al igual que con el GPA y el MPA, la CFM se usa generalmente para tratar manifestaciones que amenazan la vida o afectan órganos vitales (153). Un estudio aleatorizado y abierto mostró que la AZA era eficaz para el mantenimiento de la remisión en comparación con la CFM (152), pero se desconoce si la eficacia de un agente como la azatioprina es equivalente o superior a los otros agentes de mantenimiento de la remisión. Para los pacientes con y sin factores de mal pronóstico, aproximadamente el 80% de los pacientes requieren el uso a largo plazo de GCs para controlar manifestaciones como el asma (152, 153).

En una de las series de casos más grandes hasta la fecha, nueve pacientes con GEPA refractarios a la terapia convencional fueron tratados con rituximab en un solo centro. Los nueve pacientes se encontraban en remisión completa o parcial dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento. No se observaron recaídas en tres pacientes que fueron tratados preventivamente con rituximab (tiempo promedio 3 años) (154).

El mepolizumab es un nuevo fármaco utilizado para la GEPA, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5, la misma que activa los eosinófilos. Este medicamento normaliza los eosinófilos en sangre periférica, disminuye la actividad y contribuye a reducir el uso de los GCs; sin embargo, puede reactivarse la enfermedad cuando se suspende el mismo (155).

VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNITARIOS

Se conoce que diversos mecanismos como la presencia de complejos inmunes pueden causar inflamación de los vasos sanguíneos y generar vasculitis sistémica, en particular en vasos de pequeño calibre. Al inicio del siglo XX se utilizó el suero de caballo y sulfonamidas como agentes terapéuticos para enfermedades infecciosas, generando vasculitis de pequeños vasos por enfermedades del suero o fenómenos de hipersensibilidad (2). Entre las vasculitis mediadas por CI están: hipersensibilidad a inmunoglobulina A(IgA), vasculitis/púrpura de Schönlein-Henoch (HSP), crioglobulinemia mixta, vasculitis urticarial hipocomplementémica (UV) y eritema elevatum diutinum (EED).

La reacción de Arthus descrita con hallazgos clínicos e histológicos luego de la inyección de suero de caballo, en conejos fue la base para comprender las enfermedades mediadas por CI. Inicia con la activación del complemento, presencia de células inflamatorias, formación de trombos e infarto hemorrágico en las áreas de mayor inflamación (156). Los CI se forman en el sistema retí-

culo endotelial para neutralizar y eliminar antígenos extraños de manera rápida y eficiente; sin embargo, a veces no se depuran y se depositan en articulaciones, vasos sanguíneos y otros tejidos, iniciando la inflamación de los vasos sanguíneos vasculitis o glomerulos, glomerulonefritis (157).

La lesión patognomónica de vasculitis de pequeños vasos por CI es la púrpura palpable que no blanquea a la presión digital, pueden existir otras manifestaciones cutáneas como vesículas, pústulas, urticaria, ulceraciones superficiales, máculas y hemorragias en astillas. Las lesiones purpúricas pueden dejar una hiperpigmentación postinflamatoria, se observa en extremidades inferiores distales extendiéndose a veces a muslos, glúteos, tronco y extremidades superiores.

VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Se refiere a una vasculitis de pequeños vasos mediada por CI, comprende tanto la angeítis leucocitoclástica cutánea como la vasculitis por complejos inmunitarios inducida por fármacos o infecciones (Ver foto 10-12). Sin embargo, en aproximadamente la mitad de todos los pacientes con presunta vasculitis por hipersensibilidad, no se puede identificar un agente desencadenante y de acuerdo con la segunda nomenclatura de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill, la mayoría de los pacientes con una presentación de este tipo, serían diagnosticados como angeítis leucocitoclástica cutánea (5)



Foto 10-12. Vasculitis provocada por ingesta de diclofenac sódico

Cualquier medicamento puede asociarse con la inducción de una vasculitis por hipersensibilidad, los antibióticos (penicilinas y cefalosporinas) son los más frecuentes, también los diuréticos y antihipertensivos. Los síntomas clínicos se presentan 7 a 14 días después de comenzar el medicamento y se caracterizan por púrpuras, rash maculopapular y a veces lesiones de necrosis extensas de piel, puede existir mialgias, artralgias, tumefacción, generalmente son autolimitadas y desaparecen al suspender el fármaco.

El tratamiento con GCs debe aplicarse a pacientes con enfermedad cutánea severa y suspenderse luego de varias semanas; en los casos de recaídas frecuentes se prescribe GCs en dosis bajas (2).

VASCULITIS IGA (PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH HSP)

Es una vasculitis de pequeños vasos mediada por CI, por depósito de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos, su etiología sigue siendo desconocida, generalmente se presenta después de infecciones del tracto respiratorio superior y se ha sugerido como causa de HSP múltiples agentes bacterianos, virales e infecciosos (158).

Clinicamente existe una tríada clásica: dolor abdominal tipo cólico, artritis no erosiva y púrpura palpable en área glútea y extremidades inferiores (Ver foto 10-13), puede existir inicialmente infección del tracto respiratorio superior; además, manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, hemorragia digestiva y afectación renal con glomerulonefritis en un 10% a 50%.

La mayoría de los casos afecta a niños menores de 5 años y esporádicamente en adultos con un curso más prolongado de la enfermedad (1,2). En laboratorio, puede existir elevación de los reactantes de fase aguda, creatinina, hematuria aislada y en la endoscopia duodenitis, erosiones gástricas, colónicas o rectales y duodenitis erosiva.



Foto 10-13. Púrpura de Henoch-Shölen. Fuente: Macías I. Púrpura de Schönlein-Henoch: a propósito de un caso. *Reumatología Clínica*. 2010;6(4):231-232.

En casos leves como dolor articular se recomienda analgésicos o AINE. En casos complicados con glomerulonefritis, es conveniente un régimen inmunosupresor que incluya GCs en dosis altas. El micofenolato de mofetilo es una opción en pacientes con enfermedad renal grave como inmunosupresor y para ahorrar corticoides (2). En un 5% de los casos, se puede evidenciar compromiso renal con proteinuria y hematuria, que evoluciona a una insuficiencia renal permanente.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

Son vasculitis sistémicas que ocurren por la presencia de inmunoglobulinas circulantes, que precipitan a temperatura menores a 37° C y se solubilizan con el incremento de la temperatura. Esta precipitación genera vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos por CI circulantes, generando daño tisular por activación del complemento y expansión clonal de los linfocitos B (159). El suero de un paciente con crioglobulinemia colocado in vitro por 96 horas con incubación a 4° C precipita las proteínas plasmáticas (160).

La vasculitis crioglobulinémica, puede manifestarse con úlceras cutáneas grandes, isquemia digital y livedo racemosa. Se reconocen tres tipos principales de crioglobulinemia que se definen por las inmunoglobulinas con las que están asociadas. El tipo I, caracterizada por una gammapatía monoclonal (IgG o IgM), está asociada con la macroglobulinemia de Waldenström o el mieloma múltiple, es más probable que cause síndromes con hiperviscosidad (mareo, confusión, cefalea y evento cerebrovascular) que la vasculitis necrotizante.

La crioglobulinemia tipo II, se produce por hepatitis C en más del 90%, y las crioproteínas son IgM monoclonal e IgG policlonal (161). La crioglobulinemia tipo III con la IgG e IgM policlonal, se asocia con inflamación crónica, enfermedad autoinmune e infección. Las crioglobulinemias tipo II y III se manifiestan con una tríada clínica: púrpura, artralgias y mialgias. Su asociación se conoce como crioglobulinemia mixta. La púrpura puede ser extensa y confluyente, a veces afecta al tronco, extremidades superiores y cara; en la mayoría de los casos, la erupción se limita a las extremidades inferiores, rara vez riñones y nervios periféricos.

El tratamiento combina las terapias antivirales y disminución de células B, el rituximab, agota los linfocitos B periféricos reduciendo las células plasmáticas que producen crioglobulinas. Los pacientes con crioglobulinemia mixta no asociada con la hepatitis C o una neoplasia linfoproliferativa, responde bien al tratamiento con rituximab y GCs. Entre las causas de mortalidad está el compromiso renal, hepático, infecciones y alteraciones asociadas a vasculitis (162).

VASCULITIS URTICARIAL HIPOCOMPLEMENTÉMICA

La vasculitis urticarial hipocomplementémica (HUV siglas en inglés) es parte de algunos síndromes que pueden tener complemento normal UV o el síndrome HUV o (HUVS por siglas en inglés). La HUV cursa con un trastorno crónico en donde hay manifestaciones clínicas superpuestas con LES: dermatitis de

interfaz por depósito de inmunoreactantes (inmunoglobulinas y complemento), a nivel de la unión dermoepidérmica, se forma una alteración cuyo patrón es similar a la banda lúpica (163).

Las lesiones HUV se presentan con dolor moderado, lesiones cutáneas centripetas, sensibilidad, prurito y ardor. Se localiza en tronco y partes proximales de las extremidades, pueden tardar días en resolverse por completo con una hiperpigmentación residual, se agravan sin terapia a diferencia de la urticaria común, que generalmente se resuelve en 24 a 48 horas. Los pacientes con HUV o HUVS pueden presentar lesiones purpúricas que son más dominantes que las lesiones urticariales.

En el tratamiento algunos casos de HUV responden a terapias utilizadas para el tratamiento del LES como prednisona en dosis bajas, hidroxicloroquina, dapsona u otros agentes inmunomoduladores. En casos graves de HUVS con glomerulonefritis u otro compromiso orgánico, pueden requerir dosis altas de GCs o inhibidores del factor TNF.

VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Generalmente estos procesos inflamatorios de vasos sanguíneos de pequeño calibre ocurren rara vez sin las manifestaciones clínicas de la enfermedad autoinmune subyacente. Las enfermedades que podrían verse comprometidas con vasculitis son: enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, LES y los síndromes de superposición (Ver foto 10-14).



Foto 10-14. Vasculitis secundaria en paciente con LES.

La vasculitis cutánea en estas enfermedades, casi siempre se asocian con hipocomplementemia y títulos altos de anticuerpos antinucleares (ANA). Es importante confirmar la sospecha clínica con la biopsia. El tratamiento debe estar enfocado a la enfermedad de base, el seguimiento dependerá del éxito de la terapia de remisión y mantenimiento, con frecuencia se requiere de GCs e inmunosupresores (20).

La vasculitis reumatoide: puede afectar a vasos de pequeño y mediano calibre, es una complicación grave de la artritis reumatoide, que requiere tratamiento agresivo; algunas lesiones resultan difíciles de distinguir de la poliarteritis nodosa, generalmente se presenta en pacientes con destrucción de las articulaciones, nódulos reumatoides y FR positivo. La presencia de úlceras cutáneas profundas cerca de los maléolos es el sello de la enfermedad de la vasculitis reumatoide, a veces complicada con una mononeuritis múltiple, requiere una inmunosupresión con corticoides a dosis alta y rituximab.

PUNTOS CLAVE PARA RECORDAR

- Las vasculitis son procesos inflamatorios de los vasos sanguíneos que conduce a isquemia, aneurisma y daño de órganos vitales. Los criterios de clasificación se establecen por el tamaño de los vasos y manifestaciones clínicas; la prevalencia e incidencia es variable.

- Arteritis de la Temporal, afecta arterias de gran tamaño como la aorta proximal, carótida externa y temporal, más común en mayores de 50 años; la cefalea es frecuente, con dolor del cuero cabelludo al peinarse, claudicación mandibular, pérdida de la visión y puede asociarse a PMR.

- Arteritis de Takayasu, "sin pulso", afecta aorta y ramas principales, aparece en mujeres jóvenes y niños, frecuente en Japón, China e India; se manifiesta por claudicación, pulso ausente, soplo carotídeo, presión arterial elevada y asimétrica e insuficiencia cardíaca.

- La PAN es una vasculitis necrotizante sistémica que compromete vasos de mediano calibre, al disminuir incidencia de la hepatitis B, bajó la prevalencia de la PAN; clínicamente se presenta con pérdida de peso, púrpura, mononeuritis múltiple e isquemia mesentérica o renal.

- Las vasculitis asociada a los ANCA afecta a los vasos de pequeño calibre, contempla tres tipos: Granulomatosis con Poliangitis antes denominada de Wegener, la Poliarteritis microscópica y la Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis o de Churg-Straus.

- Vasculitis Granulomatosa con Poliangitis, presenta lesiones granulomatosas en el aparato respiratorio alto y bajo, incluye lesiones destructivas de senos paranasales, glomerulonefritis pauciinmune, se asocia con anticuerpos cANCA contra proteinasa 3.

- La Poliangeitis Microscópica presenta glomerulonefritis pauciinmune, hemorragia alveolar. La Granulomatosis Eosinofílica tiene infiltración tisular de eosinófilos, asma eosinofilia periférica, las dos se asocian con pANCA contra mieloperoxidasa 3.

- Las vasculitis de pequeños vasos se caracterizan por una producción excesiva y falta de eliminación de complejos inmunes, incluye a la vasculitis por hipersensibilidad, por IgA y crioglobulinémica, menos frecuente la urticarial hipocomplementémica y por IgG4.

- En la práctica clínica las enfermedades reumáticas como la AR, LES, síndrome de Sjogren, presentan vasculitis de vasos de pequeño calibre, se expresan con afectación cutánea y se asocian con hipocomplementemia y ANA.

- Los fármacos utilizados en la mayoría de las vasculitis sistémicas, incluyen los GCs a dosis altas, aunque dependerá de la severidad del cuadro. La CFM en fase de inducción, en remisión AZA. Para la arteritis temporal el MTX; y, en formas severas de vasculitis con afectación a órganos puede requerirse rituximab y/o plasmaféresis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terrier B, Darbon R, Durel C, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(2): 351.
2. Firestein G, Budd R, Gabriel S. Kelley & Firestein's. *Textbook of Rheumatology.* Tenth Edition Vol. II, Elsevier, 2017.
3. Hoang M, Park Joonsoo. Vasculitis. En: Hoang M, Selim MA. *Vasculitis. Hospital Based Dermatopathology.* 2020, p. 247-292.
4. Zeek PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol.* 1952; 22 (8): 777-790.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
6. Watts R, Ntatsaki E. Classification and epidemiology of vasculitis. En: Hochberg M, Gravalles E, Silman A, et al. *Rheumatology.* Seventh Edition. Elsevier. 2015, p. 1339-1348e2
7. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, et al. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 192-194.
8. Regan MJ, Green WR, Stone JH. Ethnic disparity in the incidence of temporal arteritis: a 32-year experience at an urban medical center. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: S108.
9. Thief of Guevara D, Cerda F, Carreño MA, et al. Update in the study of Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Rev Chil Radiol.* 2019; 25 (1): 26-34.
10. Barron KS, Shulman ST, Rowley A, et al. Report of the National Institutes of Health Workshop on Kawasaki's Disease. *J Rheumatol.* 1999; 26: 170-190.
11. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 859-864.
12. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 488-498.
13. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within the vasculitis associated with ANCA. *N Engl J Med.* 2012; 367: 214-223.
14. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking can trigger immune reactions restricted by HLA-DR (shared epitope) to autoantigens modified by citrullination. *Rheum arthritis.* 2006; 54: 38-46.
15. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med.* 2014; 371: 50-57.
16. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium - and large - vessel vasculitis. *N Engl Med.* 2003; 349 (2): 160-169.
17. Weyand CM, Lino YJ, Goronzy JJ. The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications. *J Neuroophthalmol.* 2012; 32 (3): 259-265.
18. Chuang T-Y, Hunder GG, Ilstrup DM, et al. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 672.
19. Kermani TA, Schafer VS, Crowson Cs, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 780.
20. Bijlsma J, Hachulla E. (edit). *Textbook on Rheumatic Diseases.* Third Edition EULAR, 2018.
21. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, López-Díaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheum arthritis.* 2009; 61: 15.
22. Carmona F, Mackie S, Martín J, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA Class II region to susceptibility to giant cell arteritis. *AJHG* 2015; 96 (4): 565-580.
23. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al. Criteria of the 1990 Colombian College of Rheumatology for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1088-1093.
24. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of polymyalgia rheumatic in Olmsted County, Minnesota, 1970-1991. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(3): 369-73.
25. Boesen P, Sorensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum.* 1987; 30 (3): 294-299.
26. Elling P, Olsson EN, Elling H. Synchronous variations in the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *The Journal of Rheumatology.* 1996; 23 (1): 112-119.
27. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis*

- Rheum. 2004e; 33 (5): 289-93.
28. Wagner AD, Wittkop U, Prahst A, et al. Dendritic cells co-localize with activated CD4+T cells in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(2): 185-192.
29. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (1): 43-49.
30. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th2 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010; 121 (7): 960-15.
31. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9 (12): 731-740.
32. Kreiner F, Langberg H, Galbo H. Increased muscle interstitial levels of inflammatory cytokines in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1):3768-3775.
33. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, et al. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors. *Rheum arthritis*. 1998; 41: 1960.
34. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporary arteritis? *JAMA* 2002; 28: 92
35. Piggott K, Biousse V, Newman NJ, et al. Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 2009; 2: 596.
36. Alba R, Muñoz R, Espinoza L, et al. *Rheumatological Inflammatory Diseases*. 1st. Edition. United States: PANLAR; 2016.
37. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125 (6): 893.
38. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visual loss in an Italia Population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 53(2): 293-297.
39. Miller NR. Visual manifestations of temporal arteritis. JH Stone DB Hellmann. *North American rheumatic disease clinics*. WB Saunders Philadelphia. 2001; 781.
40. Martínez-Valle F, Solans R, Bosch J, Vilardel M. Aortic involvement in giant cell arteritis. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (7): 521-524.
41. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1221-1226.
42. Wise CM, Agudelo CA, Chmelewski WL, et al. Temporal arteritis with low globular sedimentation rate: a review of five cases. *Rheum arthritis* 1991; 34: 1571.
43. Kermani T, J Schmidt J, C Crowson C, et al. Usefulness of erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein for diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012; 41: 866.
44. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, et al. Acute phase response reactants and the risk of developing relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective follow up study. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 3-38.
45. Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, et al. Analysis of temporal artery biopsies over a period of 18 years in a community hospital. *Eur J Intern Med*. 2009; 20 (5): 533-536.
46. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 261.
47. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, et al. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 44.
48. Cantini F, Niccoli L, Storri L. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33 (5): 294-301.
49. Miller NR. Visual manifestations of temporal arteritis. In Stone JH, Hellmann DB, editors: *Rheumatic disease clinics of North America*, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 781.
50. Mazlumzadeth M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3310.
51. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017; 377: 317.
52. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum dis*. 2015; 74: 1799-1807.
53. Carvajal G, Cornec D, Rnaudineau Y, et al. Inflammatory markers are quickly improved by tocilizumab in early polymyalgia rheumatica and might early response to interleukin-6 blockade. *Rheumatol Ther*. 2021; 8: 751-760.
54. Gamboa P. Takayasu's arteritis. *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27(5): 428-433.
55. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994; 120: 919.
56. Origuchi T, Fukui S, Umeda M, et al. The severity of Takayasu arteritis is associated with the HLA.B52 allele in Japanese patients. *Tohoku J Exp Med*. 2016; 2389: 67.
57. Tavora F, Burke A. Revisión de la aortitis ascendente aislada: diagnóstico diferencial, que incluye artitis sífilítica, de Takayasu y de

- células gigantes. *Patologia*. 2006; 38: 302.
58. Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(5): 1353-1360.
59. Qi Y, Yang L, Zhang H, et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 2781-2788.
60. Know OC, Lee SW, Park YB, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 142.
61. Park M-C, Lee SW, Park YB, et al. Clinical characteristics and results of Takayasu arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity evaluation and angiographic classification. *Scand J Rheumatol*. 2005; 3:28.
62. Tso E, Flamm SD, White RD, et al. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1634-1642.
63. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology* 2014; 53: 793.
64. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or recurrent Takayasu arteritis with methotrexate. *Rheum arthritis* 1994; 37: 578.
65. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitis: proposal for an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192.
66. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche arterieller krankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brihgtii und rapid fortschreitender allgemeiner Mukellahmung einhergeht. *Deutch Arch Klin Med*. 1866; 1: 484-518.
67. Lightfoot R, Beat A, Bloch D, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*, 1990; 33(8): 1088-1093.
68. Henegar C, Pagnoux C, Puchal X, et al. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1528-1538.
69. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of vasculitis. In: Ball GV, Bridges SL, eds. *Vasculitis*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008: 7-22.
70. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome in a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (8): 1329-37.
71. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al. Prevalence of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis and Churg - Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: an estimate of capture - recapture. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 92-99.
72. McMahon BJ, Heyward WL, Templin DW, et al. Hepatitis B-associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long-term follow-up. *Hepatology*. 1989;9:97-101.
73. Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the territory of the Australian capital and southeastern New South Wales. *Intern Med J*. 2008; 38: 816-823.
74. Watts RA, Lane SE, Scott DG, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 1156-1157.
75. Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus: clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (5): 313-322.
76. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for mixed vasculitis associated with hepatitis C cryoglobulinemia: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3696-3706.
77. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: an exhaustive review. *Int J. Dermatol*. 2010; 49: 750-756.
78. Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002; 288: 1632-1639.
79. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical characteristics and results in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and admitted to the French database of the Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 616-626.
80. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17 (1): 41-48.
81. Klugers N, Pagnoux C, Guillevin L, et al. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br. J. Dermatol*. 2008; 159: 615-620.
82. Howard T, Ahmad K, Swanson JA, et al. Polyarteritis nodosa. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014; 17(4): 247-251.
83. Chang Lin Y, Kalot M, Husainat N, et al. Polyarteritis Nodosa: A systematic review of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatology*. 2021; 3(2): 91-100.

84. Ferro F, Quartuccio L, Monti S, et al. One year review 2021: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39(129): S3-S12.
85. Guillevin L, Mahr A, Cohen F, et al. French Vasculitis Study Group. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchange to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 2004; 51(3): 482-7.
86. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(2): S71-81.
87. Ribic C, Cohen P, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4): 1186-1197.
88. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 2nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015; 25(3): 239-245.
89. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003; 112:495-501.
90. Parmar RC, Somale A, Bavdekar SV, et al. Incomplete Kawasaki disease with recurrent skin peeling: a case report with the review of literature. *J Postgrad Med*. 2003; 49: 72-74.
91. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010; 69(8): 194-197.
92. Kottek A, Shimizu C, Burns JC. Kawasaki disease in monozygotic twins. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1114-1116.
93. Alphose MP, Duong TT, Shumitsu C, et al. Inositol-triphosphate 3-kinase C mediates inflammasome activation and treatment response in Kawasaki disease. *J Immunol*. 2016; 197(9): 3481-9.
94. Anzai F, Watanabe S, Kimura H, et al. Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 138:185-96.
95. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19(8): 477-89.
96. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Current Rheumatology Reports*. 2020; 22 (10):75.
97. Ha KS, Jang G, Lee KC, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(3):343-9.
98. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association (published correction appears in circulation. 2019; 140(5):e181-e184). *Circulation*. 2017; 135(17):e927-e999.
99. Silva-Rengifo C, Velásquez-Sotomayor M, Barboza J. Edn of lockdown and occurrence of a Kawasaki-like syndrome in children, relationship with COVID-19. *Act Med Perú*. 2020; 37(3):404-406.
100. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239):1771-1778.
101. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, et al. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 20(2): 141-144.
102. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):440-443.
103. Wu MH, Chen HC, Yeh SJ, et al. Prevalence and the long-term coronary risks of patients with Kawasaki disease in a general population 40 years: a national database study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:566-570.
104. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315(6):341-347.
105. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1731-1738.
106. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158(4):644-649.e1.
107. Cohen S, Tacke CE, Straver B, et al. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2059-2061.
108. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):768-74.
109. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of co-

- ronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomized controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial (published correction appears in *Lancet*. 2019; 393(10180):1504. *Lancet*. 2019;393(10176):1128-1137.
110. Okada S, Azuma Y, Suzuki Y, et al. Adjunct cyclosporine therapy for refractory Kawasaki disease in a very young infant. *Pediatr Int*. 2016;58(4):295-296.
111. Duna DF, Cotch MF, Galperin C, et al. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16(6): 669-674
112. De Lind van Wijngaarden RAF, van Rijn L, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 237-252.
113. Watts RA, Mooney J, Skinner J, et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(5): 926-931.
114. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(6): 1029-1033.
115. Yu F, Chen M, Gao Y, et al. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49(5): 607-614.
116. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, et al. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*. 2009; 136(2):507-518.
117. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1101-1107.
118. Robson et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 in press.
119. Watts R, Mahr A, Mohammad A, et al. Clasificación, epidemiología y subgrupos clínicos de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). *Trasplante de diálisis de nefrología*. 2015; 30(1):i14-i22.
120. Redondo B, Mena N, Cabezas A, et al. The worldwide incidence and prevalence of ANCA Vasculitis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(12):344-345.
121. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005; 143(9): 621-631.
122. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmological manifestations of systemic necrotizing vasculitis at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42: 507-514
123. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies of 67 patients. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 315-333.
124. Lynch J, Tazelaar H. Wegener Granulomatosis (Granulomatosis with Polyangiitis): evolving concepts in treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32:274-297.
125. Reinhold E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-1032.
126. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Afectación cutánea en vasculitis cutánea y sistémica. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 467-476.
127. Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24 (41): 60-64.
128. Suppiah et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology*. 2022 in press.
129. Primo VC, Marusic S, Franklin CC, et al. Anti-PR3 immune responses induces segmental and necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*. 2010; 159 (3): 327-337.
130. Niiyama S, Amoh Y, Tomita M, et al. Dermatological manifestations associated with microscopic polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2008; 28 (6): 593-595.
131. Holes S. Granulomatosis with polyangiitis: update and key concepts. *Cuban Journal of Rheumatology*. 2016; 18 (1): 36-44.
132. Guillevin L, Durand B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (3): 421-30.
133. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathological classification of glomerulonephritis associated with ANCA. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (10): 1628-1636.

134. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteriti nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27: 277-301.
135. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33 (8): 1094-1100.
136. Grayson et al. 2022 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Arthritis and Rheumatology.* 2022 in press.
137. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (12): 1560-1565.
138. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Immunol front.* 2014; 5: 549.
139. North I, Streck M, Leff A. Churg syndrome - Strauss. *The Lancet* 2003; 361 (9357): 587-594.
140. Comarmond CD, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270-281.
141. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(1): 24-30.
142. Baldini C, Talarico R, Della A, et al. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(3): 527-43.
143. Flossmann O, Berden A, Groot K, et al. Long-term patient survival in vasculitis associated with ANCA. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3): 488-94.
144. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1435-45.
145. Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(10): 670-80.
146. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 36(3): 221-32.
147. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2790-803.
148. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of the duration of glucocorticoid therapy on the rate of relapse in vasculitis associated with cytoplasmic neutrophil antibodies: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 1166-1173.
149. Stegeman CA, Tervaert JW, Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Group of Dutch co-trimoxazole Wegener estudio. *N Engl J Med.* 1996; 335(1): 16-20.
150. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(7): 2180-2188.
151. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 349-359.
152. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognostic factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Rheum arthritis* 2008; 58: 586-594.
153. Cohen C, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor prognostic factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Rheum arthritis* 2007; 57: 686-693.
154. Thiel J, Hassler F, Salzer U, et al. Rituximab in the treatment of refractory or recurrent eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R133.
155. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse et al. Treatment of patients with hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1215-1228.
156. Arthus M. Inyecciones repetidas de suero de cheval cuez le lapin. *CR Soc Biol.* 55 : 817 - 825 1903
157. Nangaku M, Couser WG. Mecanismos de formación de depósitos inmunes y la mediación de la lesión renal inmune. *Clin Exp Nephrol.* 9 : 183 - 191 2005
158. Mills JA, BA Michel , DA Bloch , et al.: Criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990 para la clasificación de la púrpura de Henoch-Schönlein. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1114 - 1121.
159. Arango A, Velásquez C. Crioglobulinemias. *Rev Colom Reumatol.* 2012; 19(1): 40-51
160. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18(1): 54-63
161. Gatta A, Giannini C, Lampertico P, et al. Hepatotropic viruses: news insights in pathogenesis and treatment. *Clin Exp Rheumatol.*

2008; 26(48); 533-538

162. Della Rosa A, Marchi F, Catarsi E, et al. Mixed Cryoglobulinemia and mortality: a review of the literatura. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(51): S105-S108

163. Davis DM, JD Brewer : vasculitis urticarial y síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementemica. Immunol Allergy Clin North Am. 24 : 183- 213 2004



Dr. Sergio Vicente Guevara Pacheco. PhD

Perfil académico

Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad de Cuenca.
Especialidad en Reumatología. Universidad Nacional de Colombia – Universidad de Guayaquil.
Profesor de Reumatología en la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca.
Fellowship at the Arthritis Section of Cooper Hospital/University Medical Center, Robert Wood Johnson Medical School at Camden, New Jersey, Estados Unidos.
Maestría en Investigación de la Salud. Universidad de Cuenca.
Máster Universitario en Competencias Médicas Avanzadas en la Especialidad de Enfermedades Autoinmunes. Universitat de Barcelona.
Doctorado en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Tumbes.
Doctorado en Medicina e Investigación Traslacional. Universitat de Barcelona.

Ejercicio profesional en Reumatología

Médico tratante asociado del Hospital "Vicente Corral Moscoso", Cuenca-Ecuador.
Médico tratante adscrito al Hospital Militar Tarqui II, Cuenca-Ecuador.
Médico tratante del Hospital "Santa Inés", Cuenca-Ecuador.
Médico tratante Consultorio de Especialidades Médicas "Santa Inés", Cuenca-Ecuador.

Responsabilidades administrativas-académicas y gremiales

Decano de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca.
Subdecano de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca.
Director del Posgrado de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca.
Director de la Maestría de Investigación en Salud. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca.
Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) filial del Azuay.
Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER).
Miembro de número de la Asociación Colombiana de Reumatología (ASOREUMA).

Menciones Honoríficas

CUM LAUDE, Doctorado por la Universitat de Barcelona.
Distinguido Maestro Benemérito por la Asociación Colombiana de Reumatología.

Investigaciones y Publicaciones

Director de Proyectos de Investigación en la DIUC, Universidad de Cuenca.
Autor de 35 artículos en revistas internacionales y locales, de investigaciones realizadas en los sectores comunitarios y hospitalarios del país.
Autor del libro "Examen clínico del paciente reumático"
Miembro de comités editoriales en revistas médicas en Latinoamérica.
Presentación de pósteres en Congresos de Reumatología en Colombia, Ecuador, PANLAR y EULAR.

A través de una narrativa sencilla, el Profesor Sergio Guevara expone los temas como: artrosis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, fibromialgia, artritis por cristales de ácido úrico y los cristales de pirofosfato de calcio, reumatismo extra-articular, lumbalgia, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, osteoporosis y vasculitis primarias. Es un compendio, en el que cada capítulo está estructurado y actualizado, con referencias estrictas y se revisan desde los aspectos generales, epidemiología, fisiopatología, aspectos clínicos y tratamiento. Las imágenes a color, son un aporte importante para el entendimiento de los capítulos.

Los tópicos tratados son esenciales para que el médico general, internistas, reumatólogos y diferentes especialistas, puedan revisar y tratar o dirigir a los pacientes con un diagnóstico definido.

Dr. Antonio Iglesias Gamarra
Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
Especialista en Medicina Interna, Reumatología e Inmunología.

ISBN: 978-9978-14-522-7



9 789978 145227